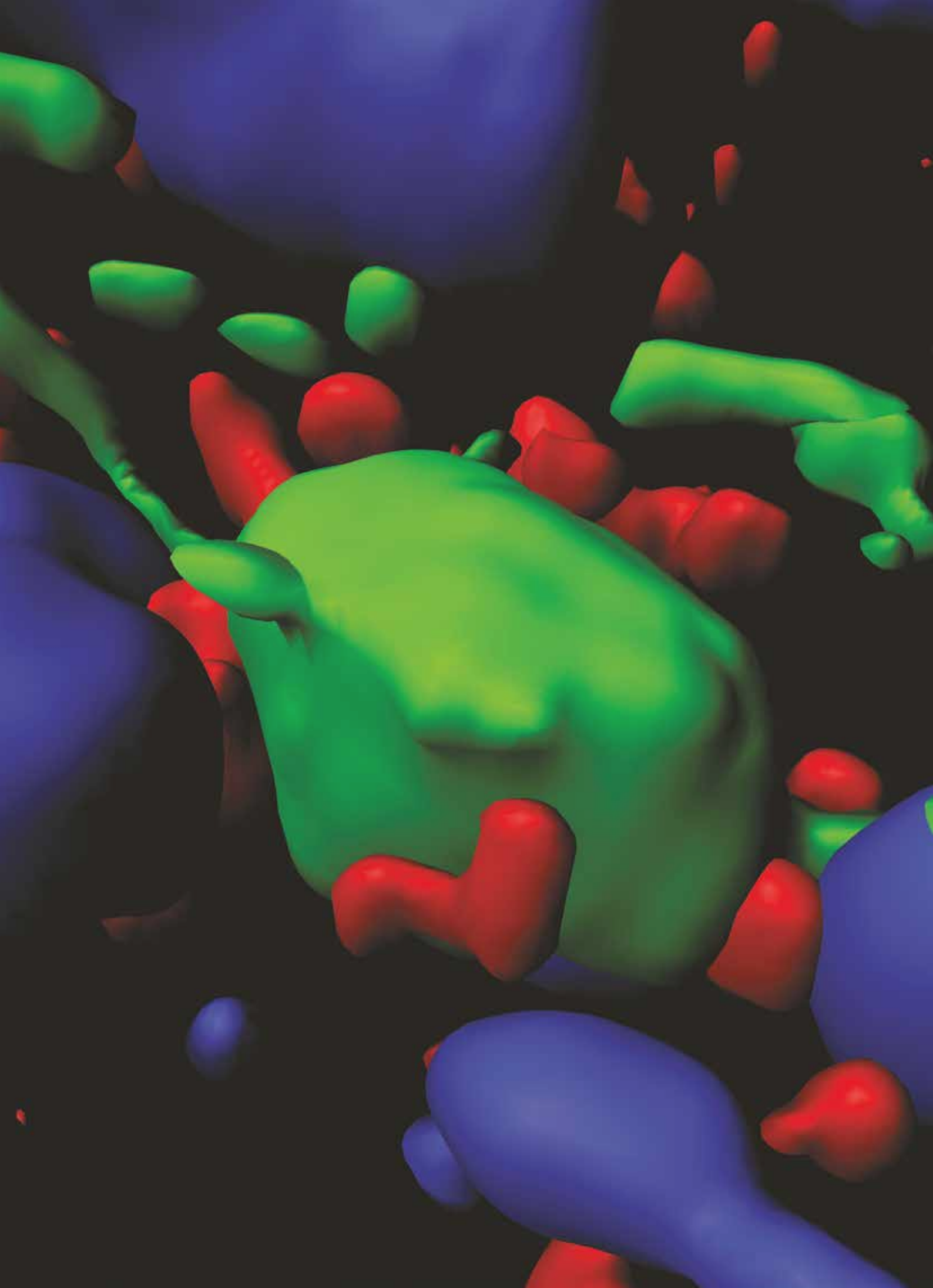


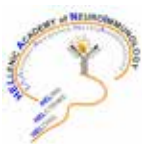
Νευροανοσολογία

Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2021
July - August - September 2021

Τόμος 2 - Τεύχος 3
Vol. 2 - Issue 3

- ▶ **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ**
- ▶ **ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**
- ▶ **ΣΥΓΚΕΝΤΡΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΟΥ ΒΑΛΟ: ΑΤΥΠΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Ή ΠΑΘΗΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ**





Νευροανοσολογία

Τόμος 2, Τεύχος 3, Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2021

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής
Ακαδημίας Νευροανοσολογίας
Πολυτεχνείου 23
Τ.Κ. 546 25
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΕΛΛΑΔΑ
Τηλ.: +30 2313 050 426
www.helani.gr journal@helani.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

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

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 2^{ου} ΤΟΜΟΥ - 3^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Μ. Μποζίκη

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

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

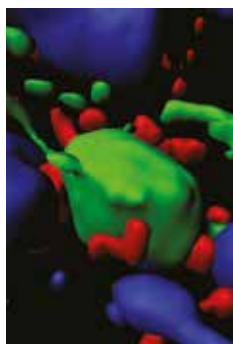
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▶ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ
ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ
Ιωάννης Τσικριτζάκης, Μαρία Σαββάκη 8
- ▶ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ
*Ασημένια-Μαρία Κατσέα, Κωνσταντίνος Ουρανός, Αλέξανδρος Μπόκας,
Χρήστος Μπακιρτζής* 15
- ▶ ΣΥΓΚΕΝΤΡΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΟΥ ΒΑΛΟ: ΑΤΥΠΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Ή ΠΑΘΗΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ
ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ
Αγγελική Κυπράκη, Βασίλειος Μαστοροδήμος, Παναγιώτης Μήτσιας 24

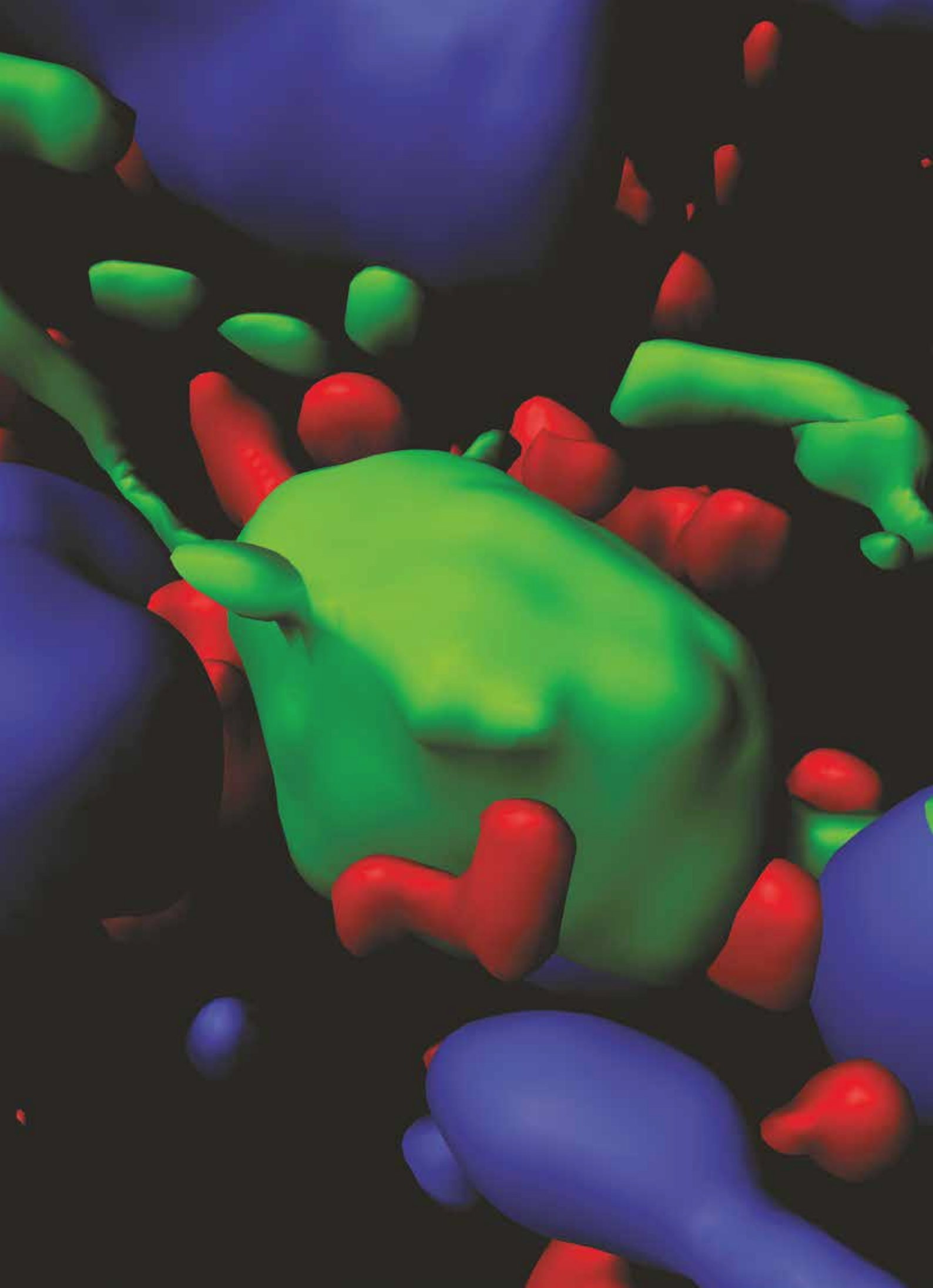


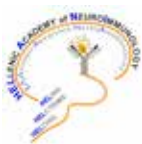
Λεζάντα φωτογραφίας

Τρισδιάστατη αναδόμηση διηλού ανοσοφθορισμού που εμφανίζει GFP (πράσινο κύτταρο) μαζί με την κοννεξίνη 47 (κόκκινες κουκκίδες) μετά από ενδορραχιαία μεταμόσχευση σε ποντίκια με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ). Όλοι οι πυρήνες φαίνονται μπλε και βάφτηκαν με 4, 6-διαμιδινο-2-φαινοληνδόλη (DAPI).

