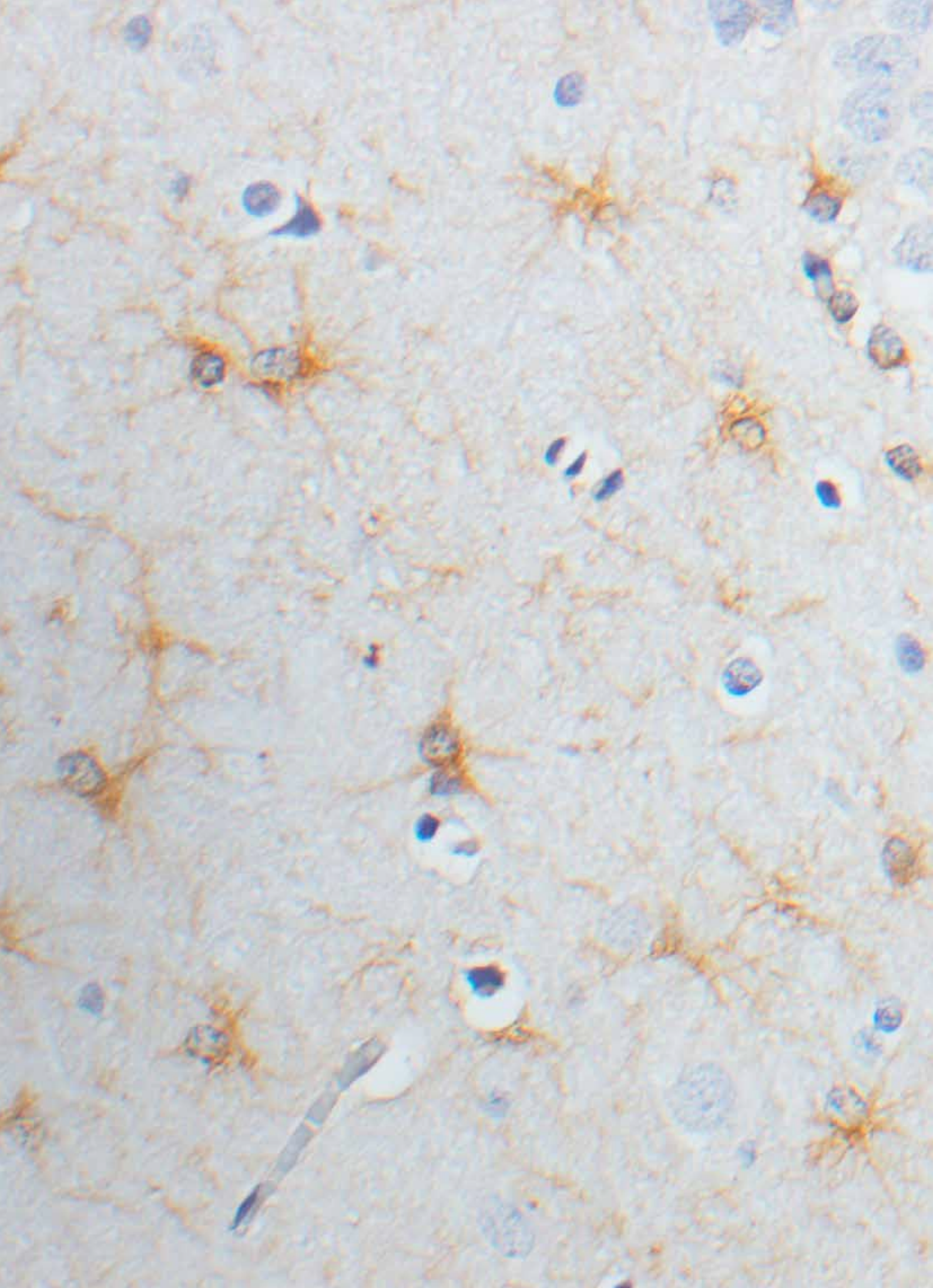


Νευροανοσολογία

Απρίλιος - Μάιος - Ιούνιος 2021
April - May - June 2021

Τόμος 2 - Τεύχος 2
Vol. 2 - Issue 2

- ▶ **ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΝΕΥΡΩΝΕΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ HUNTINGTON**
- ▶ **ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΝΕΥΡΩΝΕΣ: ΝΕΑ ΠΙΘΑΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ**
- ▶ **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ**
- ▶ **ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SUNCT ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**





ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος
Αντιπρόεδρος: Λ. Πρόμπερτ
Γ. Γραμματέας -
Ταμίας: Ν. Γρηγοριάδης
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Δ. Καραγωγέως
Γ. Κόλλιας
Π. Παπαθανασόπουλος
Σ. Περίδου
Π. Σιδεράς
Κ. Σταματόπουλος
Γ. Χατζηγεωργίου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 2^{ου} ΤΟΜΟΥ - 2^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Χ. Μπακιρτζής

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής
Μ. Μποζίκη
Ι. Νικολαΐδης
Δ. Κίτσος
Μ. Σαββάκη
Β. Μαστοροδήμιος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσης

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ
ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
Διεύθυνση: Πολυτεχνείου 23,
Θεσσαλονίκη
Τ.Κ. 546 25

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
Χαμόμυλο Αχαρνών
Τ.Κ. 136 71
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1
Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

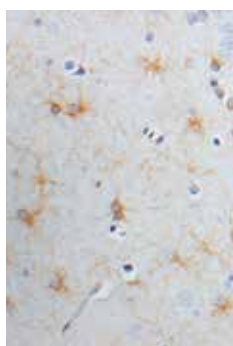
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- **ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΝΕΥΡΩΝΕΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ HUNTINGTON**
Χρήστος Τσαγκάρης, Μαρία Σαββάκη 8
- **ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΝΕΥΡΩΝΕΣ: ΝΕΑ ΠΙΘΑΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ**
Κωνσταντίνα-Ιωάννα Φλώρου, Αθανάσιος Μιχαήλ, Μαρία Σαββάκη 12
- **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ**
Παναγιώτα Λαγκαδίτη, Χρήστος Μπακιρτζής, Έλλη Ντελή, Θεανώ Τάτσι, Ιωάννης Νικολαΐδης, Μαρίνα Κλεοπάτρα Μποζίκη, Νικόλαος Γρηγοριάδης 16
- **ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SUNCT ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**
Περίδου Συγκλητή-Ερριέττα, Βαβουγιός Γεώργιος, Γιαννοπούλου Κωνσταντίνα, Ντόσκας Τριαντάφυλλος 23

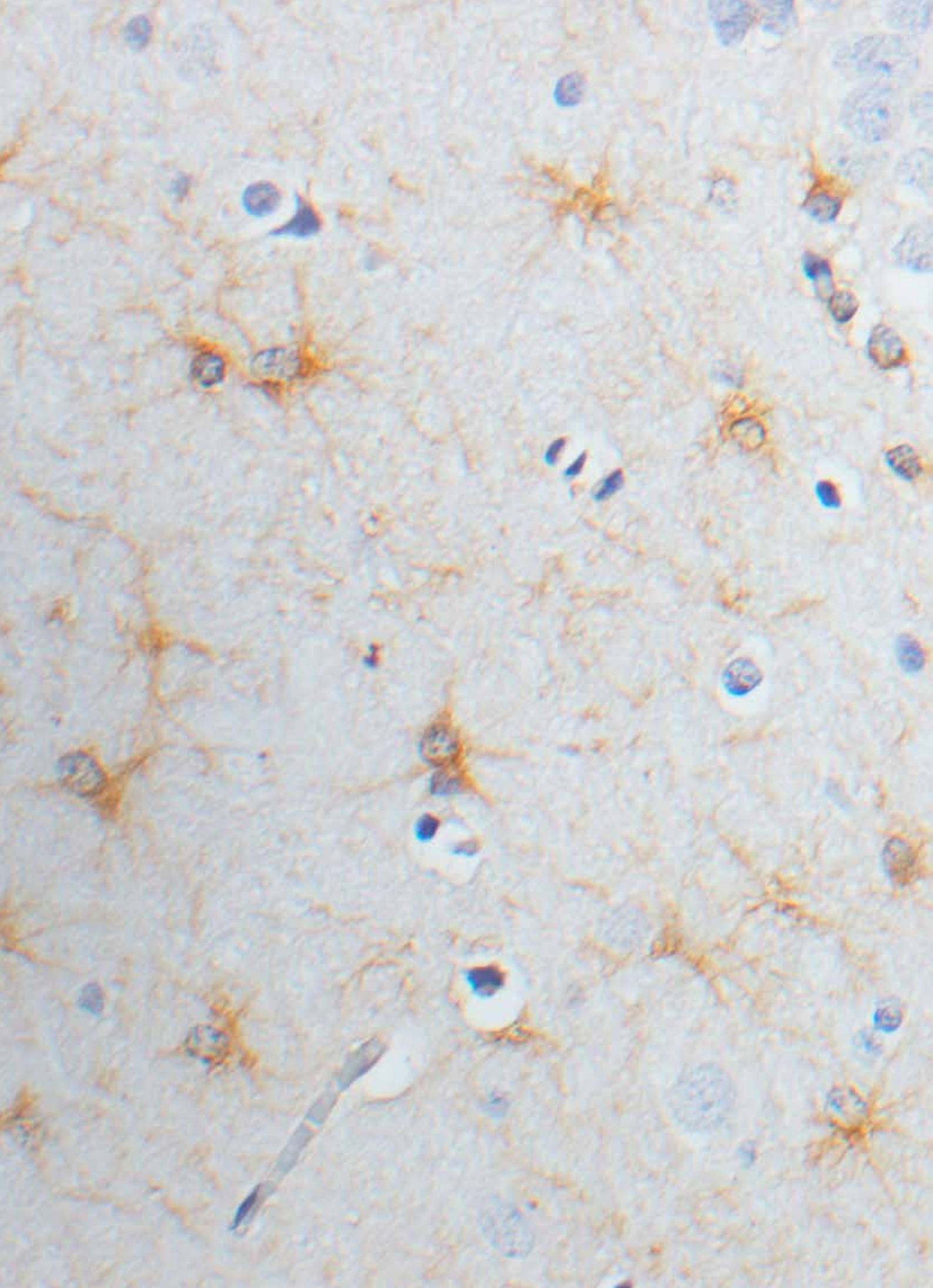


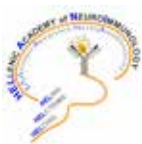
Λεζάντα φωτογραφίας

Πρωτοπλασματικά αστροκύτταρα (καφέ / κιτρινωπό χρώμα) στον ιππόκαμπο φυσιολογικών μυών. Όλοι οι πυρήνες παρουσιάζονται με μπλε χρώμα. Αυτά τα κύτταρα βρίσκονται διάσπαρτα στην φαϊά ουσία και παρουσιάζουν διακλαδισμένες προσεκβολές.

Εικόνα από το εργαστήριο πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ







Official Journal of the Hellenic
Neuroanatomical Society

23, Politechniou

P.C. 546 25

THESSALONIKI - GREECE

Tel.: +30 2313 050 426

www.helani.gr journal@helani.gr

HELANI BOARD OF DIRECTORS

President: I. Iliopoulos
Vice President: L. Probert
G. Secretary -
Treasurer: N. Grigoriadis
Members: K. Voumvourakis
D. Karagogeos
G. Kollias
P. Papanthanasopoulos
S. Pelidou
P. Sideras
K. Stamatopoulos
G. Xatzigeorgiou

EDITOR IN CHIEF

I. Iliopoulos

EDITOR 2nd VOL. - 2nd ISSUE

C. Bakirtzis

ASSOCIATE EDITORS

C. Bakirtzis
M. Boziki
I. Nikolaidis
D. Kitsos
M. Savvaki
V. Mastorodemos

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROANOSIOLOGY SOCIETY
Address: 23, Politechniou
Thessaloniki - Greece
P.C. 546 25

PRINTED EDITION AND PDFs

Lyhnia S.A.
7, Andravidas str., Athens
Χαμόμυλο Αχαρνών
P.C. 136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: +30 210 34.10.436 - 1
Fax: +30 210.34.25.967
www.lyhnia.com

SUBSCRIPTIONS FEES

Free

Contents

ARTICLES

- CONVERSION OF ASTROCYTES INTO NEURONS
IN MOUSE MODELS OF HUNTINGTON'S DISEASE
Christos Tsagaris, Maria Savvaki 8
- GLIA-TO-NEURON CONVERSION IN MOUSE MODELS
OF PARKINSON'S DISEASE
Konstantina-Ioanna Florou, Michael Athanasios, Maria Savvaki 12
- VITAMIN D IN MULTIPLE SCLEROSIS. CORRELATIONS
WITH PHYSICAL DISABILITY AND COGNITIVE FUNCTION
*Panagiota Lagaditi, Christos Bakirtzis, Elli Nteli, Theano Tatsi, Ioannis Nikolaidis,
Marina Kleopatra Boziki, Nikolaos Grigoriadis* 16
- SECONDARY SUNCT SYNDROME IN A PATIENT
WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND PSORIASIS:
DIAGNOSTIC AND TREATMENT CONSIDERATIONS
*Syglkiti-Henrietta Pelidou, George Vavougius, Konstantina Giannopoulou,
Triantafyllos Doskas* 23