Εικόνα από το εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Νευρολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης







HELANI BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

I. Iliopoulos

EDITOR 2nd VOL. - 3rd ISSUE

M. Boziki

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
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

- ▶ **NEUROINFLAMMATION AS AN UNDERLYING MECHANISM FOR BEHAVIORAL COMORBIDITIES IN CANCER PATIENTS**
John Tsikritzakis, Maria Savvaki 8
- ▶ **NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CANCER IMMUNOTHERAPY**
Asimena-Maria Katsea, Konstantinos Ouranos, Alexandros Bokas, Christos Bakirtzis 15
- ▶ **BALO'S CONCENTRIC SCLEROSIS: MULTIPLE SCLEROSIS (MS) VARIANT OR DISEASE ENTITY WITHIN THE NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD). CLINICAL CASE DESCRIPTION**
Angeliki Kypraki, Vasileios C. Mastorodemos, Panayiotis D. Mitsias 24

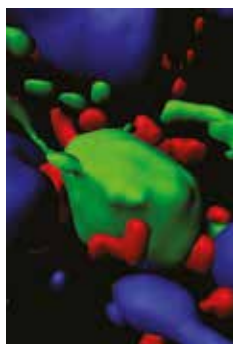
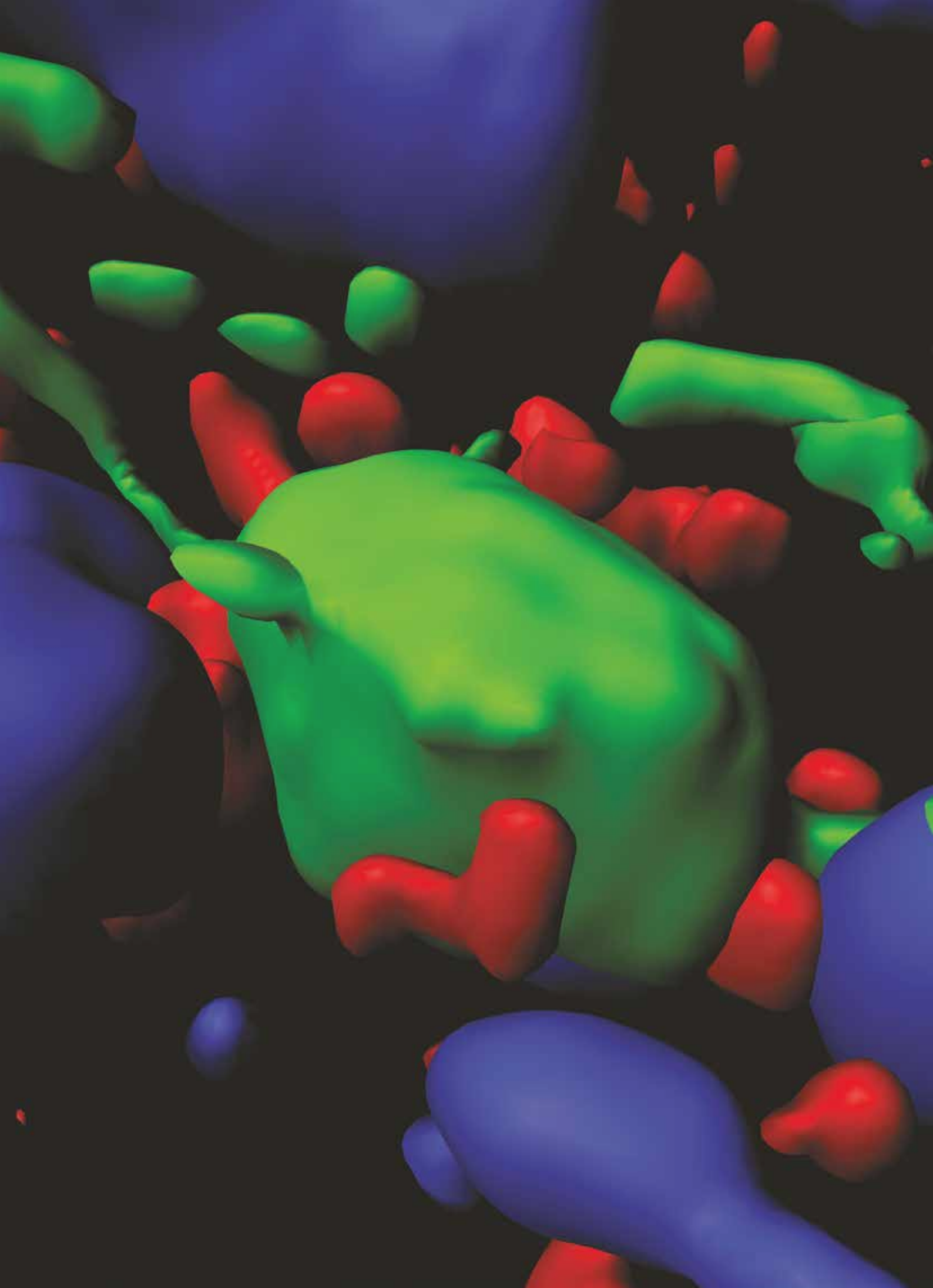


Figure legend

3D reconstruction of double immunofluorescence showcasing GFP (green cell) along with connexin 47 (red dots) after intrathecal transplantation in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice. All nuclei can be seen blue and were stained with 4, 6-diamidino-2-phenylindole (DAPI).

Image from Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology, 2nd Neurological University Department, Aristotle University of Thessaloniki







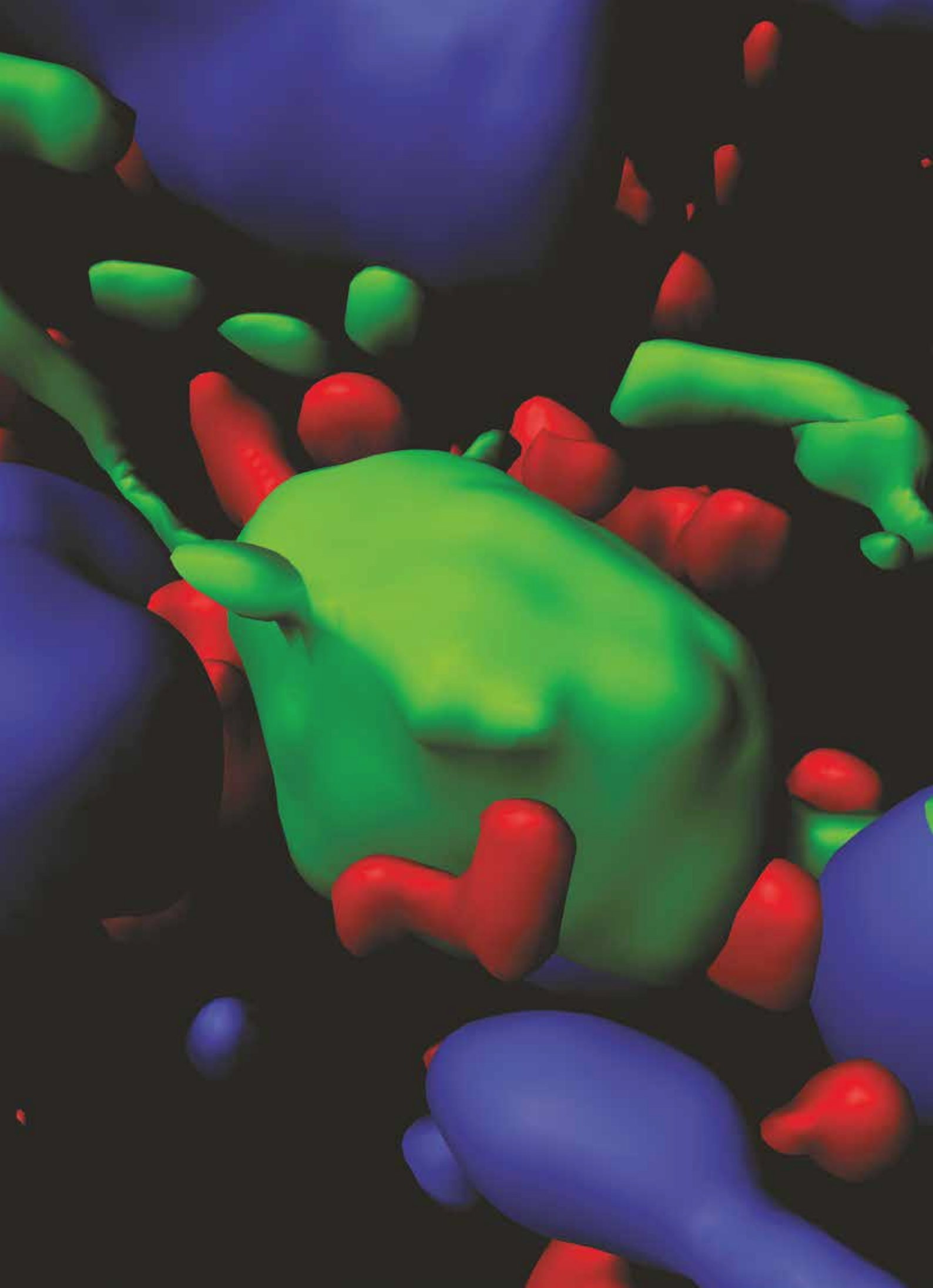
Πρόλογος

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 ανοσοολογικά 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 ανοσοολογικά 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 δυο άρθρα ανασκόπησης και ένα ενδιαφέρον περιστατικό, άρθρα από τα οποία ο κλινικός νευρολόγος μπορεί να αντλήσει χρήσιμες πληροφορίες για την καθημερινή κλινική του/της πράξη. Το πρώτο άρθρο ανασκόπησης αφορά στο ρόλο της νευροφλεγμονής στην εκδήλωση συννοσηροτήτων που αφορούν στη συμπεριφορά σε ασθενείς με καρκίνο. Συννοσηρότητες από το ευρύτερο πεδίο της συμπεριφοράς, των γνωσιακών λειτουργιών και του συναισθήματος, όπως κατάθλιψη, άγχος, κόπωση, γνωσιακές διαταραχές και νευροπαθητικός πόνος, φαίνεται να επικρατούν στους ασθενείς με καρκίνο καθώς και στους επιζώντες. Ένας πρόσφατα μελετημένος μηχανισμός μέσω του οποίου οι συννοσηρότητες αυτές συμβάλλουν σε αλλαγές στη νευροβιολογία, και συνακόλουθα στη συμπεριφορά ενός ατόμου, είναι η φλεγμονή. Το δεύτερο άρθρο ανασκόπησης αφορά στις νευρολογικές επιπλοκές ανοσοθεραπειών του καρκίνου και συγκεκριμένα στις επιπλοκές της χορήγησης ανοσοτροποποιητικών μονοκλωνικών αντισωμάτων [Immune-Checkpoint Inhibitors (ICPIs)]. Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, η χρήση της ανοσοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που εμπλέκουν το σύνολο σχεδόν των οργανικών συστημάτων, μεταξύ αυτών και το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Επιπλέον παρουσιάζεται ένα ενδιαφέρον περιστατικό με Συγκεντρική Σκλήρυνση του Βαλο και παρατίθεται σχετική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Εκ της Σύνταξης





δραστηριότητες συνεδριακά βιβλία

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

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ιωάννης Τσικριτζάκης, Μαρία Σαββάκη

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Πανεπιστημιούπολη Βουτών, Ηράκλειο

Περίληψη

Συμπεριφορικές καταστάσεις συννοσηρότητας όπως κατάθλιψη, άγχος, κόπωση, γνωστικές διαταραχές και νευροπαθητικός πόνος, φαίνεται να επικρατούν στους ασθενείς με καρκίνο καθώς και στους επιζώντες. Οι προαναφερθείσες διαταραχές μειώνουν την ποιότητα ζωής του ατόμου, η οποία και αποτελεί ένα πολύ σημαντικό μέλημα, δεδομένου ότι στις μέρες μας τα δεδομένα μακροχρόνιας επιβίωσης μετά από διάφορους καρκίνους όλο και αυξάνονται, όσο βελτιώνονται και οι αντικαρκινικές θεραπείες. Τα πιθανά αίτια αυτών των συμπεριφορικών καταστάσεων συννοσηρότητας με τον καρκίνο περιλαμβάνουν τόσο τη βιολογία του ίδιου του όγκου, όσο και το άγχος που σχετίζεται με την εμπειρία του καρκίνου καθώς και τις αντικαρκινικές θεραπείες. Ένας πρόσφατος μηχανισμός μέσω του οποίου οι αιτιολογίες αυτές συμβάλλουν σε αλλαγές στη νευροβιολογία, που αποτελεί και τη βάση της συμπεριφοράς ενός ατόμου, είναι η φλεγμονή. Πράγματι, τόσο βασικές όσο και κλινικές έρευνες δείχνουν ότι η περιφερική φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε κεντρική φλεγμονή και συμπεριφορικές μεταβολές σε πολλά πλαίσια της ασθένειας. Δεδομένων των περιορισμών της εκτίμησης της νευροανοσοβιολογίας σε κλινικούς πληθυσμούς, αυτή η ανασκόπηση συνθέτει πρωτίστως ενδείξεις νευροανοσοποιητικών και νευροφλεγμονωδών μεταβολών που οφείλονται στα δύο κύρια συστατικά του καρκίνου (βιολογία όγκων και θεραπεία του καρκίνου) και που σχετίζονται με αλληλωμένες συναισθηματικές ή γνωστικές συμπεριφορές σε τρωκτικά. Συγκεκριμένα, οι μεταβολές όσον αφορά στη μικρογλοία, τη νευροφλεγμονή και τη διακίνηση στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος στον εγκέφαλο, συγκεντρώνονται σε μοντέλα όγκων, χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας. Αναλύονται νευρωνικοί μηχανισμοί που προτείνονται για αυτές τις νευροανοσοβιολογικές αλλαγές και που μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στη συμπεριφορά. Τέλος, γίνεται σύγκριση των στοιχείων αυτών σε κλινικούς πληθυσμούς καρκινοπαθών.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, φλεγμονή, νευρικό σύστημα

NEUROINFLAMMATION AS AN UNDERLYING MECHANISM FOR BEHAVIORAL COMORBIDITIES IN CANCER PATIENTS

John Tsikritzakis, Maria Savvaki

Faculty of Medicine, University of Crete, Voutes, Heraklion

Abstract

Behavioral comorbidities like depression, anxiety, fatigue, cognitive disturbances such as learning, memory, concentration, and neuropathic pain are prevalent in cancer patients and survivors. Considering the increasing rates of long-term survival after various cancers, these mental and neurological health issues affect the quality-of-life with significant societal consequences. The etiology behind these behavioral comorbidities is the biology of the tumor itself, and the stress associated with the cancer experience and treatment. The





main mechanism by which these causes lead to behavioral comorbidities is inflammation. Indeed, the tumor biology seems to induce neuroinflammation through cytokines like IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- α , IL-10, IL-12, TGF- β , CXCR4. Also, chemotherapy induces neurotoxicity through neuroinflammation, DAMPs, impaired neurogenesis, oxidative stress, myelin degradation, and BBB degradation. This neuroinflammation, seems to be induced by the activation of innate immunity cells in the CNS, with microglia playing a very important role in this process. Given the fact that the assessment of neuroimmunology in clinical populations is very difficult, rodents are used as models in order to assess the neurobiological and behavioral effects of these neuroimmune and neuroinflammatory changes due to the two components of cancer (tumor biology and cancer treatments). Furthermore, several interventions are discussed in this review for the amelioration of cancer-associated behavioral comorbidities.

Key words: cancer, inflammation, nervous system

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά την τελευταία δεκαετία, η πρόοδος στη διάγνωση και τη θεραπεία έχει αυξήσει τον αριθμό των επιζώντων από καρκίνο, βελτιώνοντας ουσιαστικά τα σχετικά ποσοστά των επιζώντων πέραν της πενταετίας, για τους πιο συνηθισμένους τύπους καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ωστόσο, συννοσηρότητες όπως γνωστικές δυσκολίες, κόπωση, ψυχιατρικά προβλήματα και περιφερική νευροπάθεια, που αποδίδονται σε μεγάλο βαθμό στις νευροτοξικές επιδράσεις της θεραπείας, είναι αρκετά συνηθισμένες μεταξύ των ασθενών καθώς και των επιζώντων (1). Οι γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον καρκίνο είναι καλά αναγνωρισμένες και συνήθως αναφέρονται ως «χημιοεγκέφαλος» (chemobrain) (2). Πράγματι, η ένταση ή η διάρκεια της χημιοθεραπείας σχετίζεται με τη σοβαρότητα των διαταραχών, ενώ οι ψυχολογικοί παράγοντες όπως η κατάθλιψη καθώς και η χειρουργική επέμβαση είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητοι. Οι γνωστικοί τομείς που εμπλέκονται κυρίως στις καταστάσεις συννοσηρότητας του καρκίνου, περιλαμβάνουν τη μνήμη και τη μάθηση, τη συγκέντρωση, την εκτελεστική λειτουργία και την ταχύτητα επεξεργασίας, ενώ τα συνηθέστερα σχετιζόμενα ψυχιατρικά προβλήματα περιλαμβάνουν το άγχος και την κατάθλιψη. Η κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο, χαρακτηρίζεται από επίμονη σωματική και νοητική κούραση, που δεν εξηγείται από κάποια πρόσφατη δραστηριότητα και παρεμβαίνει στις λειτουργικές ικανότητες του ατόμου. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η κόπωση αυτή συσχετίζεται πολύ περισσότερο με τον πόνο παρά με τις γνωστικές διαταραχές ή την διάθεση στους ασθενείς με καρκίνο. Η Επαγόμενη από Χημιοθεραπεία Περιφερική Νευροπάθεια ή CIPN (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy) είναι άλλη μια εξουθενωτική παρενέργεια της θεραπείας του καρκίνου, τα βασικά συμπτώματα της οποίας περιλαμβάνουν αλλοδυνία, υπεραλγησία και νευροπαθητικό άλγος. Η CIPN παρατηρείται στο

30-68% των ασθενών και επιμένει ακόμη και μετά την ολοκλήρωση της χημιοθεραπείας (3). Μαζί, όλα αυτά τα συμπεριφορικά συμπτώματα μειώνουν δραστικά την ποιότητα ζωής του ατόμου, περιορίζοντας τις λειτουργικές ικανότητες, μειώνοντας την ανταπόκριση του ασθενούς στην αντικαρκινική θεραπεία, υπονομεύοντας την κοινωνική και επαγγελματική του ζωή και δημιουργώντας υψηλό ψυχοκοινωνικό στρες. Τέτοιες συμπεριφορικές συννοσηρότητες μπορούν να εκδηλωθούν είτε οξεία είτε χρόνια, και στο 35-75% των ασθενών επιμένουν για μήνες ή και χρόνια μετά την απαλλοτρία από τον καρκίνο. Αυτές οι μεγάλες αποκλίσεις στον επιπολασμό πιθανόν να συνδέονται με τους διαφορετικούς τύπους καρκίνου ή και των διαθέσιμων θεραπευτικών μεθόδων. Αν και αυτά τα συμπεριφορικά συμπτώματα είναι καλά χαρακτηρισμένα, οι υπεύθυνοι βιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Ως εκ τούτου, προληπτικές προσεγγίσεις για αλληλαγές συμπεριφοράς δεν έχουν ακόμα τυποποιηθεί και η αποτελεσματική θεραπεία για τέτοιες καταστάσεις παραμένει ένα σοβαρό κλινικό πρόβλημα. Πληθώρα στοιχείων και αποδείξεων έχουν συσχετίσει τη θεραπεία του καρκίνου, και ειδικά τη χημιοθεραπεία, με εγκεφαλική βλάβη και συμπεριφορικές συννοσηρότητες. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η χημιοθεραπεία φαίνεται να προκαλεί νευροτοξικότητα στον εγκέφαλο, περιλαμβάνουν την νευροφλεγμονή, μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με βλάβες (DAMPs ή Damage Associated Molecular Patterns) (4), μειωμένη νευρογένεση (5), οξειδωτικό στρες, αποδόμηση μυελίνης καθώς και αποδόμηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) (6). Παρομοίως, η CIPN περιλαμβάνει περιφερική βλάβη νευρώνων και εκφυλισμό νευραξόνων μέσω νευροφλεγμονωδών μηχανισμών στο νωτιαίο μυελό (7).

Η στοχευμένη στον εγκέφαλο ακτινοθεραπεία έχει επίσης προφανείς δυσμενείς επιδράσεις στη συμπεριφορά και τη νευροανοσολογία του ατόμου (8), ενώ η



ακτινοθεραπεία που στοχεύει έξω από τον εγκέφαλο, θεωρούνταν ότι δεν έχει επίδραση. Ωστόσο, πρόσφατες ενδείξεις σε διάφορους πληθυσμούς καρκινοπαθών δείχνουν ότι η ακτινοθεραπεία που στοχεύει έξω από τον εγκέφαλο εξακολουθεί να προκαλεί κόπωση, όπως επίσης και προβλήματα στην μνήμη και τις λειτουργικές ικανότητες του ατόμου, που επιμένουν ακόμα και χρόνια μετά τη θεραπεία (9), ενδεχομένως μέσω των ενεργειών που προκαλούνται από την ακτινοβολία (π.χ. φλεγμονή).

Εκτός από τις αντικαρκινικές θεραπείες αυτές καθ' αυτές, πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν ότι και η βιολογία του όγκου είναι από μόνη της ικανή να επηρεάσει τη νευρογνωστική λειτουργία και να οδηγήσει σε συμπεριφορικές συννοσηρότητες. Για παράδειγμα, επιπτώσεις στην συμπεριφορά παρατηρούνται σε άνευ θεραπείας ποντικούς με καρκίνο, καθώς επίσης και σε ασθενείς με καρκίνο πριν ξεκινήσουν τη χημειοθεραπεία (11). Η ογκογένεση είναι μια σύνθετη και πολυδιάστατη διαδικασία, η οποία αποτελείται από την έναρξη του όγκου, την πρόοδο και τη διασπορά. Το μικροπεριβάλλον ενός συμπαγούς όγκου περιέχει διάφορους πληθυσμούς μη καρκινικών κυττάρων, όπως ενδοθηλιακά, στρωματικά καθώς και φλεγμονώδη ανοσοκύτταρα της έμφυτης ανοσίας, που υποστηρίζουν την εξέλιξη του όγκου. Έτσι, η περιφερική-κεντρική φλεγμονή αποτελεί το βασικό μηχανισμό με τον οποίο η βιολογία του όγκου οδηγεί σε μεταβολές της συμπεριφοράς. Επιπλέον, οι όγκοι μπορούν να επηρεάσουν τις οδούς του ενδοκρινικού στρες (π.χ. Κατεχολαμίνες), και έτσι να τροποποιήσουν έμμεσα τη νευροανοσολογία και τη συμπεριφορά. Αυτή η ανασκόπηση, επικεντρώνεται κυρίως στον ρόλο της έμφυτης ανοσίας και της φλεγμονής στις συμπεριφορικές συννοσηρότητες που επάγονται από την βιολογία του όγκου και τις αντικαρκινικές θεραπείες.