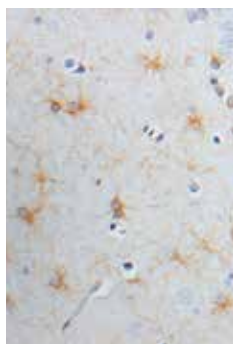
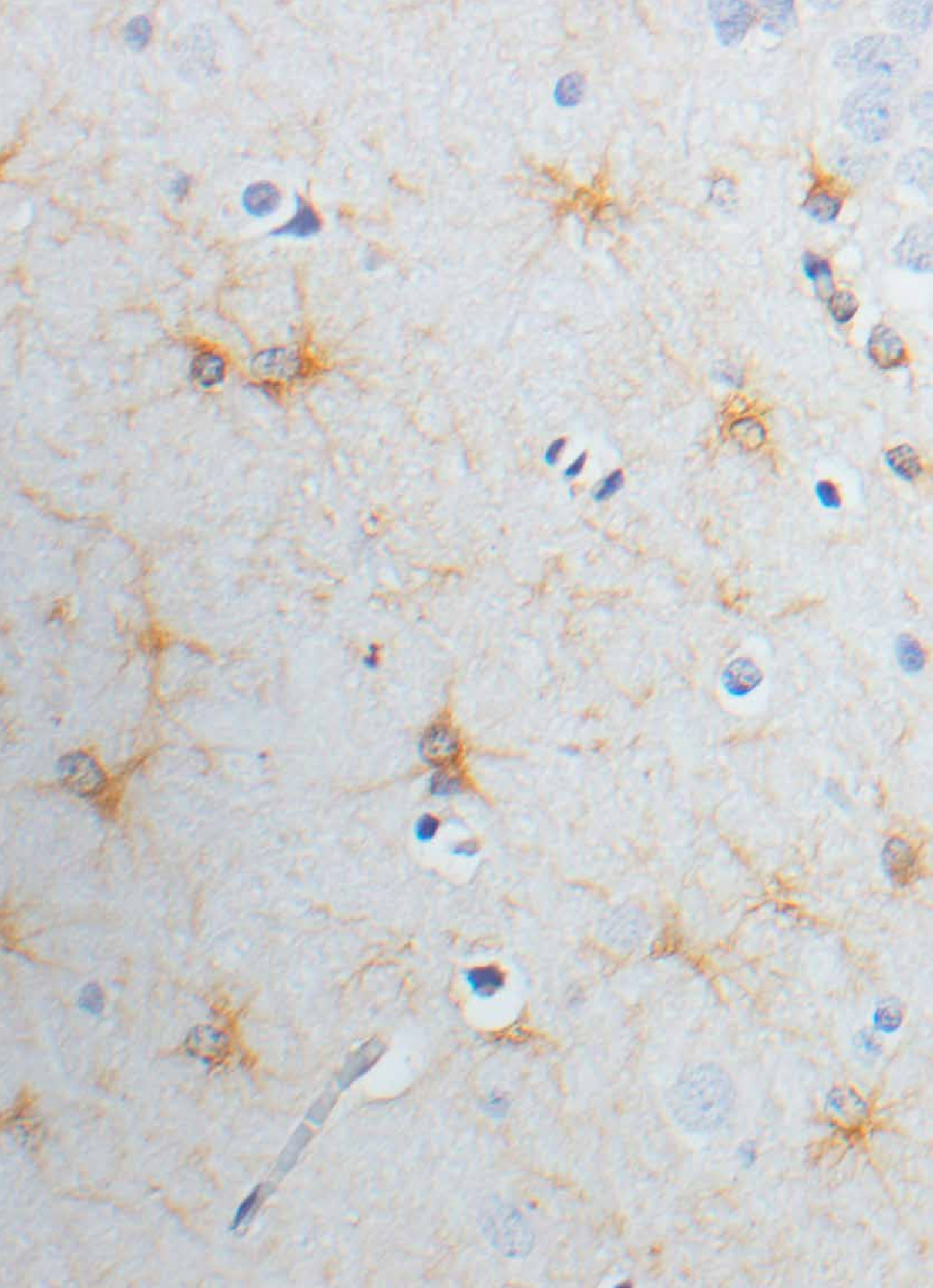


Figure legend

Protoplasmic astrocytes (brown / yellowish color)
in the hippocampal formation of naive mice.
All nuclei are represented in blue color.
These cells are widely distributed in the gray matter
and exhibit highly branched bushy processes.

*Image from Laboratory of experimental Neurology
and Neuroimmunology, second department of Neurology,
AUTH*







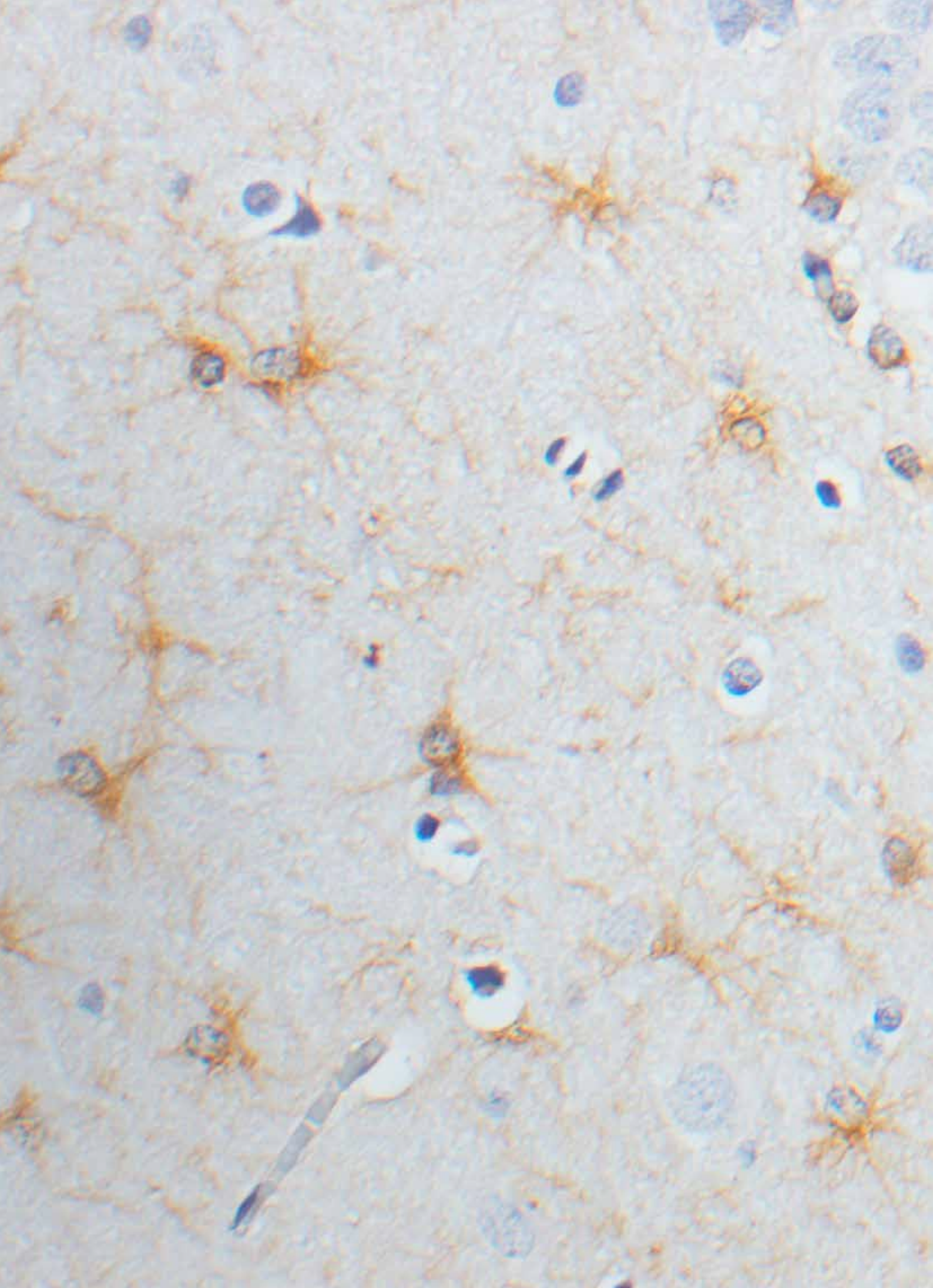
Πρόλογος

Η έκδοση του περιοδικού *ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ* της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. φιλοδοξεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο τόσο για τον κλινικό Νευρολόγο όσο και για το βασικό Ερευνητή που δραστηριοποιείται στο πεδίο της Νευροανοσολογίας και Νευροβιολογίας. Για το λόγο αυτό η Συντακτική ομάδα επιδιώκει σε κάθε τεύχος να αντιπροσωπεύονται άρθρα που αφορούν κλινικά ζητήματα διαγνωστικής και/ή θεραπευτικής στο πεδίο των ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων νοσημάτων του Κεντρικού και Περιφερικού Νευρικού Συστήματος, καθώς επίσης και κείμενα τα οποία, με διατύπωση προσιτή και για τον κλινικό ιατρό, παρέχουν τις πλέον πρόσφατες γνώσεις στο πεδίο των βασικών ερευνών. Ταυτόχρονα, μέσω της συνδυαστικής αυτής προσέγγισης το περιοδικό *ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ* ελπίζουμε να φέρει κοντά επιστήμονες από συναφή επιστημονικά πεδία και οι οποίοι, με αφορμή τόσο την πρόσφατη ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων νευρολογικών νοσημάτων, όσο και την ολοένα και ευρύτερα αναγνωρισμένη συνεισφορά ανοσοβιολογικών παραμέτρων στη σύγχρονη διαχείριση και θεραπευτική των νοσημάτων αυτών, συνεργάζονται με τον κλινικό Νευρολόγο. Στο πλαίσιο αυτό ο Πρόεδρος και το Δ.Σ. της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. με ιδιαίτερη χαρά καλούν κλινικούς ιατρούς και ερευνητές που δραστηριοποιούνται σε ιατρικές ειδικότητες και ευρύτερα επιστημονικά πεδία όπως, ενδεικτικά αναφέρονται, της Ρευματολογίας, Ανοσολογίας, της Λοιμωξιολογίας και της Αυτοάνοσης Νευρολογίας να συνεισφέρουν ως συγγραφείς και/ή κριτές στην έκδοση.

Στο παρόν τεύχος παρουσιάζονται 3 άρθρα ανασκόπησης καθώς και μια παρουσίαση περιστατικού με κλινικό ενδιαφέρον. Στο πρώτο και το δεύτερο άρθρο επιχειρείται εν συντομία να παρουσιαστεί η τρέχουσα πειραματική έρευνα σχετικά με την δυνατότητα μετατροπής αστροκυττάρων σε λειτουργικούς νευρώνες. Οι πειραματικές αυτές παρατηρήσεις, ίσως αποτελέσουν στο μέλλον, νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος Πάρκινσον και η νόσος Huntington. Το τρίτο άρθρο στοχεύει στην ενημέρωση των κλινικών ιατρών σχετικά με το ρόλο της βιταμίνης D στη ποληλαπήλη σκλήρυνση, παρουσιάζοντας δεδομένα ερευνών σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της με παραμέτρους της νόσου όπως η σωματική αναπηρία και η επίδοση σε νοητικές δοκιμασίες. Το τέταρτο άρθρο παρουσιάζει μια περίπτωση συννοσηρότητας αυτοάνοσων νοσημάτων και συνδρόμου SUNCT, παρέχοντας κλινικές κατευθύνσεις διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Εκ της Σύνταξης





δραστηριότητες συνεδρία

Άρθρα...

ημερίδες νευροανοσολογία

νεα

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ενημέρωση

ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΝΕΥΡΩΝΕΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ HUNTINGTON

Χρήστος Τσαγκάρης, Μαρία Σαββάκη

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Περίληψη

Η νόσος ή χορεία Huntington είναι μία κληρονομική νευροεκφυλιστική πάθηση που επηρεάζει την κινητικότητα, τη μάθηση, την προσωπικότητα και τη μνήμη. Οφείλεται στη μεταλλαγή του γονιδίου της πρωτεΐνης Huntingtin, η οποία οδηγεί σε εκφύλιση των διάμεσων ακανθωτών νευρώνων του ραβδωτού σώματος. Η μετατροπή αστροκυττάρων σε λειτουργικούς νευρώνες είναι εφικτή σε ζωικά μοντέλα και φαίνεται να οδηγεί σε μερική ανάσχεση της νευροεκφύλισης.

Λέξεις κλειδιά: νευροεκφύλιση, νόσος Huntington, huntingtin, αστροκύτταρα

CONVERSION OF ASTROCYTES INTO NEURONS IN MOUSE MODELS OF HUNTINGTON'S DISEASE

Christos Tsagaris, Maria Savvaki

Faculty of Medicine, University of Crete

Abstract

Huntington's disease is an inherited neurodegenerative disease that affects mobility, learning, personality and memory. Its pathogenesis is related to the mutation of the Huntingtin protein, which leads to degeneration of striatal medial spiny neurons. The conversion of astrocytes to functional neurons is possible in animal models and appears to partially regress neurodegeneration.