Πράγματι, η ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων της έμφυτης ανοσίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελεί τον βασικό παράγοντα που οδηγεί στην νευροφλεγμονή, με τα μικρογλοιακά κύτταρα να διαδραματίζουν εξέχοντα ρόλο σ' αυτήν την διαδικασία (12). Οι υποδοχείς αναγνώρισης μοτίβων, όπως οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) και οι υποδοχείς τύπου NOD (NLRs), εκφράζονται συνεχώς από τα μικρογλοιακά, τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα στον εγκέφαλο. Αυτοί οι υποδοχείς αναγνωρίζουν μοριακά μοτίβα σχετιζόμενα με το παθογόνο και DAMPs, τα οποία είναι φλεγμονώδη σήματα που απελευθερώνονται από κύτταρα που πεθαίνουν στην περιφέρεια ή τον εγκέφαλο. Ενεργοποίηση των TLR οδηγεί σε κανονική σηματοδότηση του NF-κΒ, ενώ η ενεργοποίηση των NLR επάγει τη συναρμοδότηση και την ενεργοποίηση των φλεγμονοσωμάτων (πολυπρωτεϊνικά κυτοσολικά σύμπλοκα), καθένα από τα οποία προκαλεί την ενεργοποίηση κασπασών, οι οποίες διασπάνε τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1β, IL-18 και IL-33 και τις ενεργοποιούν. Πολλές

μελέτες έχουν συσχετίσει τα μικρογλοιακά κύτταρα και την σχετιζόμενη μ' αυτά νευροφλεγμονή τους με την παθογένεση ποικίλων νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών, όπως κατάθλιψη, Alzheimer, πολλαπλή σκλήρυνση, γνωστικές διαταραχές και φυσιολογική γήρανση (13). Όσον αφορά αυτές τις χρόνιες περιφερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, οι βασικές επιστημονικές πληροφορίες υποδεικνύουν ότι οι κυτταροκίνες μπορούν να διεγείρουν περιφερικά νεύρα (π.χ. πνεύμονες) και/ή να μεταβιβάσουν χυμικά φλεγμονώδη σήματα στο ΚΝΣ και να μεταβάλλουν την συμπεριφορά. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το εγκεφαλικό επεισόδιο και η αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα αυξάνουν τη διαπερατότητα του BBB, επιτρέποντας στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές και τα περιφερικά ανοσοκύτταρα να εισέλθουν απευθείας στον εγκέφαλο. Έτσι, είναι πιθανό οι όγκοι ή οι θεραπείες του καρκίνου να μπορούν να επηρεάζουν επίσης τη λειτουργία του εγκεφάλου μεταβάλλοντας την έμφυτη διακίνηση ανοσοκυττάρων κατευθείαν στον εγκέφαλο (14).

Αξίζει να αναφερθεί πως η σχέση μεταξύ του καρκίνου και των συμπτωμάτων του ΚΝΣ είναι αμφίδρομη. Πράγματι, το γεγονός ότι η κατάθλιψη ή το άγχος μπορεί να προκαλέσουν χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις ή αυξημένη πιθανότητα καρκίνου, είναι γνωστή εδώ και πολύ καιρό και έχουν γίνει αρκετές μελέτες πάνω στο θέμα αυτό. Ωστόσο, εδώ εστιάζεται κυρίως η επίδραση του καρκίνου σε συμπτώματα του ΚΝΣ και αλληλαγή της συμπεριφοράς και όχι το αντίθετο. Η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν αυτές τις συμπεριφορικές συννοσηρότητες στον καρκίνο, θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση αυτών των καταστάσεων, καθώς επίσης και στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία τους. Αν και όλοι οι τύποι καρκίνου μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε τέτοιες συννοσηρότητες, οι καρκίνοι του εγκεφάλου εμφανίζουν προφανώς μεγαλύτερη συχνότητα, λόγω της ανατομικής τοποθεσίας του όγκου και της στοχευόμενης θεραπείας. Γι' αυτό και σ' αυτήν την ανασκόπηση, η αναφορά γίνεται κυρίως στους εξω-εγκεφαλικούς όγκους και πως αυτοί οδηγούν σε συμπεριφορικές συννοσηρότητες. Επίσης, οι ασθενείς με καρκίνο αντιμετωπίζονται και με επιπρόσθετα αντικαρκινικά φάρμακα όπως ανοσοθεραπεία, φάρμακα κατά της ναυτίας, αντιφλεγμονώδη, τα οποία ενδέχεται κι αυτά να συμβάλουν περαιτέρω σε θέματα ψυχικής υγείας. Ωστόσο, εδώ γίνεται κυρίως αναφορά στις συνηθέστερες θεραπείες, την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΡΩΚΤΙΚΩΝ

Η τρέχουσα βασική έρευνα που χρησιμοποιεί μοντέλα καρκίνου τρωκτικών εμπλέκει πολλούς υποθετικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε αλληλαγές συμπε-





ριφοράς. Αυτά τα μη ανθρώπινα μοντέλα επιτρέπουν μια νευροβιολογική κατανόηση των επιπτώσεων των όγκων και των αντικαρκινικών θεραπειών στην συμπεριφορά σε σύγκριση με την κλινική έρευνα. Επίσης, μπορούν να διασαφηνίσουν τις επιπτώσεις ορισμένων αντικαρκινικών θεραπειών στη συμπεριφορά χρησιμοποιώντας τρωκτικά χωρίς καρκίνο, αποφεύγοντας τυχόν αλληλεπιδράσεις με τον όγκο. Έτσι μπορούμε να μελετήσουμε αμιγώς την επίδραση της αντικαρκινικής θεραπείας. Κάτι τέτοιο για προφανείς λόγους δεν μπορεί να μελετηθεί στον άνθρωπο. Μιας και η ανασκόπηση αυτή στόχο έχει να επικεντρωθεί στις συμπεριφορικές συννοσηρότητες του καρκίνου στον άνθρωπο, η αναφορά στα μοντέλα τρωκτικών θα είναι περιληπτική, αναφέροντας απλά τις κατηγορίες και μερικούς βασικούς μηχανισμούς που διέπουν αυτές τις καταστάσεις στα τρωκτικά.

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΡΩΚΤΙΚΩΝ-ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΟΓΚΟΥ ΧΩΡΙΣ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε αυτήν την κατηγορία, εξετάστηκαν τρωκτικά που έφεραν όγκο και δεν έλαβαν θεραπεία, ώστε να μελετηθεί αμιγώς η επίδραση της βιολογίας του όγκου (14). Ο βασικός μηχανισμός συμπεριφορικών συννοσηροτήτων σε αυτά τα μοντέλα τρωκτικών είναι η νευροφλεγμονή μέσω των κυτταροκινών IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- α , IL-10, IL-12, TGF- β , CXCR4. Επίσης, πιθανόν να σχετίζονται και μόρια όπως η iNOS και COX2, αφού αρκετές μελέτες έδειξαν ότι σε περιπτώσεις ύπαρξης τέτοιων συμπεριφορικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα τους ήταν αυξημένα. Την κύρια αιτία αυτής της νευροφλεγμονής αποτελούν τα μικρογλοιακά κύτταρα, και εντοπίζεται με τα αυξημένα επίπεδα ionized calcium-binding adaptor molecule 1 immunoreactivity (Iba-1) ή με την έκφραση του γονιδίου Cd11b. Το γονίδιο Cd11b είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων που ευθύνονται κυρίως γι' αυτήν την νευροφλεγμονή.

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΡΩΚΤΙΚΩΝ-ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΟΓΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σ' αυτήν την κατηγορία, η αντικαρκινική θεραπεία που εξετάστηκε ήταν η χημειοθεραπεία. Ενώ οι περισσότερες βασικές επιστημονικές αναφορές επικεντρώνονται ξεχωριστά είτε στην επίδραση της χημειοθεραπείας στη συμπεριφορά είτε στην επίδραση της βιολογίας του όγκου, μερικές συνδυάζουν και τα δύο καθώς αυτό προσομοιάζει περισσότερο τις συνθήκες των πραγματικών ασθενών. Ο συνδυασμός του όγκου και της χημειοθεραπείας στα τρωκτικά οδήγησε σε

προσθετική αύξηση της φλεγμονής και της πιθανής διαταραχής του BBB, επιτρέποντας έτσι ακόμα περισσότερο σε περιφερικούς φλεγμονώδεις μεσοληβιντές να φτάσουν στον εγκέφαλο, να επάγουν τη νευροτοξικότητα και τη νευροφλεγμονή και να συμβάλουν στα γνωστικά και συναισθηματικά συμπτώματα (14). Ένα παράδειγμα, είναι η χημειοθεραπεία με αντιμεταβολίτες όπως η μεθοτρεξάτη, η οποία προκαλεί σημαντική καταθλιπτική συμπεριφορά και γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με την προς τα επάνω ρύθμιση (up-regulation) των προφλεγμονωδών ενζύμων (iNOS και COX-2) και την ενεργοποίηση της μικρογλοίας στους εγκεφάλους ποντικών που έφεραν όγκο μαστού (15). Επίσης, η έκφραση του Iba-1 σε ιππόκαμπο, φλοιό και ραβδωτό σώμα παίζει κι εδώ μεγάλο ρόλο.

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΕ ΜΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΤΡΩΚΤΙΚΩΝ-ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΟΝΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η πιο εκτεταμένη έρευνα σχετικά με τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους η θεραπεία του καρκίνου αλληλάζει τη συμπεριφορά, μελετά την επίδραση χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε μοντέλα τρωκτικών χωρίς καρκίνο. Και σ' αυτήν την περίπτωση, τα παραδείγματα και οι βασικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν νευροφλεγμονή και νευροτοξικότητα. Η έκφραση του Iba-1 είναι κι εδώ καθοριστικής σημασίας όπως και στις ανωτέρω περιπτώσεις. Έτσι έχουμε ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων και νευροφλεγμονή. Επιπρόσθετα, αρκετά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως τα platinum-based φάρμακα (σισιπλατίνη, οξαλιπλατίνη), vinca αλκαλοειδή (βινκριστίνη) και ταξάνες (πακλιταξέλη και ντοσεταξέλη), μπορούν να οδηγήσουν σε CIPN (Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy). Μόρια όπως τα OX-42 (complement type 3 receptors), OX-6 (major histocompatibility complex class II) immunoreactivity, και το γονίδιο Cd11b παίζουν σημαντικό ρόλο στην επίδραση της χημειοθεραπείας στην συμπεριφορά σε αυτήν την κατηγορία τρωκτικών. Τέλος, κυτταροκίνες όπως IL1- β , TNF- α , IL-6, IL-8 καθώς και NF- κ B προφανώς έχουν επίδραση στην νευροφλεγμονή που προκαλείται από την χημειοθεραπεία.

ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ-ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΟΓΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στον τομέα αυτό της έρευνας για τον καρκίνο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι συναισθηματικές και γνωστικές διαταραχές είναι περισσότερο διαδεδομένες σε καρκινοπαθείς πριν, κατά τη διάρκεια και ακόμη και χρόνια μετά την θεραπεία του καρκίνου σε σχέση με τους μη καρκινικούς μάρτυρες (controls). Αν και ο καρκίνος και



οι θεραπείες για τον καρκίνο μπορούν να οδηγήσουν και σε σωματικά συμπτώματα όπως καχεξία, κόπωση, διαταραχές ύπνου ως συννοσηρότητες εκτός από τις επιπτώσεις στην συμπεριφορά, μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις δείχνουν ότι οι συναισθηματικές (MDD και «καταθλιπτικές») και γνωστικές διαταραχές είναι ανεξάρτητες από αυτά τα φυσικά συμπτώματα.

Παρόλο που η νευροφλεγμονή έχει πολλές φορές προταθεί ως ο υπεύθυνος μηχανισμός για τα συναισθηματικά και γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται στους ασθενείς με καρκίνο (4), υπάρχουν ελάχιστα επιστημονικά δεδομένα ως τώρα που να το αποδεικνύουν με βεβαιότητα. Η πιο σχετική και αξιόπιστη κλινική προσέγγιση για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ της νευροεπιστήμης και των συμπεριφορικών συννοσηροτήτων στον καρκίνο είναι η νευροαπεικόνιση (neuroimaging). Από αυτό το έργο της νευροαπεικόνισης σε ασθενείς με καρκίνο, οι μελέτες που επικεντρώθηκαν στις επιπτώσεις της χημειοθεραπείας είναι και οι περισσότερες (16). Στη μεγάλη βιβλιογραφία του καρκίνου του μαστού, οι διασταυρούμενες προσεγγίσεις νευροαπεικόνισης έδωσαν ως επί το πλείστον συνεχείς αλληλιώσεις στην νευροδομή προκαλούμενες από χημειοθεραπεία, μερικές από τις οποίες έχουν συσχετιστεί με κακές γνωστικές επιδόσεις (17). Συγκεκριμένα, οι αντικαρκινικές θεραπείες μειώνουν τη λευκή ή/και τη φαιά ουσία του εγκεφάλου στο μεσολόβιο και το φλοιό (18), και μπορούν να μειώσουν ακόμα και τον όγκο του ιπποκάμπου (17). Αυτές οι δομικές διαταραχές γίνονται ανιχνεύσιμες 20 χρόνια μετά τη χημειοθεραπεία, και στην πραγματικότητα, μάλλον πρόκειται για μια προοδευτική διαδικασία. Η νευροφλεγμονή είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός γι' αυτές τις δομικές διαταραχές (19). Λειτουργικά αποτελέσματα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού MRI (π.χ., ενεργοποίηση ιπποκάμπου κατά τη διάρκεια μιας γνωστικής εργασίας ή σε κατάσταση ηρεμίας) είναι πιο σύνθετα για τους επιζώντες που έχουν υποστεί χημειοθεραπεία (2), ίσως λόγω της αυξημένης πολυπλοκότητας αυτών των αξιολογήσεων κατά την ενεργό συμπεριφορά. Η νευροαπεικόνιση δεν μπορεί μέχρι στιγμής να αποδείξει την υπόθεση της νευροφλεγμονής, ωστόσο, αλληλιώσεις σε νευροαπεικόνιση έχουν σχετιστεί πρόσφατα με περιφερική φλεγμονή σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία (20), και σχετίζονται και με την περιφερική ανοσοποιητική ενεργοποίηση σε άλλους πληθυσμούς. Αλληλιωμένη νευροαπεικόνιση υπάρχει επίσης και σε ασθενείς με καρκίνο πριν από τη θεραπεία, υποδεικνύοντας ότι οι έξω-εγκεφαλικοί όγκοι μπορούν να επηρεάσουν από μόνοι τους και την δυναμική του εγκεφαλικού δικτύου (20, 21), πιθανώς μέσω ανοσολογικής σηματοδότησης.

Αν και λιγότερο άμεση από τη νευροαπεικόνιση, η θετική συσχέτιση μεταξύ των συμπεριφορικών συννοσηροτήτων του καρκίνου και κυκλοφορούντων φλεγμονωδών δεικτών επιβεβαιώνει τη νευροφλεγ-

μονώδη θεωρία και είναι καλά υποστηριζόμενη (10). Εκτός από τους περιφερικούς φλεγμονώδεις δείκτες αναφοράς, η *in vitro* δραστηριότητα των περιφερικών ανοσοκυττάρων είναι αυξημένη σε ασθενείς με καρκίνο με αρνητικά συμπτώματα συμπεριφοράς. Αυξημένα επίσης είναι και τα αλληλομόρφα προφίλ (allelic profiles) που χαρακτηρίζονται από την απορρύθμιση των κυτταροκινών, καθώς και οι γενετικοί πολυμορφισμοί του μονοπατιού της φλεγμονής. Επιπρόσθετα, η ανοσοθεραπεία που βασίζεται σε κυτταροκίνες (εγχύσεις IFN- α , IL-2), προκαλεί κατάθλιψη και γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς με καρκίνο και άλλες ιατρικές ασθένειες. Τέλος, υπάρχει και μία νευροβιολογική καταγραφή τεσσάρων ενηλίκων καρκινοπαθών (με έξω-εγκεφαλικό όγκο) μετά από υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας. Η νευροπαθολογία είναι παρόμοια σ' αυτούς τους καρκινοπαθείς και περιλαμβάνει την απώλεια μυελίνης και νευραξόνων, καθώς και διαταραχή διήθησης υγρών και μακροφάγων σε διάφορες περιοχές του ΚΝΣ. Παρόμοια παθολογία εγκεφάλου έχει καταγραφεί σε αυτοψίες παιδιών με λευχαιμία που έλαβαν χημειοθεραπεία. Συνδυάζοντας τα παραπάνω, όλες αυτές οι προαναφερθείσες μελέτες ενισχύουν την υπόθεση ότι η νευροανοσοποιητική ενεργοποίηση (ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού στο ΚΝΣ – νευροανοσολογία) μπορεί να αποτελέσει βασικό υποκείμενο μηχανισμό για τις γνωστικές και συμπεριφορικές διαταραχές που προκαλούνται από την χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο.

Πολλές κλινικές μελέτες που επικεντρώνονται στις επιδράσεις της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά, περιλαμβάνουν ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν επίσης και θεραπεία ιονίζουσας ακτινοβολίας, αν και ο ρόλος της ακτινοβολίας δεν έχει περιγραφεί ως τώρα επαρκώς (14). Έτσι, οι επιδράσεις της ακτινοθεραπείας στην νευροβιολογία δεν είναι εξίσου καλά κατανοητές σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Κι αυτό το φαινόμενο αφορά πολλούς ασθενείς με καρκίνο, αφού για παράδειγμα η ακτινοβολία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία περίπου του 56% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιείται η ακτινοβολία για τη θεραπεία ενός εγγύ ή περιφερικού όγκου, θεωρείται ότι είναι ανοσο-διαμεσολαβούμενος. Συγκεκριμένα, δενδριτικά και μακροφάγα κύτταρα που καταστρέφονται από την ακτινοβολία στο σημείο του όγκου, μπορούν στη συνέχεια να παρουσιάσουν υπολείμματα όγκων σε ειδικά ανοσοκύτταρα, κι έτσι να προκαλέσουν διάχυτες αντικαρκινικές δράσεις. Ως αποτέλεσμα, οι κυτταροκίνες της κυκλοφορίας αυξάνονται κατά τη διάρκεια ακτινοθεραπείας σε μερικές μελέτες καρκίνου, ενώ σε άλλες πάλη όχι. Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού με υψηλότερους βασικούς δείκτες κυκλοφορικής φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, κύτταρα που προέρχονται από μυελοειδή, IL-6), έχουν επίσης προδιάθεση για κόπωση μετά την θεραπεία ακτινοβολίας. Έτσι, η πιθανότητα ενίσχυσης της νευροφλεγμονής από μία





περιφερική φλεγμονή προκαλούμενη από ακτινοβολία, παραμένει μια πιθανή υπόθεση που χρήζει περαιτέρω δοκιμών.

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ (ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ-ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ) ΣΕ ΤΡΩΚΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κάποια εδραιωμένη κλινική παρέμβαση για τις συμπεριφορικές συννοσηρότητες στον καρκίνο. Παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αυτών των συμπεριφορικών διαταραχών με στόχο τους φλεγμονώδεις μηχανισμούς περιλαμβάνουν άσκηση, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις και φαρμακολογικές αντιφλεγμονώδεις θεραπείες. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι φαρμακολογικές αντιφλεγμονώδεις θεραπείες έχουν πιθανή αιματολογική τοξικότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες στο καρδιαγγειακό και μπορούν να αλληλεπιδράσουν με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες (22). Γι' αυτό το λόγο, έχει δοθεί μεγαλύτερη έμφαση σε μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις (14).

Σε ένα υποσύνολο καρκινοπαθών ασθενών με κατάθλιψη, 4 μήνες ψυχοκοινωνικής παρέμβασης (ασκήσεις χαλάρωσης και μείωσης του στρες και εκπαίδευση), βελτίωσε τη διάθεση μειώνοντας ταυτόχρονα και τους φλεγμονώδεις δείκτες. Επιπλέον, συνεδρίες παρεμβατικής διαχείρισης του άγχους, μείωσαν την προ-φλεγμονώδη γονιδιακή έκφραση των κυκλοφορούντων ανοσοκυττάρων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, μειώνοντας ταυτόχρονα τις αρνητικές επιδράσεις και αυξάνοντας τις θετικές επιδράσεις σε σχέση με τα case controls. Ωστόσο, άλλες παρεμβάσεις που βασίζονται στη γνωστική λειτουργία και οι οποίες έδειξαν να μειώνουν την κατάθλιψη και το άγχος, οδήγησαν ωστόσο σε αύξηση της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών στα ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα in vitro σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Τέλος, οι ασκήσεις με αντιστάσεις φάνηκαν να μειώνουν την επαγόμενη από την ακτινοβολία αύξηση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, με αποτέλεσμα ελαφρές βελτιώσεις στην κόπωση και τον πόνο. Σε έναν άλλο υποπληθυσμό ασθενών με καρκίνο του μαστού, που χαρακτηρίζονταν από ήπια έως μέτρια κατάθλιψη και πόνο, ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο που είναι εκλεκτικός αναστολέας της COX-2 (σελεκοξίμπη), βελτίωσε καλύτερα τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε σχέση με άλλους μη εκλεκτικούς αναστολέας COX (22). Φάρμακα που παρεμβαίνουν στην σηματοδότηση του TNF-α επίσης φάνηκαν να βελτιώνουν την κόπωση σε καρκινοπαθείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία.

Σε μοντέλα τρωκτικών, παρόμοιες παρεμβάσεις για τη μείωση των παρενεργειών της αντικαρκινικής θεραπείας περιλαμβάνουν φυσική άσκηση και φαρμακολογικές αντιφλεγμονώδεις θεραπείες (14). Αρκετές

μελέτες έδειξαν ότι η εθελούσια ή υποχρεωτική αερόβια άσκηση μείωσε τις γνωστικές βλάβες σε θεραπευμένους με χημειοθεραπεία ή ακτινοβολημένους στον εγκέφαλο ποντικών με καρκίνο, σε σύγκριση με καθιστικές ομάδες ελέγχου, ενώ αυξήθηκε και η νευρογένεση του ιπποκάμπου. Η θεραπεία με ιβουπροφαίνη, μείωσε την κόπωση και τις καταθλιπτικές συμπεριφορές σε ποντίκια που έφεραν όγκο, με παράλληλη μείωση της έκφρασης του mRNA της IL-1β και της IL-6 στον ιπποκάμπο, σε σύγκριση με υγιείς ποντικούς ελέγχου. Περαιτέρω, η χορήγηση μινουκυκλίνης έδειξε να μειώνει τα κεντρικά επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την ενεργοποίηση της μικρογλοίας, εξασθενίζοντας την καταθλιπτική συμπεριφορά σε ποντίκια που έφεραν όγκο. Ομοίως, η μινουκυκλίνη φάνηκε να αποκλείει έναν υποδοχέα που εκφράζεται στα μυελοειδή κύτταρα, προκαλώντας εξασθένηση του CIPN.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Έχει σημειωθεί μέχρι σήμερα αξιοσημείωτη πρόοδος στην διάγνωση και στις θεραπευτικές προσεγγίσεις έναντι ενός σημαντικού αριθμού μορφών καρκίνου, δίνοντας ταυτόχρονα προσοχή στην ανάγκη κατανόησης και αντιμετώπισης της ψυχικής ευημερίας των επιζώντων από καρκίνο. Πρόσθετη βασική επιστημονική έρευνα απαιτείται για να κατανοηθούν πλήρως οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων του καρκίνου και της βιολογίας των όγκων και το stress. Αυτή η έρευνα βασίζεται σε μοντέλα τα οποία βοηθούν στην μελέτη του ρόλου των νευροανοσολογικών μηχανισμών στις συμπεριφορικές συνέπειες του καρκίνου, καθώς επίσης και σε στοιχεία νευροανοσολογίας με προέλευση την κλινική έρευνα. Η μελέτη της έκτασης στην οποία οι συμπεριφορικές συννοσηρότητες που προκαλούνται από τον καρκίνο διαφέρουν από τις ίδιες αλλαγές σε άλλα πλαίσια ασθενειών δύναται να συμβάλει στην κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν την έναρξη και την εμφάνιση αυτών των συννοσηροτήτων σε ασθενείς με καρκίνο και στους επιζώντες.