Key words: neurodegeneration, Huntington's disease, huntingtin, astrocytes

Εισαγωγή

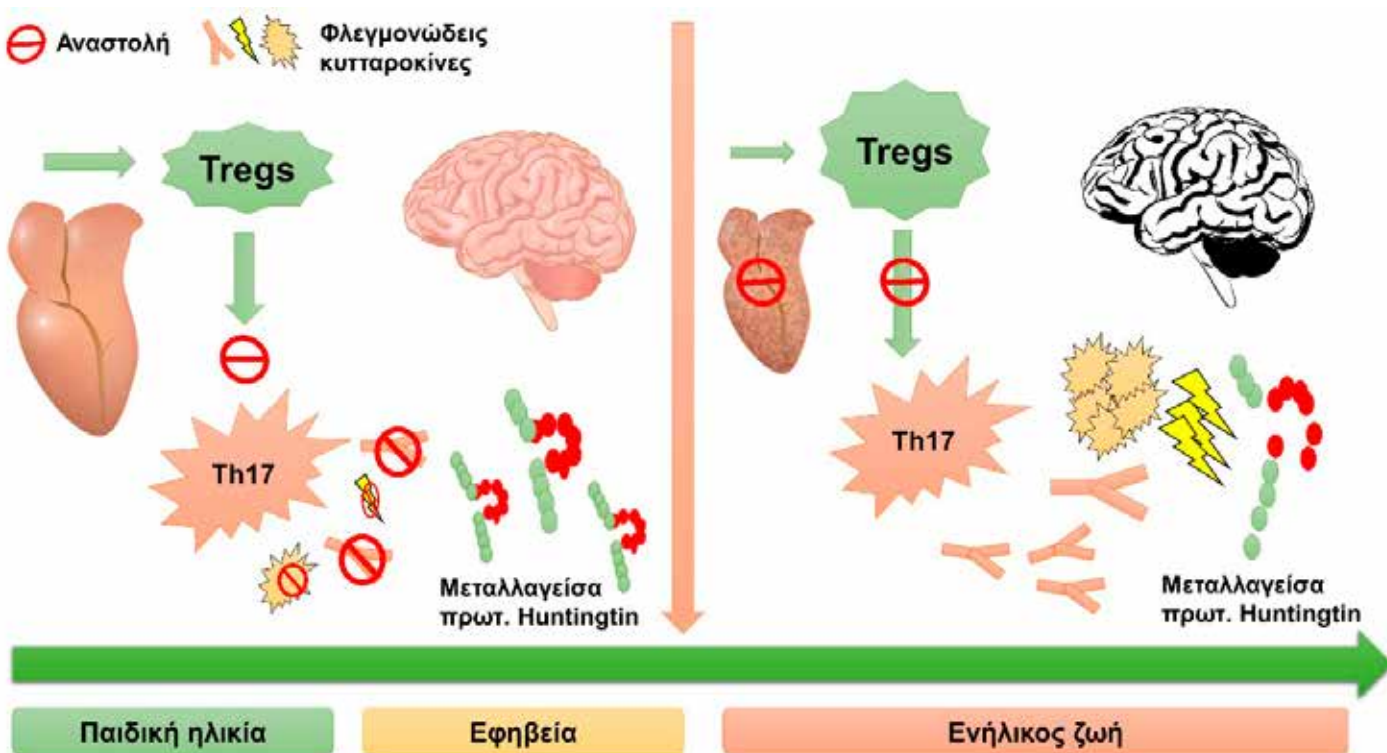
Η νόσος ή χορεία Huntington είναι μία κληρονομική νευροεκφυλιστική πάθηση που επηρεάζει την κινητικότητα, τη μάθηση, την προσωπικότητα και τη μνήμη. Εκδηλώνεται κατά κανόνα σε ανθρώπους 30 έως 50 ετών και παρουσιάζει χαρακτηριστικές κινητικές διαταραχές (χορεία), ενώ συχνά αναφέρονται διαταραχές της ομιλίας και της βόδισης, κατάθλιψη,

γνωστική έκπτωση, απώλεια μνήμης και αυπνία. Η νόσος επιδεινώνεται προοδευτικά και καταλήγει στην κατάργηση της λειτουργικότητας του ασθενούς και την πλήρη εξάρτηση από τους φροντιστές του (1). Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως ανέρχεται στους 2,7 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ είναι ιδιαίτερα αυξημένος στην Ευρώπη αγγίζοντας τους 10 ανά 100.000 πληθυσμού (2). Η ν. Huntington ακολουθεί





Εικόνα 1. Αυτοάνοση παθογένεση της ν. Huntington, *Tregs*: T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα, *Th17*: T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα τ. 17



το μοντέλο της αυτοσωματικής επικρατούς κληρονομιάς και συσχετίζεται με διαταραχή επανάληψης τρινουκλεοτιδίων στο γονίδιο Huntington (HTT) στο χρωμόσωμα 4 (3).

Η παθοφυσιολογία της νόσου παραμένει εν πολλοίς άγνωστη. Ωστόσο, ολοένα και περισσότεροι ερευνητές επικεντρώνονται σε έναν αυτοάνοσο παθογενετικό μηχανισμό, με τις πρωτεΐνες που εκφράζονται από το μεταλλαγμένο γονίδιο HTT να λειτουργούν ως αυτοαντιγόνα. Ρυθμιστικά T- λεμφοκύτταρα από τον θύμο αδένα καταστέλλουν την ανοσιακή απόκριση έναντι των πρωτεϊνών αυτών κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Η σταδιακή υποτροπή του θύμου αδένα στην ενήλικη ζωή οδηγεί σε μείωση των ρυθμιστικών T- λεμφοκυττάρων. Βαθμιαία, αίρεται η ανασταλτική τους δράση επί των T- βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th17), που έχουν αποκτήσει ειδικότητα έναντι της Huntingtin, πράγμα που οδηγεί στην καταστροφή των εν λόγω πρωτεϊνών και την φαινοτυπική έκφραση της νόσου (4, 5).

Η θεραπεία της ν. Huntington είναι επί του παρόντος συμπτωματική. Οι υπάρχουσες φαρμακολογικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις καταπραΰνουν τις εκδηλώσεις της νόσου δίχως να σταθεροποιούν ή να επιβραδύνουν την πρόοδο της (3). Η επιβάρυνση ασθενών και φροντιστών, το άμεσο και το έμμεσο κόστος της νόσου καθώς και η πρόοδος της βιοιατρικής έρευνας εντείνουν το ενδιαφέρον για την εξεύρεση αιτιολογικής θεραπείας της νόσου. Σε αυτή

την κατεύθυνση, αναφέρονται στη βιβλιογραφία πειραματικές θεραπείες που στοχεύουν στη σίγαση του μεταλλαγμένου γονιδίου, τη νευροπροστασία, την ανάσχεση της φλεγμονώδους βλάβης του νευρικού ιστού ή τη νευρογένεση (6). Οι Wu και συν. περιγράφουν τα αποτελέσματα του επαναπρογραμματισμού αστροκυττάρων του ραβδωτού σώματος των βασικών γαγγλίων του εγκεφάλου σε GABAεργικούς νευρώνες σε πειραματόζωα σε πρωτότυπη μέλετη τους, που δημοσιεύτηκε στο *Nature Communications* τον Φεβρουάριο του 2020 (7).

Θεραπεία της ν. Huntington με μετατροπή αστροκυττάρων σε νευρώνες

Η μελέτη στηρίζεται ακροθιγώς στην προσφάτως κτηθείσα γνώση σχετικά με την βλαπτική επίδραση της μεταλλαγής του HTT στους ενδιάμεσους GABAεργικούς ακανθωτούς νευρώνες του ραβδωτού σώματος. Πιο συγκεκριμένα, η εναπόθεση συμπλεγμάτων της πρωτεΐνης HTT, που κωδικοποιείται από το ομώνυμο γονίδιο, συσχετίζεται ισχυρά με την πρόωμη νευροεκφύλιση των ανωτέρω νευρώνων και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Ο συγκεκριμένος παθογενετικός μηχανισμός μπορεί να αναπαραχθεί σε πλήθος πειραματοζώων, συμπεριλαμβανομένων των τρωκτικών, των χοίρων και των πιθήκων.



Η αντικατάσταση ή επιδιόρθωση των μη λειτουργικών νευρώνων δύναται να αναστρέψει τον παθογενετικό μηχανισμό και πιθανώς να περιορίσει τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Η πρόσφατη ανάπτυξη μεθόδων κυτταρικού επαναπρογραμματισμού σε ζωντανούς οργανισμούς (in vivo) επιτρέπει την ανάπτυξη θεραπειών με αντικατάσταση κυττάρων (cell replacement therapy) χωρίς μεταμόσχευση, αξιοποιώντας ενδογενή κύτταρα. Η μέθοδος αυτή πλεονεκτεί καθώς είναι ελάχιστα επεμβατική και δεν ενέχει τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Ταυτόχρονα, η επιλογή νευρογλοιακών κυττάρων, εν προκειμένω αστροκυττάρων, στηρίχθηκε στη δυνατότητα τους να πολλαπλασιάζονται σε αντίθεση με τους νευρώνες. Ως εκ τούτου, η ερευνητική υπόθεση συνίσταται στον επαναπρογραμματισμό αστροκυττάρων του ραβδωτού σώματος σε ενδιάμεσους ακανθωτούς νευρώνες με σκοπό την αξιολόγηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων σε ποντικούς.

Η μελέτη αξιολόγησε τη μετατροπή των αστροκυττάρων σε λειτουργικούς ενδιάμεσους νευρώνες σε δύο είδη πειραματοζώων (R6/2 mice, YAC128 transgenic mice). Αμφότερα είναι μοντέλα της ν. Huntington, αλλά τα πρώτα είναι βραχύβια (εβδομάδες), ενώ τα δεύτερα επιβιώνουν τουλάχιστον 12-15 μήνες. Ικικοί φορείς εισήχθησαν με στερεοτακτικές νευροχειρουργικές τεχνικές στο ραβδωτό σώμα των πειραματοζώων. Ακολούθως αξιολογήθηκε η ανάπτυξη ενδιάμεσων GABAεργικών νευρώνων με ανοσοιστοχημικές και ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους καθώς και η κλινική ανταπόκριση των πειραματοζώων με μία σειρά συμπεριφορικών δοκιμασιών (δοκιμασία βάδισης "catwalk", κίνηση σε ελεύθερο πεδίο κ.ά.). Έγινε στατιστική ανάλυση (ANOVA, Students Test κτ), ενώ κατά τις πειραματικές και συμπεριφορικές μετρήσεις εφαρμόστηκε τυχαιοποίηση των βιολογικών δειγμάτων και των πειραματοζώων, προκειμένου να διασφαλισθεί η αντικειμενικότητα των αποτελεσμάτων.

Οι ερευνητές μελέτησαν τη δυνατότητα μετατροπής των αστροκυττάρων σε GABAεργικούς νευρώνες σε δομικό και σε λειτουργικό επίπεδο. Μελέτησαν ποντικούς R2/6 και τους συνέκριναν με αγρίου τύπου ποντικούς (πληθυσμός ελέγχου) και ενίοτε με διαγονιδιακούς ποντικούς YAC128. Η δομική μεταβολή των αστροκυττάρων σε νευρώνες επιβεβαιώθηκε με ανοσοιστοχημική ανίχνευση μεταγραφικών παραγόντων (Dlx2 μαζί με NeuroD1), που επάγουν τη διαφοροποίηση των αστροκυττάρων σε νευρώνες. Ένα μήνα μετά την ένεση του αδενοϊού – φορέα, η αναλογία νευρώνων και αστροκυττάρων ήταν φυσιολογική παρά τη μετατροπή μεγάλου αριθμού αστροκυττάρων σε νευρώνες. Αυτό αποδόθηκε στην ικανότητα των αστροκυττάρων να πολλαπλασιάζονται, αναπληρώνοντας τα μέλη του πληθυσμού τους που μετατράπηκαν σε νευρώνες.

Σε δομικό επίπεδο, στους ποντικούς R2/6 η μετατροπή των αστροκυττάρων σε νευρώνες επετεύχθη

σε ποσοστό 78.6%. Η πλειονότητα αυτών (82,4%) μετατράπηκε σε GABAεργικούς νευρώνες. Στους ποντικούς YAC128 ηλικίας 15 μηνών, βρέθηκε ότι δύο μήνες μετά την ένεση του ιικού φορέα μόνο το 29,8% των αστροκυττάρων που μετατράπηκαν σε νευρώνες, διατήρησαν το ανοσοιστοχημικό προφίλ των GABAεργικών νευρώνων. Παρόλα αυτά, το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει ότι η θεραπεία μπορεί να είναι μερικώς αποτελεσματική και σε πληθυσμούς μεγάλης ηλικίας – για τα δεδομένα των πειραματοζώων.

Σε λειτουργικό επίπεδο, 72.2% των νευρώνων εξ' αστροκυττάρων παρήγαγε δυναμικά ενέργειας παρόμοιας αποτελεσματικότητας με GABAεργικούς νευρώνες ραβδωτού σώματος σε ποντικούς αγρίου τύπου. Παράλληλα, βρέθηκε ότι στατιστικά σημαντικό ποσοστό των νευρώνων αυτών σε ποντικούς R2/6 ανέπτυξε κυτταρικές προσεκβολές προς νευρώνες της ωχράς σφαίρας και της μέλαινας ουσίας. Οι νευρώνες αυτοί αποδείχθηκαν πιο ανθεκτικοί στη διείσδυση της μεταλλαγείας Huntingtin. Μέχρι και τρεις μήνες μετά τη μετατροπή τους, η μεταλλαγή πρωτεΐνη είχε διεισδύσει μόνο στο 1/3 του πληθυσμού τους. Την ίδια στιγμή, περισσότεροι από 75% των προϋπαρχόντων νευρώνων είχαν επηρεαστεί από την πρωτεΐνη αυτή.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι επειδή ενδογενή αστροκύτταρα μετατρέπονται σε νευρώνες (transdifferentiation) δεν τίθεται θέμα ιστοσυμβατότητας. Αντίθετα, η αναζήτηση συμβατού δότη, η έλλειψη ιστοσυμβατότητας και η ανοσοκαταστολή συνιστούν σημαντικές προκλήσεις για την εξωγενή αντικατάσταση των πασχόντων νευρώνων. Κατά αυτόν τον τρόπο, η περιγραφείσα θεραπευτική προσέγγιση κερδίζει έδαφος έναντι προσεγγίσεων που βασίζονται σε μεταμόσχευση νευρώνων ή βλαστοκυττάρων.

Συμπέρασμα

Συνολητικά, η μελέτη των Wu και συν. αναδεικνύει τη δυνατότητα in vivo μετατροπής νευρογλοιακών κυττάρων σε λειτουργικούς νευρώνες σε ζωικά μοντέλα της νόσου Huntington. Η επιλογή των αστροκυττάρων είναι μία καινοτόμος προσέγγιση, ικανή να παρακάμψει προβλήματα που συναντούν οι ερευνητές, όταν επιχειρούν μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή μυοϊνοβλαστών. Φυσικά, η μέθοδος υπόκειται σε περιορισμούς. Η αποτελεσματικότητά της σε προχωρημένη νευροεκφύλιση τίθεται εν αμφιβόλω λόγω έλλειψης αστροκυττάρων στην περιοχή της βλάβης. Φυσικά, η σημαντικότερη πρόκληση συνίσταται στη μετάβαση από τις προκλινικές στις κλινικές μελέτες και τη μετάφραση της έρευνας από τα πειραματοζώα στον άνθρωπο και την κλινική πράξη. Ταυτόχρονα, παραμένει ανεπίλυτο το ζήτημα της αιτιολογικής θεραπείας, δεδομένου ότι η μεταλλαγή της Huntingtin εξακολουθεί να επηρεάζει τη λειτουργικότητα τόσο των υφισταμένων όσο και των νέων νευρώνων. Στο μέλλον η χρήση της τεχνολογίας CRISPR για την τρο-





ποποίηση του γονιδίου, με παράλληλη μετατροπή των αστροκυττάρων σε λειτουργικούς νευρώνες, ενδέχεται να μεγιστοποιήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Bates, Gillian P et al. "Huntington disease". *Nature reviews. Disease primers* vol. 1 15005. 23 Apr. 2015, doi:10.1038/nrdp.2015.5.
2. Kay, Chris et al. "Epidemiology of Huntington disease". *Handbook of clinical neurology* vol. 144 (2017): 31-46. doi:10.1016/B978-0-12-801893-4.00003-1.
3. Roos, Raymond A C. "Huntington's disease: a clinical review". *Orphanet journal of rare diseases* vol. 5 40. 20 Dec. 2010, doi:10.1186/1750-1172-5-40.
4. Hu, Wanchung. "Huntington's disease is a TH17 related autoimmune disorder against mutant Huntingtin coded by multiple CAG triplets", *Nature Precedings*. Springer Science and Business Media LLC, (2011) pp. 1-1. doi: 10.1038/npre.2011.6129.1.
5. von Essen, Marina R et al. "Early Intrathecal T Helper 17.1 Cell Activity in Huntington Disease". *Annals of neurology* vol. 87,2 (2020): 246-255. doi:10.1002/ana.25647.
6. Barker, Roger, and Sarah L Mason. "The hunt for better treatments for Huntington's disease". *The Lancet. Neurology* vol. 18,2 (2019): 131-133. doi:10.1016/S1474-4422(18)30448-4.
7. Wu, Zheng et al. "Gene therapy conversion of striatal astrocytes into GABAergic neurons in mouse models of Huntington's disease". *Nature communications* vol. 11,1 1105. 27 Feb. 2020, doi:10.1038/s41467-020-14855-3.



ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΝΕΥΡΩΝΕΣ: ΝΕΑ ΠΙΘΑΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Κωνσταντίνα-Ιωάννα Φλώρου, Αθανάσιος Μιχαήλ, Μαρία Σαββάκη

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Περίληψη

Η αναγεννητική ιατρική έχει στόχο την αντικατάσταση κυττάρων σε περιπτώσεις κυτταρικής απώλειας εξαιτίας γενετικών ή επίκτητων βλαβών. Τα τελευταία έτη, ο επαναπρογραμματισμός των ήδη υπαρχόντων κυττάρων κερδίζει έδαφος ως πιθανή θεραπευτική προσέγγιση σε διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Στο παρόν άρθρο, παρουσιάζεται το ερευνητικό έργο δύο ομάδων, οι οποίες εστιάζουν στην αποκατάσταση της νευρικής απώλειας αλλά και του κινητικού ελλείματος στη νόσο του Πάρκινσον. Αυτή η πρόταση μιας πιθανής, νέας θεραπευτικής προσέγγισης, στοχεύει στον επαναπρογραμματισμό των αστροκυττάρων σε λειτουργικούς νευρώνες *in vivo*, τη λεγόμενη νευρομετατροπή.

Λέξεις κλειδιά: νευροεκφύλιση, νόσος Πάρκινσον, νευρομετατροπή, αστροκύτταρα, PTB

GLIA-TO-NEURON CONVERSION IN MOUSE MODELS OF PARKINSON'S DISEASE

Konstantina-Ioanna Florou, Athanasios Michael, Maria Savvaki

Faculty of Medicine, University of Crete

Abstract

Regenerative medicine is aiming at replacing temporally or functionally damaged cells resulting from genetic or acquired factors. More specifically, the reprogramming of already existing cells is gaining ground as a possible therapeutic approach in several neurodegenerative diseases. The current article presents the work of two research groups that attempt to compete for neuronal loss, as well as motor deficits, in mouse models of Parkinson's disease. More specifically, they utilize the reprogramming of astrocytes into functional neurons *in vivo* with promising results proposing the emergence of a novel therapeutic approach towards neurodegenerative diseases.

Key words: neurodegeneration, Parkinson's disease, neural reprogramming, astrocytes, PTB

Εισαγωγή

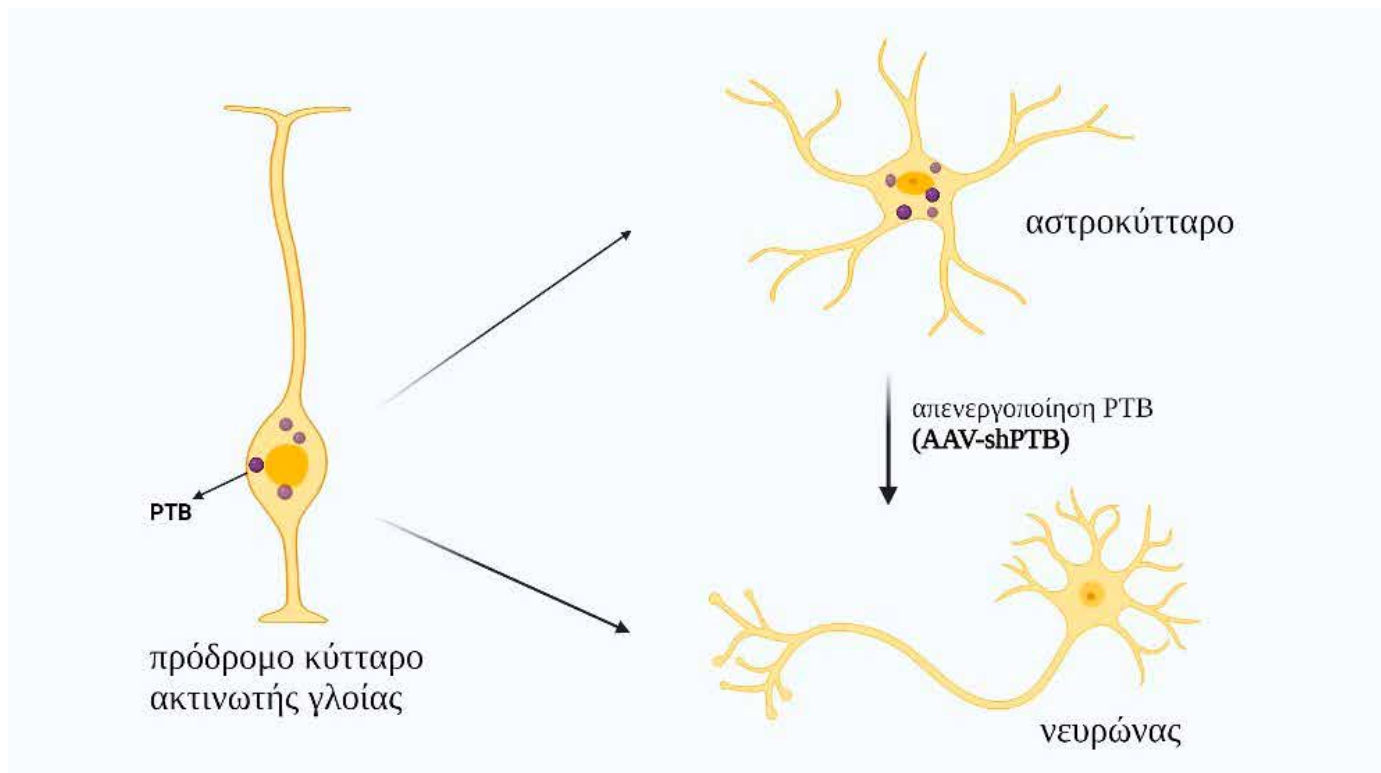
Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από έλλειψη ντοπα-

μινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία του μεσεγκεφάλου. Αυτό έχει ως άμεση συνέπεια, τη μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης, επηρεάζοντας σημαντικά την κίνηση και το λόγιο, με κύρια συμπτώματα τον





Εικόνα 1. Πρόδρομα κύτταρα ακτινωτής γλοίας μπορούν να δώσουν γένεση σε αστροκύτταρα και νευρώνες. Αυτά τα πρόδρομα βλαστοκύτταρα καθώς και τα αστροκύτταρα που παράγουν εκφράζουν την πρωτεΐνη PTB, ενώ οι παραγόμενοι νευρώνες δεν την εκφράζουν. Απενεργοποίηση της PTB στα αστροκύτταρα έχει σαν αποτέλεσμα την μετατροπή τους σε νευρώνες in vivo



τρόμο, την ακαμψία, τη βραδύτητα στις κινήσεις, την απώλεια αυτόματων κινήσεων και τη δυσκολία στην ομιλία. Είναι γεγονός, ότι δεν υπάρχουν θεραπείες που να επιδρούν εν γένει στη φύση της ασθένειας, καθώς οι περισσότερες επικεντρώνονται στην προσπάθεια **μείωσης** της νευρωνικής απώλειας ή την **προστασία** ευαίσθητων νευρωνικών μονοπατιών, ενώ κυριαρχούν θεραπείες **αντιμετώπισης συμπτωμάτων** μέσω χορήγησης L-Dopa ή μέσω εν τω βήθει εγκεφαλικής διέγερσης (1). Το βασικό ερώτημα που γεννάται λοιπόν, είναι το κατά πόσο είναι δυνατόν, να φτάσουμε στο σημείο να μιλάμε για μια θεραπευτική προσέγγιση, η οποία επικεντρώνεται στη βάση της νόσου. Μια προσπάθεια απάντησης αυτού του ερωτήματος, επιχειρείται μέσα από τη δουλειά τόσο των Qlian και συνεργατών (2), όσο και της παράλληλης δουλειάς των Zhou και συνεργατών (3), που εστιάζουν στην προοπτική **αποκατάστασης της νευρωνικής απώλειας** που παρατηρείται στη νόσο Πάρκινσον και γενικότερα στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες μέσω in situ (επί τόπου) νευρωνικής επαγωγής.

Η αντικατάσταση των εκφυλισμένων ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας στους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον είναι μείζονος σημασίας και έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ερευνητικές προσεγγίσεις προς αυτή την κατεύθυνση, συμπεριλαμβανο-

μένων της ετερόλογης και αυτόλογης μεταμόσχευσης κυττάρων (4). Τα βασικά μειονεκτήματα αυτών των μεθοδολογιών είναι η ανοσοολογική απόκριση και το υψηλό θεραπευτικό κόστος αντίστοιχα. Στο παρόν άρθρο σχολιάζονται δύο εργασίες που ενεργοποιούν ενδογενή μονοπάτια της νευρογένεσης in vivo, για την αντικατάσταση της νευρωνικής απώλειας.

Ο ρόλος της πρωτεΐνης PTB στην ενδογενή μετατροπή σε νευρώνες και θεραπευτικές προοπτικές

Παρόλο που οι περισσότερες προσπάθειες για in vivo κυτταρικό επανα-προγραμματισμό, βασίζονται στη χρήση ειδικών μεταγραφικών παραγόντων, πρόσφατα αναγνωρίστηκε ο ρόλος της RNA-binding πρωτεΐνης **PTB** (PTB: polypyrimidine tract binding protein 1) στη ρύθμιση της νευρωνικής επαγωγής. Συγκεκριμένα, φάνηκε πως η καταστολή της επάγει τη μετατροπή διάφορων κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων ανθρώπινων ινοβλαστών, σε λειτουργικούς νευρώνες. Η PTB εκφράζεται σε όλους του ιστούς και έχει παρατηρηθεί ότι η έκφραση της μειώνεται κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής νευρογένεσης. Αυτή η μείωση οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης του νευρωνικού αναλόγου της PTB (nPTB), η οποία με τη σειρά της



καταστέλλει τη μεταγραφή των BNR2 (μεταγραφικός ενεργοποιητής) και miR-9, τα οποία φυσιολογικά επάγουν τη νευρωνική ωρίμανση. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η αλυσιδωτή καταστολή των PTB και nPTB ώστε να επιτευχθεί η ονομαζόμενη **νευρομετατροπή**, δηλαδή η μετατροπή ανθρώπινων ινοβλαστών σε λειτουργικούς νευρώνες (5). Αυτό το μονοπάτι εκμεταλλεύτηκαν ο Qian και οι συνεργάτες του, οι οποίοι χρησιμοποίησαν την τεχνική απενεργοποίησης της PTB (PTBP1) με τη βοήθεια ενός αδενό-σχετιζόμενου ιού (adeno-associated virus, AAV), ο οποίος εκφράζει shPTB (**AAV-shPTB**) ειδικά στα αστροκύτταρα της μέλαινας ουσίας, ώστε να επιτευχθεί η μετατροπή των αστροκυττάρων προς **λειτουργικούς ντοπαμινεργικούς (DA) νευρώνες** (2) (Εικόνα 1). Αντίστοιχα, ο Zhou και οι συνεργάτες του, μέσω της τοπικής έκχυσης ενός ιικού παράγοντα, του **AAV-GFAP-CasRx-Ptbp1** (τεχνική γενετικής τροποποίησης CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) κατέληξαν στο ίδιο αποτέλεσμα (3). Τι είναι όμως αυτό που εξασφαλίζει τη μετατροπή τους σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες και όχι κάποιου άλλου τύπου νευρικών κυττάρων; Μέσα από τη δουλειά του Qian και συνεργατών φανερώνεται, πως υπάρχει μια εξειδίκευση ανάμεσα στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (**Regional specificity**) σε σχέση με τη νευρομετατροπή, η οποία δεν διευκρινίζεται αν οφείλεται εξ ολοκλήρου στο μικροπεριβάλλον, στις ενδογενείς ιδιότητες των εκάστοτε αστροκυττάρων ή ακόμα και στο συνδυασμό αυτών. Αυτό σημαίνει πως σε διαφορετικές περιοχές επάγεται η μετατροπή αστροκυττάρων προς διαφορετικούς τύπους νευρικών κυττάρων.

Αποδείχθηκε λοιπόν ότι, εκμεταλλευόμενα αυτήν την χωρική εξειδίκευση, είναι δυνατόν, τα αστροκύτταρα του μεσεγκεφάλου, να μετατραπούν επιτυχώς σε λειτουργικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Και στις δύο εργασίες που εστιάζουμε, χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια στα οποία είχε επαχθεί ένα μοντέλο Πάρκινσον – αλλοίωση ντοπαμινεργικών νευρώνων με χημικό τρόπο, μέσω 6-hydroxydopamine (6-OHDA lesions), με τη διαφορά ότι ο Qian και συνεργάτες στόχευσαν τα αστροκύτταρα της μέλαινας ουσίας, ενώ ο Zhou και συνεργάτες, σε αυτά του ραβδωτού σώματος. Βέβαια αυτό το μοντέλο διαφέρει από την ίδια τη νόσο και τους μηχανισμούς της, κυρίως στο γεγονός πως, δεν υπάρχει προοδευτική καταστροφή νευρώνων, αλλά μια μαζική οξεία καταστροφή τους. Στα ποντίκια παρατηρήθηκε μερική **αντικατάσταση DA νευρώνων**, ενώ μάλιστα δημιουργούνται παράλληλα **νέοι νευράξονες**, αποκαθιστώντας το ελλειμματικό μονοπάτι, με ταυτόχρονη αποκατάσταση των επιπέδων ντοπαμίνης.

Ωστόσο, η θεωρία της χωρικής εξειδίκευσης δεν επαρκεί για να ερμηνεύσει πως στα πειράματα των Zhou και συνεργατών, τα αστροκύτταρα του ραβδωτού σώματος αυτή τη φορά, μετατράπηκαν σε λειτουργι-

κούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Παρόλα αυτά, μετά τη θεραπεία, τόσο στον ένα μήνα και πιο έντονα στους 3 μήνες, παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων με τους νέους νευρώνες να απαρτίζουν περίπου το 80% των συνολικών. Το γεγονός αυτό, φανερώνει τη πιθανή δυναμική της τεχνικής αυτής στον τομέα στην νευρωνικής αντικατάστασης.

Το επόμενο που έμενε για τον Qian και τους συνεργάτες του, ήταν να ελεγχθεί η ικανότητα του AAV-shPTB, να συμβάλει στην αποκατάσταση των κινητικών ελλειμμάτων των ποντικών- μοντέλου της νόσου. Τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων φανέρωσαν πως υπάρχει σημαντική **διάσωση του κινητικού φαινοτύπου**, η οποία ακολουθεί ένα χρόνο-εξαρτώμενο πρότυπο βελτίωσης.

Δεδομένου ότι το Πάρκινσον, είναι μια νόσος που ο επιπολασμός της αυξάνεται σημαντικά με την **ηλικία**, το επόμενο ερώτημα που προκύπτει είναι αν παρατηρείται αντίστοιχη διάσωση του φαινοτύπου και σε μεγαλύτερη ηλικία. Την απάντηση ήρθαν να δώσουν τα αντίστοιχα πειράματα σε ποντίκια ενός έτους, τα οποία έδειξαν πως παρόλο που υπάρχει διόρθωση κινητικών ελλειμμάτων, δε συναντά τα στάνταρ που θέτουν τα νεαρότερα ποντίκια. Είναι γεγονός πως υπάρχει μια **χρόνο-εξάρτηση** λοιπόν και στο νευρωνικό επαναπρογραμματισμό, το οποίο αποτελεί αδιαμφισβήτητη πρόκληση για επόμενες μελέτες. Στις προαναφερθείσες μελέτες χρειάστηκαν εβδομάδες έως και μήνες για να σχηματιστούν νέοι νευράξονες και αποκατάσταση του ελλειμματικού μονοπατιού, με αποτέλεσμα να εγείρεται ο προβληματισμός πως μπορεί αυτό το χρονικό διάστημα να μεταφράζεται σε ανθρώπινους ρυθμούς ανάπτυξης. Κάποιοι επιπλέον προβληματισμοί που δημιουργούνται είναι εάν δεδομένου ότι το μονοπάτι της PTB είναι αυτοτροφοδοτούμενο, υπάρχει η πιθανότητα, να φτάσουμε σε παθολογικά μεγάλους αριθμούς ντοπαμινεργικών νευρώνων καθώς και εάν αντίστροφα θα μπορούσε η συνεχής μετατροπή αστροκυττάρων σε νευρικά κύτταρα, να μειώσει τελικά τον αριθμό τους και να διαταράξει πιθανόν την ομοιοστάση του εγκεφάλου.

Οι παραπάνω ερωτήσεις, αλλά και όλες οι υπόλοιπες που μπορεί να εγείρονται, περιμένουν μελλοντικές μελέτες για να απαντηθούν οριστικά. Το μόνο σίγουρο είναι πως η εξαιρετική δουλειά των Qian, Zhou και των συνεργατών τους, αναδεικνύει **μια πιθανή κλινική προσέγγιση θεραπείας της νόσου Πάρκινσον**, αντικαθιστώντας τους χαμένους νευρώνες με τη νευρομετατροπή των αστροκυττάρων, αλλά και αποκαθιστώντας το ελλειμματικό μονοπάτι. Η προσέγγιση αυτή αλλάζει τα δεδομένα γύρω από τη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον όπως την ξέραμε και αδιαμφισβήτητα γεμίζει με ελπίδα ασθενείς αλλά και επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με αυτή. Επιπλέον, είναι μια πολλά υποσχόμενη ερευνητική προσέγγιση που πιθανώς, να έχει **πολλήαπλές εφαρμογές σε διάφορες άλλες νευρο-αναπτυξιακές ασθένειες**.





Βιβλιογραφία

1. Roger A. Barker, Magdalena Götz & Malin Parma. New approaches for brain repair – from rescue to reprogramming. *Nature*. 16 may 2018.
2. Qian Hao, Xinjiang Kang, Jing Hu, Dongyang Zhang, Zhengyu Liang, Fan Meng, Xuan Zhang, Yuanchao Xue, Roy Maimon, Steven F. Dowdy, Neal K. Devaraj, Zhuan Zhou, William C. Mobley, Don W. Cleveland & Xiang-Dong Fu. Reversing a model of Parkinson's disease with in situ converted nigral neurons. *Nature*. 24 june 2020.
3. Haibo Zhou, Jinlin Su, Xinde Hu, Changyang Zhou, He Li, Zhaorong Chen, Qingquan Xiao, Bo Wang, Wenyan Wu, Yidi Sun, Yingsi Zhou, Cheng Tang, Fei Liu, Linhan Wang, Canbin Feng, Mingzhe Liu, Sanlan Li, Yifeng Zhang, Huatai Xu, Haishan Yao. Glia-to-Neuron Conversion by CRISPR-CasRx Alleviates Symptoms of Neurological Disease in Mice. *Cell Press*. 30 april 2020.
4. Teresia M. Osborn, Penelope J. Hallett, James M. Schumacher and Ole Isacson*. Advantages and Recent Developments of Autologous Cell Therapy for Parkinson's Disease Patients. *Cell. Neurosci*. 03 april 2020.
5. Jing Hu, Hao Qian, Yuanchao Xue, Xiang-Dong Fu. PTB/nPTB: master regulators of neuronal fate in mammals. *Biophysics Reports*. 28 august 2018.



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Παναγιώτα Λαγκαδίτη, Χρήστος Μπακιρτζής, Έλλη Ντελή, Θεανώ Τάτσι, Ιωάννης Νικολαΐδης, Μαρίνα Κλεοπάτρα Μποζίκη, Νικόλαος Γρηγοριάδης

Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μια χρόνια, αυτοάνοση, φλεγμονώδης και νευροεκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η αιτιοπαθογένεια της χαρακτηρίζεται ως πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβανομένων αλληλεπιδράσεων γενετικής προδιάθεσης, αυτοανοσίας, νευροεκφυλιστικών μηχανισμών και διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων. Η βιταμίνη D φαίνεται ότι συσχετίζεται τόσο με τις κλινικές εκδηλώσεις και την πορεία της νόσου, όσο και με τα γνωστικά ελλείμματα που μπορεί να εμφανιστούν σε άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Η παρούσα εργασία επιχειρεί να παρουσιάσει τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με την βιταμίνη D και τον ρόλο της στην Πολλαπλή Σκλήρυνση, με έμφαση στην επίδρασή της στις νοητικές λειτουργίες.

Λέξεις κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, Βιταμίνη D, γνωστική εξασθένιση

VITAMIN D IN MULTIPLE SCLEROSIS. CORRELATIONS WITH PHYSICAL DISABILITY AND COGNITIVE FUNCTION

Panagiota Lagaditi, Christos Bakirtzis, Elli Nteli, Theano Tatsi, Ioannis Nikolaidis, Marina Kleopatra Boziki, Nikolaos Grigoriadis

Multiple Sclerosis Center, B' Department of Neurology, Ahepa University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Multiple Sclerosis is a chronic, autoimmune, inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system. MS pathogenesis is considered as multifactorial, including interactions of genetic predisposition, autoimmunity, neurodegenerative mechanisms and various environmental factors. Vitamin D seems to be associated with both clinical manifestations and the course of the disease, as well as cognitive deficits. This brief review attempts to summarize current knowledge regarding the effect of vitamin D in Multiple Sclerosis, with an emphasis in cognitive functions.

Key words: multiple sclerosis, Vitamin D, cognitive impairment



Εισαγωγή

Η Ποληλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια, αυτοάνοση, φλεγμονώδης και νευροεκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (1). Η πάθηση χαρακτηρίζεται από προσβολή της μυελίνης που περιβάλλει τους νευράξονες με αποτέλεσμα τη δημιουργία απομυελινωτικών εστιών, που παρατηρούνται διάσπαρτες σε περιοχές του ΚΝΣ (2). Η προσβολή της μυελίνης προκαλείται από διεισδύσεις των Τ-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων (3). Η Ποληλαπλή Σκλήρυνση προσβάλλει πιο συχνά ηλικίες μεταξύ 20 και 40 ετών (4) αλλά μπορεί ενίοτε να εμφανιστεί σε ηλικία μικρότερη των 15 ετών (4%) ή στην ώριμη ενήλικη ζωή (5, 6). Η εμφάνιση ανάμεσα στα δύο φύλα διαφέρει σε σημαντικό βαθμό καθώς σε παγκόσμιο επίπεδο οι γυναίκες προσβάλλονται σε μεγαλύτερη συχνότητα από τους άντρες με αναλογία 2-3:1 (6, 7). Τα συμπτώματα της νόσου ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή αλλά και στον ίδιο το νοσούντα, κατά την πάροδο του χρόνου, γεγονός που καθιστά την ΠΣ μια ασθένεια με αρκετές παραλλαγές, μοναδική για τον καθένα, και όχι μια τυπική νόσο (8). Τα κύρια συμπτώματα και κλινικά σημεία που εμφανίζονται περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, μυϊκή αδυναμία, σπαστικότητα, αταξικό βάδισμα και διαταραχές στο ουροποιητικό σύστημα (6,8) καθώς και αισθητικά ελλείμματα, κόπωση, πόνο, νοτικές και ψυχικές διαταραχές. (6, 8, 9). Η αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει αόριστη αλλά μπορεί να χαρακτηριστεί ως πολυπαραγοντική (10). Περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικής προδιάθεσης, αυτοανοσίας, νευροεκφυλιστικών μηχανισμών και διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων (9, 11). Σχετικά με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον τρόπο ζωής του ασθενή έχουν μελετηθεί παράμετροι όπως η έκθεση στον ιό Epstein - Barr (12), το κάπνισμα (13), η παχυσαρκία (14) και η έλλειψη βιταμίνης D (10).

Επίδραση της βιταμίνης D στους εγκεφαλικούς νευρώνες

Η βιταμίνη D φαίνεται ότι έχει έναν πολύ ουσιαστικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου, στον οποίο φτάνει διαπερνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Συγκεκριμένα, η μορφή 1,25 (OH) D, η οποία συνδέεται με τον VDR (υποδοχέα της βιταμίνης), επηρεάζει τη γονιδιακή έκφραση και ασκεί δράση στους νευρώνες ιδίως σε αυτούς του ιποκκάμπου, του προσαγωγίου, της αμυγδαλής και του θαλάμου (15, 16). Η δράση της είναι αντιφλεγμονώδης, νευροπροστατευτική και αντιοξειδωτική, προάγοντας την υγεία του εγκεφάλου (17, 18). Ακόμη, η βιταμίνη D συμβάλλει στην παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων όπως ο αυξητικός νευροτροφικός παράγοντας (NGF) (19, 20) γεγονός που αναδεικνύεται και μέσα από μελέτες όπου επιβεβαιώνεται η αύξηση της νευρωνικής γένεσης σε κύτταρα ιποκκάμπου αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί

βιταμίνη D (17, 18). Συγκεκριμένα ο NGF αλλά και άλλοι νευροτροφικοί παράγοντες συμβάλλουν στην επιβίωση των νευρώνων τόσο των ιποκκάμπων όσο και των νευρώνων του φλοιού (21). Επιπλέον, η βιταμίνη D εμπλέκεται στο ρόλο διαφόρων νευροδιαβιβαστών όπως η ακετυλοχολίνη, η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) (22, 23), ενισχύει τη φαγοκυττάρωση και την κάθαρση του β-αμυλοειδούς (23, 24), συμβάλλει στην αγγειοπροστασία (25) και αποτρέπει τον νευρωνικό θάνατο (23). Παρόλληλα, η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της προστατεύουν τους νευρώνες από τη νευροτοξικότητα που προκαλεί το γλουταμινικό οξύ (23) και προωθούν την έκφραση ορισμένων πρωτεϊνών οι οποίες είναι απαραίτητες για τη δημιουργία νέων συνάψεων, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο τη συναπτογένεση κυρίως στην περιοχή του ιποκκάμπου (26).

Βιταμίνη D και Ποληλαπλή Σκλήρυνση

Η βιταμίνη D προέρχεται τόσο από το ηλιακό φως (27) όσο και από συγκεκριμένες τροφές (28). Ταυτόχρονα, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με Ποληλαπλή Σκλήρυνση έχουν γενικά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, τα οποία συνεχίζουν να μειώνονται στο πέρας της ασθένειας (29). Η μείωση αυτή μπορεί να προέρχεται από παράγοντες όπως το γεγονός ότι το φαινόμενο Uthoff μπορεί να οδηγήσει του ασθενούς στην αποφυγή της έκθεσής τους στο ηλιακό φως, η ενδεχόμενη αναπηρία στερεί από τους ασθενείς τις υπαίθριες δραστηριότητες και συνεπώς και τη λήψη ηλιακής ακτινοβολίας και από το ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς τα επίπεδα της βιταμίνης είναι γενικότερα μειωμένα (30). Η βιταμίνη D υπό τη μορφή της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D, όντας ο ενεργός μεταβολίτης αυτής, αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς τα περισσότερα κύτταρά του όπως τα Τ λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης. Ερευνητικά δεδομένα παρέχουν ενδείξεις ότι η 1,25-υδροξυβιταμίνη D επιδρά με ποικίλους τρόπους στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, αναστέλλοντας την αυτοανοσία και ενισχύοντας την έμφυτη ανοσία (31).