REFERENCES

1. Cleeland CS, Workshop PD, Bennett GJ, Ph D, Dantzer R, Ph D, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer* (2003) 97:2919-25. doi:10.1002/cncr.11382.
2. Kesler SR, Blayney DW. Neurotoxic effects of anthracycline- vs nonanthracycline-based chemotherapy on cognition in breast cancer survivors. *JAMA Oncol* (2016) 2:185-92. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4333.
3. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, Macleod MR, et al. Incidence, preva-



- lence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* (2014) 155:2461-70. doi:10.1016/j.pain.2014.09.020.
4. Vichaya EG, Chiu GS, Krukowski K, Lacourt TE, Kavelaars A, Dantzer R, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced behavioral toxicities. *Front Neurosci* (2015) 9:131. doi:10.3389/fnins.2015.00131.
 5. Nokia MS, Anderson ML, Shors TJ. Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain. *Eur J Neurosci* (2012) 36:3521-30. doi:10.1111/ejn.12007.
 6. Dietrich J, Prust M, Kaiser J. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience* (2015) 309:224-32. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.06.016.
 7. Zhao H, Alam A, Chen Q, Eusman MA, Pal A, Eguchi S, et al. The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know? *Br J Anaesth* (2017) 118:504-16. doi:10.1093/bja/aex006.
 8. Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol* (2016) 13:52-64. doi:10.1038/nrneurol.2016.185.
 9. Noal S, Levy C, Hardouin A, Rieux C, Heutte N, Ségura C, et al. One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2011) 81:795-803. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.037.
 10. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* (2005) 104:788-93. doi:10.1002/cncr.21234.
 11. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 110:143-52. doi:10.1007/s10549-007-9686-5.
 12. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol* (2009) 27:119-45. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132528.
 13. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev* (2013) 66:80-101. doi:10.1124/pr.113.008144.
 14. Santos JC and Pyter LM. Neuroimmunology of Behavioral Comorbidities Associated with Cancer and Cancer Treatments. *Front. Immunol.* (2018) 9:1195. doi: 10.3389/fimmu.2018.01195.
 15. Yang M, Kim J, Kim J, Jang S, Kim S, Kim J, et al. Acute treatment with methotrexate induces hippocampal dysfunction in a mouse model of breast cancer. *Brain Res Bull* (2012) 89:50-6. doi:10.1016/j.brainresbull.2012.07.003.
 16. Andryszak P, Wiłkość M, Izdebski P, Żurawski B. A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Contemp Oncol* (2017) 21:6-15. doi:10.5114/wo.2017.66652.
 17. Bergouignan L, Lefranc JP, Chupin M, Morel N, Spano JP, Fossati P. Breast cancer affects both the hippocampus volume and the episodic autobiographical memory retrieval. *PLoS One* (2011) 6:e25349. doi:10.1371/journal.pone.0025349.
 18. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* (2012) 30:274-81. doi:10.1200/JCO.2011.36.8571.
 19. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* (2007) 7:192-201. doi:10.1038/nrc2073.
 20. Muscatell KA, Eisenberger NI, Dutcher JM, Cole SW, Bower JE. Links between inflammation, amygdala reactivity, and social support in breast cancer survivors. *Brain Behav Immun* (2016) 53:34-8. doi:10.1016/j.bbi.2015.09.008.
 21. Scherling C, Collins B, MacKenzie J, Bielajew C, Smith A. Prechemotherapy differences in response inhibition in breast cancer patients compared to controls: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Exp Neuropsychol* (2012) 34:543-60. doi:10.1080/13803395.2012.666227.
 22. Mohammadinejad P, Arya P, Esfandbod M, Kavianian A, Najafi M, Kashani L, et al. Celecoxib versus diclofenac in mild to moderate depression management among breast cancer patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Ann Pharmacother* (2015) 49:953-61. doi:10.1177/1060028015592215.





ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Asimēnia-Maria Katsea¹, Konstantinos Ouranos¹, Alexāndros Mpókas², Xrḗstos Mπακιρτζῆς³

¹ Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

³ Β' Νευρολογική κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Τα ανοσοτροποποιητικά μονοκλωνικά αντισώματα [Immune-Checkpoint Inhibitors (ICPIs)] αποτελούν μια ομάδα φαρμάκων, η δράση των οποίων περιλαμβάνει την τροποποίηση των σηματοδοτικών διεργασιών που ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα. Η εισαγωγή των ICPIs σε ποικίλα θεραπευτικά σχήματα με σκοπό την αντιμετώπιση ενός μεγάλου εύρους κακοήθων νοσημάτων τροποποίησε ριζικά τη μέχρι τώρα πρόγνωση, αυξάνοντας σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης, αποδεικνύοντας πως η ανοσοθεραπεία αποτελεί πρόσφορο έδαφος για τη μελλοντική προσέγγιση της θεραπείας του καρκίνου. Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, η χρήση της ανοσοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που εμπλέκουν το σύνολο σχεδόν των οργανικών συστημάτων. Όσον αφορά το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, η εμφάνιση επιπλοκών ενδέχεται να περιορίζεται σε ήπια μη ειδική συμπτωματολογία, αλλά και να περιλαμβάνει συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες, όπως μηνιγγίτιδα, αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, αγγειίτιδα, υποφυσίτιδα, απομυελίνωση, διαταραχές σε επίπεδο νευρομυϊκής σύναψης, περιφερικές νευροπάθειες και φλεγμονώδεις μυοπάθειες, καταστάσεις που μπορεί να εμφανιστούν είτε de novo είτε ως κλινικά επιδεινούμενη προ υπάρχουσα νόσος.

Λέξεις κλειδιά: ανοσοθεραπεία, νευρολογικές επιπλοκές, καρκίνος

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CANCER IMMUNOTHERAPY

Asimēnia-Maria Katsea¹, Konstantinos Ouranos¹, Alexāndros Bokas², Christos Bakirtzis³

¹ Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki

² Department of Medical Oncology, "Theageneio" Cancer Hospital of Thessaloniki

³ B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Immune-checkpoint inhibitors (ICPIs) constitute a class of drugs that alter signals that modulate T cell activation and function. Their mechanism of action results in an enhanced immune response against tumor cells. Since the introduction of these monoclonal antibodies, the survival rate from various cancer types has substantially increased, proving once again that immunotherapy can provide the basis for future cancer treatments. However, despite the promising results, adverse effects can commonly occur. Neurological implications of ICPIs are of special concern, since adverse effects can range from mild symptoms to life-threatening neurologic emergencies.

Key words: immune-checkpoint inhibitors, neurological adverse events, cancer



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, το πεδίο της ανοσοθεραπείας του καρκίνου έχει εξελιχθεί σε σημαντικό βαθμό, χάρη στην κατανόηση των σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ καρκινικών κυττάρων και κυττάρων του ανοσιακού συστήματος. Η στόχευση ανασταλτικών μορίων στην επιφάνεια καρκινικών ή βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων σε διάφορα σημεία ελέγχου της ανοσιακής απάντησης με μονοκλωνικά αντισώματα (Immune Checkpoint Inhibitors – ICPIs) οδήγησε στην ενίσχυση της ανοσιακής απάντησης έναντι του όγκου.

Πιο συγκεκριμένα, τα μονοκλωνικά αντισώματα ipilimumab και tremelimumab στρέφονται κατά του CTLA-4 (ανασταλτικό μόριο) στην επιφάνεια του Τ κυττάρου, ευοδώνοντας έτσι την ενεργοποίηση του εν λόγω κυττάρου, έμμεσα, μέσω αλληλεπίδρασης CD28 (διεγερτικό μόριο Τ κυττάρου) με τον υποδοχέα B7 (αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο). Ένα ακόμα σημείο ελέγχου αφορά στην αλληλεπίδραση PD-1 (στα Τ κύτταρα) και PD-L1/2 (στα καρκινικά κύτταρα) που οδηγεί σε αδυναμία ενεργοποίησης του Τ λεμφοκυττάρου. Στη φαρέτρα της αντιμετώπισης διάφορων όγκων, έχουν αναπτυχθεί αντισώματα τόσο κατά του PD-1 (cepilimumab, nivolumab, pembrolizumab), όσο και κατά PD-L1/2 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) [1, 2, 3].

Οι ICPIs έχουν χρησιμοποιηθεί για διάφορους τύπους καρκίνου, όπως το μελάνωμα, το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, το λέμφωμα και το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μεταξύ άλλων, ενώ λαμβάνουν συνεχώς νέες ενδείξεις [1]. Παρά την αποτελεσματικότητα αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, η όλο και αυξανόμενη χρήση τους έχει οδηγήσει στην ανάδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών από διάφορα οργανικά συστήματα [3]. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ICPIs στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, που μπορεί να κυμαίνονται από ήπιες νευρολογικές επιπλοκές μέχρι και απειλητικές για τη ζωή μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΗΠΙΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι περισσότερες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση ICPIs χαρακτηρίζονται ως ήπιου βαθμού, προκαλώντας ήπια συμπτώματα (βαθμού 1) ή επηρεάζοντας σε μικρό βαθμό τις δραστηριότητες της καθημερινότητας (βαθμού 2) [4]. Η συχνότητα εμφάνισης τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση anti-CTLA4, anti-PD1 και συνδυασμού anti-CTLA4 / anti-PD1 αντισωμάτων είναι 3,1%, 5,7% και 11,3% αντίστοιχα [2].

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία (55%), δυσγευσία (13%), αισθητηριακές διαταραχές (12%), ζάλη (10%), περιφερική νευροπάθεια (5%) και διαταραχές επίπεδου συνείδησης με συνοδές διαταραχές μνήμης (2%)

[2]. Ωστόσο, το φάσμα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ μεγάλο, και έχουν αναφερθεί ποικίλες επιπλοκές όπως σύνδρομο ανήσυχων άκρων, καταβολή, δυσαρθρία, αιμνία και τρόμος [4]. Λόγω της ετερογένειας των συμπτωμάτων, χρειάζεται προσοχή ώστε να μην αποδοθούν νευρολογικά συμπτώματα στη χρήση ICPIs, ενώ στην πραγματικότητα οφείλονται σε άλλους παράγοντες, όπως διασπορά της πρωτοπαθούς καρκινικής εστίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα [5]. Δεν έχει υπάρξει συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών και της δόσης του φαρμάκου που έλαβαν οι ασθενείς [2].

Για να θεωρηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση ICPIs, τα συμπτώματα θα πρέπει να εμφανιστούν εντός δώδεκα (12) μηνών από την τελευταία έγχυση των αντισωμάτων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα θα εμφανιστούν στους πρώτους έξι (6) μήνες. Παράλληλα με τη χρονική συσχέτιση των συμπτωμάτων, ο κλινικός ιατρός οφείλει να αποκλείσει ή να επιβεβαιώσει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ήδη προϋπάρχουσες νευρολογικές παθήσεις (αυτοάνοσες και μη) με τις οποίες ο ασθενής μπορεί να έχει διαγνωστεί, ειδικά αν αυτές οι παθήσεις χαρακτηρίζονται από εξάρσεις και υφέσεις (βαριά μυασθένεια, πολλαπλή σκλήρυνση). Στις περιπτώσεις ασθενών με γνωστή νευρολογική διαταραχή, κλινική, εργαστηριακή ή/και ακτινολογική εκτίμηση πριν την έναρξη αγωγής με ICPIs μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε περίπτωση εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών στην πορεία [5].