Αναφορικά στη βιταμίνη D ως περιβαλλοντικό παράγοντα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μικρό επιπολασμό της νόσου σε περιοχές κοντά στον Ισημερινό και αυξημένο σε περιοχές του Βορρά και του Νότου, επισημαίνοντας πως η περιορισμένη έκθεση του ατόμου στο ηλιακό φως μπορεί να δράσει ως παράγοντας προδιάθεσης για την εμφάνιση της ΠΣ (32, 33). Γενετικές και επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ χαμηλής συγκέντρωσης επιπέδων ορού 25 υδροξυβιταμίνης D (25-OHD) και ΠΣ πριν και μετά την εμφάνιση της νόσου (34), όπως και η μεγαλύτερη έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί ως σήμερα έδειξε, σε 7 εκατομμύρια στρατιωτικών των ΗΠΑ, αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων



της βιταμίνης D στον ορό του αίματος και εμφάνιση της ΠΣ καθώς και το ρόλο των υψηλών επιπέδων της βιταμίνης ως προστατευτικό παράγοντα της νόσου (35). Επιπροσθέτως, πρόσφατη έρευνα του 2017 παρουσίασε δεδομένα σύμφωνα με τα οποία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΠΣ σε νεογνά με χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης, 15-30 χρόνια αργότερα (36).

Συνεπώς, μέσα από πληθώρα ερευνητικών δεδομένων, τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό φαίνεται να συσχετίζονται τόσο με την εμφάνιση της νόσου όσο και με την εξέλιξη αυτής (37), αφού μπορούν να συσχετιστούν με περιπτώσεις υποτροπών, αυξανόμενης αναπηρίας αλλά και με την εμφάνιση νέων απεικονιστικών ευρημάτων (38,39). Βάσει της άποψης ότι η βιταμίνη D μπορεί να δράσει ως προστατευτικός παράγοντας οι Pierrat-Deseilligny & Souberbielle (2017) παρουσιάζουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποία τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε άτομα με ΠΣ μπορούν να συμβάλουν στη μείωση των υποτροπών (34).

Νοντική εξασθένιση στην Πολληπαλή Σκλήρυνση

Η νοντική εξασθένιση αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό της ΠΣ και μπορεί να επηρεάσει έως και το 70% των ασθενών, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους (40,41) ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πριν από άλλα συμπτώματα (42). Τα νοντικά ελλείμματα έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών, επηρεάζοντας διάφορες πτυχές της ζωής τους. Σε σύγκριση με τους υγιείς, οι ασθενείς με γνωστική εξασθένιση παρουσιάζουν μικρότερη καθημερινή δραστηριότητα (43, 44) και λιγότερες εργασιακές και κοινωνικές δραστηριότητες (43). Ακόμη, σημαντική απόρροια των νοντικών ελλειμμάτων είναι η αδυναμία των ασθενών στην τυπική τήρηση των θεραπευτικών οδηγιών, η ελαττωμένη συμμετοχή σε προγράμματα αποκατάστασης (45, 46) όπως και τα υψηλά ποσοστά συννοσηρής ψυχοπαθολογίας (43, 47). Ακόμη, η νοντική εξασθένιση που εμφανίζεται στην ΠΣ επιφέρει επιπρόσθετη πίεση στον φροντιστή, ο οποίος καλείται να βοηθήσει τον ασθενή στην αντιμετώπιση των κοινωνικών, επαγγελματικών και διανοητικών δυσκολιών του (48).

Όντας μια ασθένεια με μεγάλη ετερογένεια, η μελέτη των γνωστικών πτυχών των ασθενών ως μια ενιαία και μοναδική εκδήλωση της νόσου καθίσταται σαφώς δύσκολη (40, 49). Παρόλα αυτά, το νευροψυχολογικό προφίλ χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας (41, 49, 50), στην προσοχή (43), στην επεισοδιακή μνήμη (43, 49, 50) και σε οπτικοχωρικές δεξιότητες (43, 51). Ακόμη, έχει περιγραφεί εξασθένιση στην εργαζόμενη μνήμη και στη λεκτική ευχέρεια (49, 52) καθώς πιο πρόσφατα και στην κοινωνική νόηση (53). Τα συγκεκριμένα ελλείμματα δίνουν μια εικόνα παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στις υπο-

φλοιώδεις άνοιες (54), η οποία έχει παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις Parkinson ή νόσου Huntington (55) όμως όχι τόσο την κλινική εικόνα που βλέπουμε σε φλοιώδεις νόσους, όπως είναι η νόσος Alzheimer. Για τον λόγο αυτό, φλοιώδη ελλείμματα όπως αγνωσία και αφασία αποτελούν σπάνιες εκδηλώσεις της ΠΣ (50). Νευροανατομικά, η έκπτωση των νοντικών λειτουργιών στη ΠΣ, σχετίζεται με βλάβες που εμφανίζονται κυρίως στη φλοιική ατροφία, στην εν τω βάθει φαιά ουσία, στη λευκή ουσία καθώς και στην παρεγκεφαλίδα (56, 57).

Η επίδραση της βιταμίνης D στα νοντικά ελλείμματα στην ΠΣ

Η συμπληρωματική θεραπεία με βιταμίνη D, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με Πολληπαλή Σκλήρυνση έχει μελετηθεί αναφορικά στα θετικά αποτελέσματα που προσφέρει στις γνωστικές λειτουργίες. Η χορήγηση της βιταμίνης σε υψηλά επίπεδα έχει φανεί ότι βελτιώνει τη μη λεκτική μνήμη σε υγιή άτομα με χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης (58) ενώ σε ασθενείς με ΠΣ φαίνεται ότι τα υψηλά επίπεδα 25 (OH) D δρουν ευεργετικά στην ενίσχυση της μακρόχρονης μνήμης (59, 60). Πιο συγκεκριμένα, έρευνα των Koven και συν. (60) υποστηρίζει ότι τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D δρουν προστατευτικά στην νοντική κατάσταση των ασθενών με ΠΣ ως συμπληρωματική αγωγή. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν μέσα από δοκιμασίες λεκτικής και μη λεκτικής μνήμης, και εν συνεχεία οι επιδόσεις τους συσχετίστηκαν με τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό. Υψηλότερα επίπεδα της βιταμίνης συσχετίστηκαν με καλύτερη μη λεκτική μνήμη (συνθήκη άμεσης και καθυστερημένης ανάκλησης της δοκιμασίας Rey Complex Figure Test), όχι όμως με την απόδοση της λεκτικής μνήμης έτσι όπως εξετάστηκε με τη δοκιμασία California Verbal Learning Test- II. Γενικό συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι τα υψηλότερα επίπεδα της βιταμίνης συσχετίζονται με καλύτερη μη μακροπρόθεση μνήμη στους ασθενείς με ΠΣ. Επιπρόσθετα, στοιχεία που υποστηρίζουν τη θέση της βιταμίνης D στην τροποποίηση των γνωστικών ελλειμμάτων των ασθενών με ΠΣ προέρχονται και από την εργασία των Darwish και συν. (61). Συγκεκριμένα, στόχος των ερευνητών ήταν να αξιολογηθεί η γνωστική απόδοση των ασθενών οι οποίοι είχαν ανεπαρκή επίπεδα 25 (OH) D (<25 ng / ml) σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι είχαν επαρκή επίπεδα (> 35 ng / ml), ενώ η ίδια αξιολόγηση θα γινόταν σε ένα follow up 3 μήνες αργότερα όπου θα είχε χορηγηθεί βιταμίνη D3 από του στόματος. Τα αποτελέσματα της έρευνας, μέσα από τη χορήγηση του Stroop, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Symbol Digit Modalities (SDMT) και Brief Visuospatial Memory Test (BVM-T-R), έδειξαν ότι η χορήγηση της βιταμίνης D3 λειτούργησε ευεργετικά στη γνωστική επίδοση των ασθενών στις συγκεκριμένες δοκιμασίες. Ακόμη, οι Cortese και συν. (62) διερεύνησαν κατά πόσο οι συγκεντρώσεις της





βιταμίνης D, το κάπνισμα αλλά και τα αντισώματα κατά του ιού Epstein-Barr (EBV) μπορούν να προβλέψουν τη νοητική λειτουργία και την νευροαξονική βλάβη σε βάθος χρόνου σε άτομα με ΠΣ. Για τον σκοπό της έρευνας αξιολογήθηκαν 278 ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο οι οποίοι συμμετείχαν στην έρευνα BENEFIT (Betaferon / Betaseron in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment) και οι οποίοι ολοκλήρωσαν το μεγαλύτερο μέρος της μελέτης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα υψηλότερα ποσοστά βιταμίνης D προέβλεψαν καλύτερη νοητική επίδοση και συγκεκριμένα, επίπεδα κατά μέσο όρο 50-nmol / L 25 (OH) D σε μετρήσεις που έγιναν τα δύο πρώτα χρόνια, συσχετίστηκαν με 65% πιθανότητα για χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία PASAT μετά από 11 χρόνια. Ακόμη, όσον αφορά στις συγκεντρώσεις ελαιοφιλίας αλυσίδας νευροϊνιδίου (NfL), βρέθηκε ότι η συγκέντρωση της βιταμίνης, κατά μέσο όρο, 50-nmol / L 25 (OH) D τα πρώτα 2 χρόνια, συσχετίστηκε με 20% χαμηλότερες συγκεντρώσεις NfL, επιβεβαιώνοντας τις υποθέσεις των ερευνητών 11 χρόνια αργότερα. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι, συν τις άλλους, τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D μετά την έναρξη των κλινικών σημείων προβλέπουν χειρότερη γνωστική λειτουργία αλλά και εξασθενημένη νευρωνική ακεραιότητα στα άτομα με ΠΣ. Ακόμη μια έρευνα του 2020 (63) ασχολήθηκε με τη συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D και γνωστικής απόδοσης, και συγκεκριμένα με την ταχύτητα επεξεργασίας, σε ασθενείς με ΠΣ. Στόχος της έρευνας ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση της βελτίωσης των επιπέδων του ορού 25 (OH) D με την ταχύτητα επεξεργασίας καθώς και τον όγκο του εγκεφάλου. Ως κλινικό εργαλείο για την εκτίμηση της ταχύτητας επεξεργασίας χρησιμοποιήθηκε το Symbol Digit Modalities Test (SDMT), και για τις μετρήσεις του όγκου των εγκεφαλικών περιοχών (παρεγκεφαλίδα και σύνολο φαιάς και λευκής ουσίας) η μαγνητική τομογραφία ρουτίνας. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν χαμηλά επίπεδα 25 (OH) D είχαν και χαμηλότερη επίδοση στο SDMT, η οποία βελτιώθηκε με την αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης στον ορό. Η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υψηλότερα επίπεδα της βιταμίνης D έδρασαν ευεργετικά στην επίδοση των ασθενών αναφορικά με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφορίας αλλά και σε δομικό επίπεδο σχετικά με την ελάττωση του ρυθμού απώλειας όγκου συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών, τονίζοντας τη σημασία της συστηματικής παρακολούθησης του ορού 25 (OH) D και τη συμπληρωματική με βιταμίνη D αγωγή όπου κρίνεται απαραίτητο.

Επίλογος

Συμπερασματικά, η βιταμίνη D κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου και την προαγωγή της βέλτιστης λειτουργίας του. Μέσα από δράσεις που ενισχύουν την νευροπροστασία, φαίνεται

να συμβάλλει και στην βελτίωση της αναμενόμενης έκβασης κλινικών και απεικονιστικών παραμέτρων της ΠΣ. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D, μπορεί να σχετίζονται τόσο με την κλινική εκδήλωση και πορεία της νόσου όσο και με τα νοητικά ελλείμματα. Η τρέχουσα διεθνής βιβλιογραφία δίνει στοιχεία βάσει των οποίων θεωρείται δόκιμη η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό και η συμπληρωματική θεραπεία με βιταμίνη D, στην προσπάθεια για τη διαχείριση των σωματικών όσο και των νοητικών εκδηλώσεων της ΠΣ και κατ' επέκταση τη βελτίωση της καθημερινής λειτουργικότητας των ατόμων με ΠΣ.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. National Multiple Sclerosis Society, <https://www.nationalmssociety.org/>.
2. Lassmann, H. (1999). The pathology of multiple sclerosis and its evolution. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354 (1390), 1635-1640.
3. Loma, I., & Heyman, R. (2011). Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current neuropharmacology*, 9 (3), 409-416.
4. VanAmerongen, B. M., Dijkstra, C. D., Lips, P., & Polman, C. H. (2004). Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *European journal of clinical nutrition*, 58 (8), 1095-1109.
5. Polliack, M. L., Barak, Y., & Achiron, A. (2001). Late-onset multiple sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49 (2), 168-171.
6. Δουρούμα, Α. (2009). *Ο ρόλος της μνήμης, της μεταμνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση*. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.
7. Multiple Sclerosis International Federation. (2013). Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. *Mult Scler Int Fed*, 2013, 1-28.
8. Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*, 389(10076), 1336-1346.
9. Jagannath, V. A., Filippini, G., Di Pietrantonj, C., Asokan, G. V., Robak, E. W., Whamond, L., & Robinson, S. A. (2018). Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*, (9).
10. Häusler, D., & Weber, M. S. (2019). Vitamin D Supplementation in Central Nervous System Demyelinating Disease-Enough Is Enough. *International journal of molecular sciences*, 20 (1), 218.
11. Waubant, E., Lucas, R., Mowry, E., Graves, J., Olsson, T., Alfredsson, L., & Langer-Gould, A. (2019). Environmental and genetic risk factors



- for MS: an integrated review. *Annals of clinical and translational neurology*, 6 (9), 1905-1922.
12. Ascherio, A., & Munger, K. L. (2010). Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 5 (3), 271-277.
 13. Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*, 61 (4), 288-299.
 14. Mokry, L. E., Ross, S., Timpson, N. J., Sawcer, S., Davey Smith, G., & Richards, J. B. (2016). Obesity and multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS medicine*, 13 (6), e1002053.
 15. Annweiler, C., Dursun, E., Féron, F., Gezen-Ak, D., Kalueff, A. V., Littlejohns, T., ... & Beauchet, O. (2016). Vitamin D and cognition in older adults: international consensus guidelines. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 14 (3), 265-273.
 16. Littlejohns, T., Kos, K., Henley, W. E., Kuzma, E., & Llewellyn, D. J. (2015). Vitamin D and dementia. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 3 (1).
 17. Brouwer-Brolsma, E. M., & de Groot, L. C. (2015). Vitamin D and cognition in older adults: an update of recent findings. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 18 (1), 11-16.
 18. Laughlin, G. A., Kritz-Silverstein, D., Bergstrom, J., Reas, E. T., Jassal, S. K., Barrett-Connor, E., & McEvoy, L. K. (2017). Vitamin D insufficiency and cognitive function trajectories in older adults: the rancho bernardo study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58 (3), 871-883.
 19. Brown, J., Bianco, J. I., McGrath, J. J., & Eyles, D. W. (2003). 1, 25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience letters*, 343 (2), 139-143.
 20. Neveu, I., Naveilhan, P., Baudet, C., Brachet, P., & Metsis, M. (1994). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport*, 6(1), 124-126.
 21. Karakis, I., Pase, M. P., Beiser, A., Booth, S. L., Jacques, P. F., Rogers, G., ... & Seshadri, S. (2016). Association of serum vitamin D with the risk of incident dementia and subclinical indices of brain aging: The Framingham Heart Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51 (2), 451-461.
 22. Anjum, I., Jaffery, S. S., Fayyaz, M., Samoo, Z., & Anjum, S. (2018). The role of vitamin D in brain health: a mini literature review. *Cureus*, 10 (7).
 23. Moretti, R., Morelli, M. E., & Caruso, P. (2018). Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact. *International journal of molecular sciences*, 19 (8), 2245.
 24. Mizwicki, M. T., Liu, G., Fiala, M., Magpantay, L., Sayre, J., Siani, A., ... & Teplow, D. B. (2013). 1 α , 25-dihydroxyvitamin D 3 and resolvin D1 retune the balance between amyloid- β phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34 (1), 155-170.
 25. Pludowski, P., Holick, M. F., Pilz, S., Wagner, C. L., Hollis, B. W., Grant, W. B., ... & Soni, M. (2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmunity reviews*, 12 (10), 976-989.
 26. Latimer, C. S., Brewer, L. D., Searcy, J. L., Chen, K. C., Popović, J., Kraner, S. D., ... & Porter, N. M. (2014). Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111 (41), E4359-E4366.
 27. Bjørnevik, K., Riise, T., Casetta, I., Drulovic, J., Granieri, E., Holmøy, T., ... & Pugliatti, M. (2014). Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Multiple Sclerosis Journal*, 20 (8), 1042-1049.
 28. Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 80 (6), 1678S-1688S.
 29. van der Mei, I. A., Ponsonby, A. L., Dwyer, T., Blizzard, L., Taylor, B. V., Kilpatrick, T., ... & McMichael, A. J. (2007). Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of neurology*, 254 (5), 581-590.
 30. Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2010). Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?. *Brain*, 133 (7), 1869-1888.
 31. Κουσκούκης, Α. Ε. (2016). *Η διαγνωστική και προγνωστική αξιολόγηση των επιπέδων της βιταμίνης D σε συστηματικά νοσήματα*. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη.
 32. Freedman, D. M., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. (2000). Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occupational and environmental medicine*, 57 (6), 418-421.
 33. Ponsonby, A. L., Lucas, R. M., & van der Mei, I. A. (2005). UVR, vitamin D and three autoimmune diseases—multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochemistry and photobiology*, 81 (6), 1267-1275.
 34. Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Multiple sclerosis and related disorders*, 14, 35-45.





35. Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*, 296 (23), 2832-2838.
36. Nielsen, N. M., Munger, K. L., Koch-Henriksen, N., Hougaard, D. M., Magyari, M., Jørgensen, K. T., ... & Ascherio, A. (2017). Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology*, 88 (1), 44-51.
37. Hayes, C. E., & Acheson, E. D. (2008). A unifying multiple sclerosis etiology linking virus infection, sunlight, and vitamin D, through viral interleukin-10. *Medical hypotheses*, 71 (1), 85-90.
38. Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., ... & Pohl, C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology*, 71 (3), 306-314.
39. Smolders, J., Torkildsen, Ø., Camu, W., & Holmøy, T. (2019). An update on vitamin D and disease activity in multiple sclerosis. *CNS drugs*, 33 (12), 1187-1199.
40. Amato, M. P., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R. H., DeLuca, J., Krupp, L. B., ... & Comi, G. (2013). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *Journal of neurology*, 260 (6), 1452-1468.
41. Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 8 (10), 1585-1596.
42. Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., Bercovich, E., ... & Barak, Y. (2013). Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*, 8 (8), e71058.
43. Fenu, G., Fronza, M., Lorefice, L., Arru, M., Coghe, G., Frau, J., ... & Cocco, E. (2018). Performance in daily activities, cognitive impairment and perception in multiple sclerosis patients and their caregivers. *BMC neurology*, 18 (1), 1-6.
44. Kessler, H., Cohen, R., Lauer, K., & Kausch, D. (1991). The Relationship Between Disability and Memory Dysfunction in Multiple Sclerosis. *International Journal Of Neuroscience*, 62 (1-2), 17-34.
45. Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the neurological sciences*, 245 (1-2), 41-46.
46. Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2009). Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 30 (1), 15-20.
47. Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41 (5), 692-696.
48. Rahn, K., Slusher, B., & Kaplin, A. (2012, November). Cognitive impairment in multiple sclerosis: a forgotten disability remembered. In *Cerebrum: the Dana forum on brain science* (Vol. 2012). Dana Foundation.
49. Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7 (12), 1139-1151.
50. Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 24 (3), 244-249.
51. Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 253 (8), 1002-1010.
52. Benedict, R. H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12 (4), 549.
53. Labbe, T., Ciampi, E., & Carcamo Rodriguez, C. (2018). Social cognition: Concepts, neural basis and its role in multiple sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 6 (1), 3-8.
54. Trenova, A. G., Slavov, G. S., Manova, M. G., Aksentieva, J. B., Miteva, L. D., & Stanilova, S. A. (2016). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Folia medica*, 58 (3), 157.
55. Turner, M. A., Moran, N. F., & Kopelman, M. D. (2002). Subcortical dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 180 (2), 148-151.
56. Darvesh, S., & Freedman, M. (1996). Subcortical dementia: a neurobehavioral approach. *Brain and Cognition*, 31 (2), 230-249.
57. Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I. K., ... & MAGNIMS Study Group. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 14 (3), 302-317.
58. Pettersen, J. A. (2017). Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition?: A randomized trial in healthy adults. *Experimental gerontology*, 90, 90-97.
59. Sumowski, J. F. (2015). Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 6, 176.
60. Koven, N. S., Cadden, M. H., Murali, S., & Ross, M. K. (2013). Vitamin D and long-term memory in multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 26 (3), 155-160.
61. Darwish, H., Haddad, R., Osman, S., Ghassan, S., Yamout, B., Tamim, H., & Khoury, S. (2017). Effect of vitamin D replacement on cognition in



- multiple sclerosis patients. *Scientific reports*, 7 (1), 1-9.
62. Cortese, M., Munger, K. L., Martínez-Lapiscina, E. H., Barro, C., Edan, G., Freedman, M. S., ... & BENEFIT Study Group. (2020). Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. *Neurology*, 94(18), e1950-e1960.
63. Darwish, H., Farran, N., Hannoun, S., Tadros, N., Yamout, B., El Ayoubi, N. K., & Houry, S. J. (2020). Serum vitamin D level is associated with speed of processing in multiple sclerosis patients. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 200, 105628.



ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SUNCT ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Συγκλήτη-Ερριέττα Πελλίδου¹, Γεώργιος Βαβουγιός², Κωνσταντίνα Γιαννοπούλου³, Τριαντάφυλλος Ντόσκας⁴

¹ Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Νευρολογίας, Επιστημονικός συνεργάτης Ν.Ν.Α.

³ Νευρολόγος, Ιατρείο μνήμης, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντινάν

⁴ Διευθυντής Νευρολόγος, Ν.Ν.Α.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) πάσχουν πιο συχνά από κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Το σύνδρομο SUNCT (Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing) είναι πολύ σπάνιο ειδικά σε συνύπαρξη με ΠΣ.

Σκοπός: Να τονισθεί η αναγκαιότητα έγκαιρης και ορθής διάγνωσης και στοχευμένης θεραπείας στο σπάνιο δευτεροπαθές σύνδρομο SUNCT σε ασθενείς με ΠΣ.

Μέθοδος: Περιγραφή περιστατικού. Περιγράφεται ασθενής ηλικίας 33 ετών με διάγνωση ΠΣ από την ηλικία των 23 ετών και ψωρίαση από ηλικία 20 ετών. Ο ασθενής προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία με συνεχή επεισόδια έντονης διαξιφιστικής κεφαλαλγίας βραχείας διάρκειας δευτερολέπτων, με εντόπιση δεξιά περιοφθαλμικά με επέκταση ινιακά. Συνοδά φαινόμενα ήταν δακρύροια, ρινόροια, ένεση επιπεφυκότα και εφίδρωση μετώπου σύστοιχα. Στη νευρολογική εξέταση δεν υπήρχε διαφοροποίηση από προηγούμενη καταγραφή. Στη μαγνητική τομογραφία της ΑΜΣΣ ανεδείχθη προσλαμβάνουσα εστία στο ύψος Α1-Α2 σπονδύλων της ΣΣ. Οι κρίσεις άλγους υφέθηκαν με διήθηση του μείζονος ινιακού νεύρου με μίγμα λιδοκαΐνης-κορτιζόνης και 5ήμερο σχήμα κορτιζόνης.

Συζήτηση-Συμπεράσματα: Ο ασθενής έλαβε αρχικά ιντερφερόνη βήτα. Λόγω επιδείνωσης της καταθλιπτικής συνδρομής και της ψωρίασης ποτέ δεν συμμορφώθηκε με την αγωγή. Έλαβε διπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία (μεθοτρεξάτη και κυκλοσπορίνη) από ρευματολόγο με καλή ανταπόκριση στον έλεγχο της ψωρίασης και χωρίς υποτροπές της ΠΣ μέχρι την παρούσα εισαγωγή. Σε επώδυνα σύνδρομα προσώπου/κεφαλής ασθενών με ΠΣ πρέπει να περιλαμβάνεται και το σύνδρομο SUNCT.

Λέξεις κλειδιά: SUNCT syndrome, ψωρίαση, πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), υποτροπή ΠΣ, νευραλγικός πόνος, αυτόνομος τριδυμική κεφαλαλγία



SECONDARY SUNCT SYNDROME IN A PATIENT WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND PSORIASIS: DIAGNOSTIC AND TREATMENT CONSIDERATIONS

Sygliti-Henrietta Pelidou¹, George Vavougiotis², Konstantina Giannopoulou³, Triantafyllos Doskas⁴

¹ MD, PhD, Ass. Professor in Neurology, Department of Neurology, Medical School, University of Ioannina, Gr 45110, Ioannina, Greece

² Neurologist, Scientific collaborator, Athens National Navy Hospital

³ Neurologist, Memory Outpatient Clinic, Henry Dynan Hospital

⁴ Neurologist, Chairman, Athens National Navy Hospital

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) patients often suffer from headaches. Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT) is among the rarest of headache syndromes. Pain attacks start spontaneously. Attacks may be precipitated by pressure, stress, or alcohol. Ten % of the cases with SUNCT syndrome could be secondary to a plaque formation in the cervical spinal cord, involving the autonomic pathway.

Purpose: 1. to stress that SUNCT syndrome in MS could be a manifestation of acute relapse of the disease. 2. To recognize the symptoms and provide the appropriate treatment without delay.

Methods: case report. Herein, we report retrospectively the chart review of one patient with MS and psoriasis. He presented to the outpatient MS clinic with attacks of SUNCT, lasting for about 20 seconds each and coming in bouts many times per day.

A 33-year-old man presented with a short history of severe headaches. He described stabling severe right frontal and retro-orbital pain, with tearing, redness and mild rhinorrhea. There was pain on the occipital area and behind the ear ipsilaterally. There was no history of migraine, neither in the patient nor in his family. On examination, there were no new signs of relapse, except severe headache. Since the patient was also suffering from psoriasis, we thought that this symptom might be arthritis of the cervical vertebra. On the magnetic resonance imaging (MRI) of the cervical spinal cord (SC) there was a Gd-enhancing lesion on C1 level that could explain the clinical symptoms of the patient.

Discussion-Conclusions: To stress that a new active lesion in the cervical SC could increase parasympathetic outflow and activate trigeminal pathways, resulting in boosts of pain mimicking SUNCT. It is mandatory to make the right diagnosis and to start the right therapy as soon as possible, in order to ameliorate the pain syndrome.