Θεραπευτικά, ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή των ICPIs ή/και με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών (0,5 mg/kg/day πρεδνιζολόνης) [4, 5]. Οι περισσότεροι ασθενείς απαντούν επιτυχώς στη θεραπεία. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι ανθεκτικές στη θεραπεία. Αυτό οφείλει να το γνωρίζει ο θεράπων ιατρός, ώστε να μην αποδώσει τις νευρολογικές επιπλοκές σε ήδη προϋπάρχουσα νευρολογική νόσο [5].

ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Μηνιγγίτιδα

Η άσηπτη μηνιγγίτιδα, ως επιπλοκή της χορήγησης ICPIs, παρατηρείται στο 0,1-0,2 % των ασθενών, συνήθως εντός 1-7 εβδομάδων από την πρώτη δόση [1]. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πρωτοεμφανιζόμενη κεφαλαλγία ή αλλαγή στους χαρακτήρες μιας χρόνιας, ήδη διαγνωσμένης κεφαλαλγίας, φωτοφοβία, ναυτία, έμετο, λήθαργο (σπάνια) και σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, δηλαδή παροδικές αμαυρώσεις, απώλεια της περιφερικής όρασης, οριζόντια διπλωπία και ίλιγγο. Η κλινική εξέταση μπορεί να αναδείξει θετικά σημεία Brudzinski και Kernig (σπάνια), αυχενική δυσκαμψία, φωτοφοβία, οίδημα οπτικής θηλής, πάρεση του απαγωγού νεύρου, απώλεια της όρασης





ή/και της ακοής και αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος [2,5]. Η διαγνωστική προσέγγιση πρέπει να ξεκινάει με μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου με χορήγηση σκιαγραφικού. Η απεικόνιση μπορεί να αναδείξει εμπλουτισμό των λεπτομηνίγγων σε περίπτωση μηνιγγίτιδας. Επίσης, μπορεί να αποκλείσει μετάσταση από την πρωτοπαθή εστία στον εγκέφαλο, εγκεφαλίτιδα, αγγειίτιδα ή/και απομυελίνωση. Η αξονική τομογραφία (CT) αναδεικνύει πιθανό εγκεφαλικό οίδημα, έμφρακτο ή/και αιμορραγία αλλά ενίοτε δεν μπορεί να αναδείξει τον λεπτομηνιγγικό εμπλουτισμό με τόση ακρίβεια όσο η MRI. Για τους λόγους αυτούς, η CT θα πρέπει να προτιμάται μόνο όταν η MRI δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί ή όταν η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι οξεία. Μετά την απεικόνιση ακολουθεί οσφουονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) για την αξιολόγηση της πίεσης, του αριθμού και του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων, της ολικής πρωτεΐνης και της γλυκόζης καθώς και διενέργεια χρώσης κατά Gram και καλλιέργεια εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) σε συνδυασμό με ιολογικό έλεγχο όπως για κρυπτόκοκκο και ιό του απλού έρπητα. Επίσης, μπορεί να ζητηθεί μέτρηση ολιγοκλωνικών ζωνών και δείκτης IgG στο ENY. Η ανάλυση συνήθως αναδεικνύει πλειοκύτωση (αντιδραστική λεμφοκυττάρωση), αύξηση των πρωτεϊνών, φυσιολογική γλυκόζη και ενίοτε ιστοκύτταρα κατά την κυτταρολογική ανάλυση. Είναι απαραίτητο η απεικόνιση να προηγείται της παρακέντησης, ώστε να αποκλειστούν ενδοπαραεχυματικές μάζες, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν εγχολεασμό κατόπιν ΟΝΠ. Συνήθως πραγματοποιούνται και καλλιέργειες αίματος προς αποκλεισμό λοίμωξης. Πρόσθετες ορολογικές δοκιμασίες για συγκεκριμένα παθογόνα θα ζητηθούν ανάλογα με την επιδημιολογία της περιοχής κατοικίας του ασθενή, το ιστορικό ταξιδιών και τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου του. Αν υπάρχει υποψία για συγκεκριμένο απομυελινωτικό νόσημα ή αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, τότε μπορούν να ζητηθούν οι τιμές διάφορων αντισωμάτων στον ορό. Η βιοψία πραγματοποιείται σπάνια και επί συγκεκριμένων μόνο ενδείξεων (χρόνια παχυμηνιγγίτιδα ή υποψία λεπτομηνιγγικής καρκινωμάτωσης παρά τον αρνητικό έλεγχο ENY) [5]. Όσον αφορά στη θεραπεία, ο ασθενής πρέπει να νοσηλεύεται. Η ανοσοθεραπεία διακόπτεται προσωρινά αν τα συμπτώματα είναι ήπιου - μέτριου βαθμού και μόνιμα αν τα συμπτώματα είναι σοβαρά (αδυναμία επιτέλεσης καθημερινών λειτουργιών και ανάγκη φροντίδας από τρίτους). Χορηγείται ενδοφλέβια ακυκλοβίρη (10mg/kg κάθε 8 ώρες) όσο αναμένονται τα αποτελέσματα της δοκιμασίας PCR για ιό του απλού έρπητα, και, επί αρνητικού αποτελέσματος, διακόπτεται. Αφού αποκλειστούν βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις, η θεραπεία περιλαμβάνει παρακολούθηση για μηνιγγίτιδα με ήπια συμπτώματα και στεροειδή (πρεδνιζόνη 0,5-1 mg/kg/day ή μεθυλπρεδνιζολόνη 1-2mg/kg/day) για μηνιγγίτιδα με μέτρια - βαριά συμπτώματα [6].

Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα

Η αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα παρατηρείται στο 0,1-0,2 % των ασθενών που λαμβάνουν ICPIs εντός λίγων ημερών ή εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής, ειδικά αν στο θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνονται οι παράγοντες ipilimumab και nivolumab [1]. Η εγκεφαλίτιδα μπορεί να εκδηλώνεται συγχρόνως με μηνιγγίτιδα (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα). Ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, ο ασθενής μπορεί να πάσχει από εγκεφαλομυελίτιδα (με ή χωρίς δυσκαμψία και μυόκλινο), παρεγκεφαλίτιδα, λιμβική εγκεφαλίτιδα, ρομβοεγκεφαλίτιδα ή σύνδρομο οψόκλωνου-μυόκλινο και αταξίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αλλοπαγή του επιπέδου συνείδησης (λήθαργος, υπνηλία, εμβροντησία, κώμα), σύγχυση, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, διαταραχές μνήμης και λόγου, ψευδαισθήσεις, μυϊκή αδυναμία και αισθητηριακές διαταραχές (εστιακή νευρολογική σημειολογία), διαταραχές ισορροπίας και βάδισης, σπασμοί και ορθοκυτική δυσλειτουργία. Η κλινική εξέταση μπορεί να αναδείξει αισθητικοκινητικές διαταραχές, θετικά σημεία Babinski και Hoffman, χορειοαθετωσικές κινήσεις, νυσταγμό, οίδημα οπτικής θηλής και αυξημένα τενόντια ανακλαστικά και σπαστικότητα [2, 5]. Η διαγνωστική προσέγγιση ξεκινάει με απεικόνιση, κατά προτίμηση MRI εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού. Με αυτόν το τρόπο μπορούν να αποκλειστούν φλεγμονώδεις, απομυελινωτικές, ισχαιμικές και μεταστατικές διεργασίες. Στην εγκεφαλίτιδα η MRI θα αναδείξει ασαφώς αφοριζόμενη περιοχή με ελαττωμένο σήμα στην T1 και αυξημένο στην T2 ακολουθία με πιθανή ανομοιογενή πρόσληψη σκιαγραφικού. Η CT θα πραγματοποιηθεί μόνο όταν η MRI δεν μπορεί να γίνει ή δεν αναδεικνύει τα τυπικά ακτινολογικά ευρήματα εγκεφαλίτιδας. Στη συνέχεια, είναι απαραίτητη η διενέργεια ΟΝΠ (θα αναζητηθούν οι ίδιες παράμετροι που εξετάστηκαν στην περίπτωση της άσηπτης μηνιγγίτιδας), τόσο για τη διάγνωση της εγκεφαλίτιδας (λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση, αυξημένες τιμές πρωτεϊνών, ολιγοκλωνικές ζώνες εντοπισμένες μόνο στο ENY), όσο και για τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που μπορούν να ευθύνονται για τα συμπτώματα του ασθενή (λοίμωξη, απομυελίνωση κ.λπ.). Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο αποκλεισμός λοίμωξης από HSV ή VZV (συνήθως με μέθοδο PCR), γιατί η έναρξη αγωγής με στεροειδή στους ασθενείς αυτούς μπορεί να επιδεινώσει την κλινική τους κατάσταση. Ακολουθεί έλεγχος με γενική αίματος και ούρων, δείκτες φλεγμονής, ηπατικές δοκιμασίες, επίπεδα αμμωνίας και TSH, και αέρια αίματος ώστε να ολοκληρωθεί η διαφορική διάγνωση και να ανευρεθούν παράγοντες που επιδεινώνουν τη γενική κατάσταση του ασθενή. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG) μπορεί να αναδείξει επιληπτική δραστηριότητα, αν και τα ευρήματα δεν είναι ειδικά για την αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα. Σε ειδικές περιπτώσεις, όπου υποπτευόμαστε συγκεκριμένα εγκεφαλιτιδικά σύνδρομα, μπορεί να αναζητηθούν οι τιμές διάφορων αντισωμάτων στον



ορό ή/και στο ENY (π.χ. ANA, ANCA, Gq1b, TPO, thyroglobulin antibodies). Η βιοψία εγκεφάλου και η απεικόνιση με PET scan θα επιστρατευτούν σε σπάνιες περιπτώσεις, όπου παρά τον ενδελεχή έλεγχο, δεν μπόρεσε να γίνει διαφορική διάγνωση της εγκεφαλίτιδας από φλεγμονώδεις ή νεοπλασματικές εξεργασίες [3]. Θεραπευτικά, ο ασθενής πρέπει να νοσηλεύεται. Αν τα συμπτώματα της εγκεφαλίτιδας είναι ήπια, τότε η ανοσοθεραπεία διακόπτεται προσωρινά, ενώ αν ο ασθενής εμφανίζει μέτρια-σοβαρά συμπτώματα, η θεραπεία διακόπτεται μόνιμα. Χορηγείται ακυκλοβίρη ενδοφλεβίως (σε δόση 10 mg/kg κάθε 8 ώρες), μέχρι να ληφθούν τα αποτελέσματα από την δοκιμασία PCR. Μεθυλπρεδνιζολόνη 1-2 mg/kg/day είναι η ενδειγμένη θεραπεία. Αν ωστόσο η εικόνα του ασθενή είναι σοβαρή, προοδευτικά επιδεινούμενη ή αν ανευρεθούν ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY, χορηγούνται ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 1g ενδοφλεβίως καθημερινά για 3-5 ημέρες, ενίοτε σε συνδυασμό με ενδοφλέβια ανοσοφαιρίνη (2g/kg μέγιστη δόση) ή πλάσμαφαίρεση. Τέλος, αν ανευρεθούν θετικά αντισώματα για συγκεκριμένη εγκεφαλοπάθεια ή αν ο ασθενής δεν παρουσιάσει βελτίωση εντός 7-14 ημερών, έχει ένδειξη η χορήγηση ριτουξιμάμπης [6].