Key words: SUNCT syndrome, Psoriasis, Multiple Sclerosis (MS), MS relapse, neuralgic pain, trigeminal autonomic cephalalgias

Εισαγωγή

Ο πόνος στην περιοχή της κεφαλής (είτε σαν κεφαλαλγία, είτε σαν νευραλγία του τριδύμου) είναι ένα βασανιστικό σύμπτωμα σε ασθενείς με ΠΣ. Η τριδυμική αυτόνομος κεφαλαλγία είναι σπάνια πρωτογενής κεφαλαλγία και περιλαμβάνει την αθροιστική κεφαλαλγία, την παροξυσμική ημικρανία (χρόνια, ή οξεία), το σύνδρομο SUNCT/SUNA και την συνεχή ημικρανία (1, 2). Το σύνδρομο SUNCT/SUNA έχει αλληλοκαλυπτόμενους χαρακτήρες με τις άλλες τριδυμικές κεφαλαλγίες και με τη νευραλγία του τριδύμου. Η τριδυμική

οδός και ο οπίσθιος υποθάλαμος εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία αυτών των κεφαλαλγιών (2). Συνήθως ο πόνος εντοπίζεται στην περιοχή κατανομής του τριδύμου νεύρου. Το σύνδρομο SUNCT (μονόπλευρη βραχείας διάρκειας νευραλγικής μορφής κεφαλαλγία με ένεση επιπεφυκώτων και δακρύρροια) είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από βραχείας διάρκειας (5-240 δευτ), αυστηρά μονόπλευρα, περιοφθαλμικό πόνο, μέτρια/ισχυρές έντασης, που συνοδεύεται με δακρύρροια, ρινόρροια, ένεση επιπεφυκώτων (3, 4). Στην ώρα της επώδυνης προσβολής παρατηρείται





εφίδρωση του μετώπου σύστοιχα και οίδημα βλεφάρων με αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης σύστοιχα του πόνου (4). Τα επεισόδια ανέρχονται σε πάνω από 30 την ώρα, και επαναλαμβάνονται 5-6 φορές την ημέρα (3). Συνήθως εκλυτικός παράγοντας είναι ένας μηχανικός ερεθισμός της τριδυμικής οδού από ενδοκράνια βλάβη (δευτερογενές SUNCT) στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο (συχνότερα αγγειακές δυσπλασίες και ανευρύσματα)(4). Στην πλειονότητα των περιστατικών τα επεισόδια εκλύονται αυτόματα χωρίς εμφανή βλάβη σε περιοχές εννεύρωσης εκ του τριδύμου (4). Η περιοχική της γέφυρας στο στέλεχος του εγκεφάλου (πυρήνας και κλάδοι τριδύμου, τριδυμο-υποθαλαμική οδός) είναι αυτή που ευθύνεται συχνότερα για το δευτεροπαθές σύνδρομο SUNCT (5). Ο οπίσθιος υποθάλαμος που ασκεί ένα ρυθμιστικό ρόλο στην λειτουργία του αυτόνομου εμπλέκεται στην παθοφυσιολογική ερμηνεία του συνδρόμου (6). Τέλος, δομικές βλάβες στην ΑΜΣΣ, όπως όγκοι αυτόχθονες ή ετερόχθονες, επισκληρίδιοι / υποσκληρίδιοι και μυελικοί, φλεγμονώδεις βλάβες, τραύματα και συγγενείς βλάβες είναι δυνατό να ευοδώσουν την εκδήλωση του συνδρόμου (5). Ως εκ τούτου, η αναζήτηση αιτιών έκλυσης του συνδρόμου SUNCT είναι απαραίτητη για να αποκλεισθούν δευτεροπαθή αίτια που επιδέχονται θεραπεία. Η ενεργός απομυελινωτική βλάβη στα πλαίσια υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) σαν αίτια δημιουργίας του συνδρόμου είναι πολύ σπάνια και δεν έχει περιγραφεί στην ελληνική βιβλιογραφία, ενώ είναι ελάχιστα τα περιστατικά στην διεθνή (2 ασθενείς με ΠΣ και ένας με οπτική νευρομυελίτιδα)(5).

Αναφορά περιστατικού

Άνδρας 33 ετών προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας με έντονο παροξυντικό πόνο στο πρόσωπο. Ο ασθενής είχε γνωστό ιστορικό ΠΣ από 10ετίας και ψωρίασης από την ηλικία των 20 χρόνων, για την οποία ελάμβανε ανοσοκατασταλτική αγωγή με κυκλοσπορίνη και μεθοτρεξάτη. Από δική του επιλογή διέκοψε την αρχική αγωγή για την πολλαπλή σκλήρυνση (ιντερφερόνη-βήτα). Είχε ιστορικό κεφαλαλγιών στην εφηβεία οι οποίες υπέβηκαν με αγωγή. Από την κλινική εξέταση εμφάνιζε αρτηριακή υπέρταση (140/80 mmHg), σφύξεις 80/min, SpO₂ 98% και κλίμακα Γλασκώβης (GCS) 15.

Από την νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκαν: όχι καλή συνεργασία του ασθενούς λόγω του έντονου διαξυστικού άλγους, επαναλαμβανόμενου κατά ριπές ανά 10-20 δευτερόλεπτα. Υπήρχε τετρασπαστικότητα με πέληματα σε έκταση και μυική ισχύ καλή, χωρίς διαφοροποίηση από προηγούμενη καταγραφή. Παραπονιόταν για άλγος πίσω και πάνω από το δεξιό οφθαλμό με επέκταση στο μέτωπο και στο ινίο και πίσω από το σύστοιχο αυτί. Επίσης, εμφάνιζε σύστοιχα ένεση επιπεφυκότος, δακρύρροια, ρινική συμφόρηση, πτώση και οίδημα του βλεφάρου και μύση. Ο πόνος

ήταν έντονος, διάρκειας δευτερολέπτων και επαναλαμβανόμενος κατά ριπές. Δεν υπέβηκε με χορήγηση οξυγόνου 100% και πρεδνιζολόνης ενδοφλέβια. Έλαβε από το στόμα τοπιραμάτη, γκαμπαπεντίνη, και ντουλοξετίνη με μικρή ανταπόκριση τις επόμενες 2 μέρες. Στη συνέχεια, ζητήθηκε βοήθεια στο ιατρείο πόνου του νοσοκομείου. Η διήθηση με μίγμα λιδοκαΐνης-στεροειδούς και block του μείζονος ινιακού νεύρου, παράλληλα με την υπόλοιπη αγωγή, μετρίασε σημαντικά την ανοχή στον πόνο του ασθενούς. Λόγω του ιστορικού η διαφορική διάγνωση περιέλαβε υποτροπή της ΠΣ ή αρθρίτιδα σε αποφύσεις των αυχενικών σπονδύλων στα πλαίσια της ψωρίασης (πολύ σπάνια εντόπιση). Η διαφορική διάγνωση περιέλαβε επίσης (λόγω του ιστορικού κεφαλαλγιών στην εφηβική ηλικία) την οξεία παροξυντική ημικρανία, την αθροιστική και το πρωτοπαθές σύνδρομο SUNCT. Ζητήθηκε μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου και ΑΜΣΣ, η οποία ανέδειξε μία ενεργό βλάβη στην δεξιά Αυχενο-ινιακή συμβολή. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύσει την κλινική εικόνα και ακολούθησε 5-ημερο σχήμα μεθυλπρεδνιζολόνης (1 gr/d/IV). Η όλη εικόνα υποχώρησε σταδιακά και ένα μήνα μετά ο ασθενής δεν εμφάνιζε πλέον ανάλογα επεισόδια. Στην διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους ο ασθενής δεν επανεμφάνισε ανάλογα επεισόδια πόνου.

Συζήτηση

Το ενδιαφέρον της παρούσας περίπτωσης είναι ότι μία ενεργός απομυελινωτική βλάβη στο ύψος του πρώτου αυχενικού μυελοτομίου που εμπλέκει την πορεία της νωτιαίας δεσμίδας του τριδύμου οδήγησε στην εκδήλωση ενός δευτεροπαθούς συνδρόμου SUNCT, το οποίο υποχώρησε πλήρως με την αγωγή και δεν υποτροπίασε στην πορεία του χρόνου.

Οι κλινικοί χαρακτήρες του άλγους και η κατανομή του το διαχώρισαν από νευραλγία του τριδύμου. Η παρουσία συμπτωμάτων από το αυτόνομο νευρικό σύστημα μονόπλευρα (ένεση επιπεφυκότων και δακρύρροια, στένωση βλεφαρικής σχισμής με μύση) έθεσαν την υπόνοια του συνδρόμου. Η MRI της ΑΜΣΣ ήταν αποκαλυπτική της απομυελινωτικής βλάβης στα πλαίσια υποτροπής της ΠΣ. Η αντιμετώπιση με ενδοφλέβιο σχήμα κορτιζόνης δεν επέφερε άμεση ύφεση του άλγους, λόγω της υπάρχουσας αυτοάνοσης φλεγμονής, η φύση της οποίας υποχωρεί σταδιακά στην διάρκεια 4 εβδομάδων. Επίσης, η φαρμακευτική αγωγή (τοπιραμάτη, γκαμπαπεντίνη, ντουλοξετίνη) που έλαβε ο ασθενής από τις πρώτες μέρες χρειάζεται μεγάλο χρονικό διάστημα για τιτλοποίηση της δόσης και κατάλληλο συνδυασμό φαρμάκων για να επιφέρει αποτέλεσμα. Η δριμύτητα του άλγους, η προνοσηρή προσωπικότητα του ασθενούς και η ανοχή στον πόνο καθορίζουν τους περαιτέρω θεραπευτικούς χειρισμούς και μάλιστα υπό την μορφή της επείγουσας αντιμετώπισης, όταν ο ασθενής απειλεί για απεγνω-



σμένες ενέργειες (αυτοχειρίες). Άλλες επεμβατικές μέθοδοι ελέγχου του πόνου, εκτός της διήθησης του μείζονος ινιακού νεύρου με λιδοκαΐνη/ή και κορτιζόνη, έχουν προταθεί η διήθηση του σφηνουπερώιου γαγγλίου και η συνδυασμένη ακτινοχειρουργική με γάμμα ακτινοβολία τόσο του τριδύμου νεύρου, όσο και του σφηνο-υπερώιου γαγγλίου (7). Η θεραπεία του συνδρόμου SUNCT αποτελεί μια πρόκληση για τον θεράποντα νευρολόγο, λόγω της σπανιότητας των περιστατικών, της ανθεκτικότητας του πόνου στα χορηγούμενα φάρμακα και της έλλειψης μελετών για την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών χειρισμών (8). Σε μια πρόσφατη μετανάλυση ενός μονήρους κέντρου με 161 περιστατικά SUNCT/SUNA σε μια διάρκεια επταετίας (2007-2014) οι ερευνητές καταλήγουν ότι η θεραπευτική ανταπόκριση των ασθενών με αποκλειστές διαύλων νατρίου αποδεικνύει ότι υπάρχει δυσλειτουργία των υποδοχέων νατρίου στα σύνδρομα αυτά, όπως και στη νευραλγία τριδύμου, και ότι αυτές οι κλινικές οντότητες αποτελούν παραλλαγές της ίδιας νόσου (9). Η λιμοτριγίνη προτείνεται σαν φάρμακο πρώτης εκλογής και, εάν δεν ανταποκριθούν σε αυτή, ακολουθούν η τοπιραμάτη, η οξκαρβαμαζεπίνη και η ντουλοξετίνη σαν δεύτερη επιλογή ή σαν συμπληρωματική αγωγή, ενώ η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη θεωρούνται θεραπεία τρίτης επιλογής (9). Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης κρίθηκε πολύ αποτελεσματική στην μελέτη αυτή, με σημαντικό όμως μειονέκτημα την απαιτούμενη συνεχή καρδιολογική καταγραφή σε μονάδα, ενώ η διήθηση του μείζονος ινιακού νεύρου ήταν αποτελεσματική σε μικρό αριθμό ασθενών. Σε πολύ ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις προτείνεται ο ηλεκτρικός ερεθισμός της οπίσθιας περιοχής του υποθαλάμου, ο οποίος επιφέρει τροποποίηση της δραστηριότητας του ραχιαίου πυρήνα του τριδύμου με αποτέλεσμα την μη ενεργοποίηση του τριδυμο-προσωπικού αντανάκλαστικού και συνεπώς αποτροπή της εμφάνισης του αλγινού συνδρόμου (10, 11). Τέλος, λόγω των κινδύνων από τον ηλεκτρικό ερεθισμό του υποθαλάμου προτείνεται ο ηλεκτρικός ερεθισμός του μείζονος ινιακού νεύρου, που φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα στην παροξυσμική ημικρανία (12).

Συμπερασματικά, τονίζουμε τα ακόλουθα:

Ασθενείς με ΠΣ μπορούν να εκδηλώσουν υποτροπή της νόσου με την κλινική εικόνα του συνδρόμου SUNCT.

Πάντα πρέπει να γίνεται διερεύνηση εάν το σύνδρομο SUNCT είναι πρωτοπαθές η δευτεροπαθές.

Η σωστή διάγνωση θα οδηγήσει στην σωστή διαχείριση και ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murray D, Dilli E. Primary Stabbing Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Jun 8;19(7):47.
2. Silberstein SD, Vodovskaia N. Trigeminal autonomic cephalalgias other than cluster headache. *Med Clin North Am.* 2013 Mar; 97 (2):321-8.
3. Pareja JA, Cuadrado ML. SUNCT syndrome: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Apr;6(4):591-9.
4. Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. SUNCT Syndrome: diagnosis and treatment. *CNS Drugs.* 2002; 16 (6):373-83.
5. Cao Y, Yang F, Dong Z, Huang X, Cao B, Yu S. Secondary Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache with Conjunctival Injection and Tearing: A New Case and a Literature Review. *J Clin Neurol.* 2018 Oct;14(4):433-443.
6. Levy A, Matharu MS. Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018 Apr; 21 (Suppl 1):S31-S38.
7. Zaed I, Attuati L, Tommasino C, Arosio EM, Navarria P, Stravato A, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Short Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Conjunctival Injection and Tearing (SUNCT) Syndrome: Targeting the Trigeminal Nerve and the Sphenopalatine Ganglion. *Case Report and Literature Review. World Neurosurg.* 2019 Oct 10;133:167-171.
8. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sndor PS, Evers S, Goadsby PJ: EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol.* 2006;253:1525-32.
9. Lambru G, Stubberud A, Rantell K, Lagrata S, Tronvik E, Matharu MS. Medical treatment of SUNCT and SUNA: a prospective open-label study including single arm meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:233-241.
10. Lambru G, Shanahan P, Watkins L, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in the treatment of medically intractable SUNCT and SUNA. *Pain Physician* 2014;17:29-41.
11. Miller S, Akram H, Lagrata S, Hariz M, Zrinzo L, Matharu M. Ventral tegmental area deep brain stimulation in refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain* 2016;139:2631-40.
12. Cohen AS. Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache attacks with Conjunctival Injection and Tearing. *Cephalalgia.* 2007; 27:824-32.