Αγγειίτιδα

Η αγγειίτιδα είναι μια σπάνια επιπλοκή της χρήσης ICPIs [1]. Μπορεί να εκδηλωθεί ως πρωτοπαθής αγγειίτιδα του ΚΝΣ ή ως συστηματική αγγειίτιδα με συμμετοχή του ΚΝΣ (έχει αναφερθεί γιγαντοκυτταρική αγγειίτιδα μαζί με ρευματική πολυμυαλγία). Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να αποσαφηνίζεται αν πρόκειται για αγγειίτιδα μικρού, μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους αγγείων. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ισχαιμικό έμφρακτο με εστιακή νευρολογική σημειολογία, σπασμούς, συμπτώματα εγκεφαλίτιδας, μυελίτιδας ή μηνιγγίτιδας και συστηματικά συμπτώματα και σημαία αγγειίτιδας (ψηλαφτητή πορφύρα, πυρετός, αδυναμία, απώλεια βάρους). Ορισμένες φορές, μπορεί να προσβάλλεται ένα μόνο όργανο, όπως έχει αναφερθεί στην περίπτωση αγγειίτιδας του αμφιβληστροειδή και της μήτρας [2, 5]. Διαγνωστικά, πρέπει να γίνεται MRI εγκεφάλου για να αξιολογηθεί η παρουσία εμφράκτων και άλλων παρεγχυματικών αλλοιώσεων. Όπου είναι δυνατό, συστήνεται και η εκτίμηση του τοιχώματος του αγγείου μετά τη χορήγηση σκιαστικού, γιατί η συγκεντρική πρόσληψη στο τοίχωμα είναι ενδεικτική αγγειίτιδας. Επίσης, η μαγνητική και η αξονική αγγειογραφία μπορούν να εντοπίσουν αλλοιώσεις ενδεικτικές αγγειίτιδας, όπως μείωση του εύρους του αυλού του αγγείου και μορφολογία αγγείου με διαδοχικές στενώσεις και ανευρυσματικές διατάσεις. Έπειτα, η ΟΝΠ θα αποκλείσει την πιθανότητα λήιμωξης (π.χ. σύφιλη, ιός απλού έρπητα) ή φλεγμονής από άλλη μορφή αγγειίτιδας. Η διερεύνηση για την πιθανότητα εμβολικού αγγειακού επεισοδίου περιλαμβάνει Doppler υπερηχογράφημα τραχήλου, καρδιογράφημα, έλεγχο

του καρδιακού ρυθμού και υπέρηχο καρδιάς. Δείκτες που υποδηλώνουν την παρουσία συστηματικής αγγειίτιδας, όπως CRP, ΤΚΕ, ANA και ANCA, μπορεί να οδηγήσουν στη σωστή διάγνωση. Μια ενδελεχής ρευματολογική και δερματολογική εξέταση μπορεί να αναδείξει σημεία αγγειίτιδας. Η βιοψία εγκεφάλου παρέχει οριστική διάγνωση αγγειίτιδας και πρέπει να γίνεται και στις μήνιγγες. Η βιοψία εξωκράνιων αγγείων, όπως της κροταφικής αρτηρίας ή η βιοψία δέρματος, μπορεί να θέσει τη διάγνωση συστηματικής αγγειίτιδας, χωρίς ανάγκη βιοψίας εγκεφάλου. Αν οι MRA/CTA δεν αναδείξουν τις αναμενόμενες βλάβες, η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία μπορεί με ευκολία να θέσει τη διάγνωση. Σε περίπτωση ισχαιμικού εμφράκτου, στη διαφορική διάγνωση μπορεί να βοηθήσει η αναζήτηση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και ο έλεγχος υπερηχητικότητας [5]. Η θεραπεία της αγγειίτιδας από ICPIs περιλαμβάνει τη χορήγηση στεροειδών. Συγκεκριμένα, σε περίπτωση κροταφικής αρτηρίτιδας, η χορήγηση ανοσοθεραπείας πρέπει να διακοπεί. Χορηγείται πρεδνιζόνη 1mg/kg/day με σταδιακή ελάττωση σε διάστημα 8-12 εβδομάδων. Αν υπάρχουν συμπτώματα από τους οφθαλμούς, χορηγούνται ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 500-1000 mg. Η χρήση μεθοτρεξάτης ή τοσιλιζουμπάμπης έχει ένδειξη σε κάποιες περιπτώσεις. Ο ασθενής πρέπει να εκτιμηθεί ρευματολογικά σε κάθε περίπτωση [6].

Υποφυσίτιδα

Η υποφυσίτιδα παρατηρείται στο 5-10% των ασθενών που λαμβάνουν ICPIs, συνήθως 6-12 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας [1]. Τα συμπτώματα αντανακλούν την ανεπάρκεια ορμονών που εκκρίνονται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (κυρίως ACTH, TSH). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζονται με βραδυκαρδία και αδυναμία (ανεπάρκεια TSH), ανορεξία, απώλεια βάρους, υπόταση (ανεπάρκεια ACTH), μείωση της μυϊκής μάζας (ανεπάρκεια GH) και μειωμένη libido, αμηνόρροια, εξάψεις (ανεπάρκεια FSH, LH). Τα επίπεδα των ορμονών της υπόφυσης είναι μειωμένα και η MRI μπορεί να δείξει εμπλουτισμό και οίδημα της υπόφυσης [1, 7]. Θεραπευτικά, η ανοσοθεραπεία πρέπει να διακοπεί μέχρι να εκλείψουν τα συμπτώματα και να αρχίσει η θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών. Αν η συμπτωματολογία είναι οξεία και υπάρχει κίνδυνος συμπίεσης περιφερικών δομών, τότε μπορεί να χορηγηθεί πρεδνιζολόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη 1mg/kg/day μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα με σταδιακή έπειτα μείωση της δόσοιολογίας. Ωστόσο, κάποιες μελέτες αναφέρουν αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς με υποφυσίτιδα που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις στεροειδών. Η ορμονική υποκατάσταση περιλαμβάνει τη χορήγηση υδροκορτιζόνης 20mg κάθε πρωί και 10mg κάθε βράδυ σε περιπατητικούς ασθενείς. Ασθενείς που νοσηλεύονται ή έχουν οξεία συμπτωματολογία λαμβάνουν 50mg υδροκορτιζόνης κάθε 6-8 ώρες. Η





λεβοθυροξίνη δίνεται σε δόση 1,6 mcg/kg. Για τον υπογοναδισμό, χορηγούνται τεστοστερόνη ή οιστρογόνα. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς χρειάζονται μακροχρόνια ενδοκρινολογική παρακολούθηση [6].

Μυασθενικά Σύνδρομα

Μυασθενικό σύνδρομο ως επιπλοκή ανοσοθεραπείας με ICPIs (irMG), παρατηρείται κυρίως έπειτα από χορήγηση anti-PD1 μονοκλωνικών αντισωμάτων, εμφανίζοντας ισχυρή συσχέτιση με τα pembrolizumab και nivolumab [8-11]. Τα συγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα ενισχύουν την ανοσιακή απάντηση έναντι όγκων, στοχεύοντας στους ανασταλτικούς υποδοχείς των T-κυττάρων και η χρήση τους έγκειται στη θεραπεία μεταστατικού μελανώματος, μη μικροκυτταρικού καρκινώματος πνεύμονα καθώς και νεφροκυτταρικού καρκινώματος, με τις ενδείξεις για χρήση τους και σε περαιτέρω θεραπευτικά σχήματα να μελετώνται ενδελεχώς. Το ανοσοσχετιζόμενο Μυασθενικό σύνδρομο αποτελεί μια σπάνια μα δυνητικά θανατηφόρο επιπλοκή, εμφανιζόμενη στο 0,12% των ασθενών που έλαβαν ICPIs, σε χρονικό διάστημα 7-11 εβδομάδων [1]. Οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν αιφνίδια εγκατάσταση της νόσου ή επιδείνωση προ υπάρχουσας μυασθένειας, με υψηλότερο ποσοστό θνητότητας που ανέρχεται σε 29,8% έναντι του 6-8% της ιδιοπαθούς Μυασθένειας Gravis. Η κλινική εικόνα των ασθενών περιλαμβάνει βλεφαρόπτωση και διπλωπία στο 78,8% των ασθενών, αδυναμία των αυχενικών μυών και των μυών του κορμού καθώς και διαταραχές βάρδισης στο 57,4% των ασθενών, καθώς και εκδηλώσεις από τα VII-XII κρανιακά νεύρα, με κύριους εκπρόσωπους τη δυσαρθρία και τη δυσφαγία [12]. Κλινικά ευρήματα που κατευθύνουν τη διάγνωση αποτελούν η ασύμμετρη βλεφαρόπτωση που επιδεινώνεται με την κόπωση, αδυναμία οφθαλμοκινητικών μυών που εμπλέκει περισσότερα από ένα εκ των III-IV-VI νεύρων, αδυναμία έκτασης κεφαλής, αδυναμία άκρων που εμφανίζεται μεγαλύτερη στους μύες που βρίσκονται εγγύτερα στον αξονικό σκελετό, παθολογικά ελαττωμένες τιμές δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC) σε ελέγχους αναπνευστικής λειτουργίας, μη επηρεαζόμενα εν τω βάθει τεύοντια αντανάκλαστικά και μη διαταραγμένη αισθητικότητα. Διαγνωστικά αναζητούνται αντισώματα τόσο έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (anti-AChR) όσο και έναντι του ειδικού μυϊκού υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης (anti-MuSK). Η ύπαρξη anti-AChR αντισωμάτων ως μεμονωμένο εύρημα δεν εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα διαγνωστικά, ωστόσο η ανεύρεση συζευγμένων στους υποδοχείς αντισωμάτων αυξάνει κατά πολύ την ειδικότητα. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος μέσω επαναλαμβανόμενης νευρικής διέγερσης καθώς και το ηλεκτρομυογράφημα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, εμφανίζοντας ωστόσο περιορισμένη ευαισθησία. Συγκεκριμένα, στην ιδιοπαθή MG, η ύπαρξη συζευγμένων anti-AChR

ή η anti-MuSK οροθετικότητα θέτουν τη διάγνωση, καθιστώντας τον νευροφυσιολογικό έλεγχο μη απαραίτητο. Ωστόσο στην περίπτωση της εμφανιζόμενης έπειτα από ανοσοθεραπεία με ICPIs μυασθένειας, ένας αριθμός ασθενών ενδέχεται να φέρουν αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης, χωρίς ωστόσο να εμφανίζουν κλινική εικόνα συμβατή με διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης. Στις περιπτώσεις αυτές, ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ενδέχεται να αναδείξει παθολογική νευρομυϊκή σηματοδότηση είτε μέσω της επαναλαμβανόμενης διέγερσης είτε μέσω του ηλεκτρομυογραφήματος μονήρους ίνας. Τέλος, αξονική ή μαγνητική τομογραφία θώρακος διενεργούνται με σκοπό τον αποκλεισμό ύπαρξης θυμώματος. Τα επίπεδα τροπονίνης και CPK στον ορό πρέπει να αξιολογούνται, καθώς επί αύξησης αυτών, πρέπει να διενεργηθεί ηλεκτροκαρδιογράφημα και διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς για την διερεύνηση ύπαρξης συνακόλουθης μυοκαρδίτιδας, μιας κατάστασης που αυξάνει κατά πολύ τα ποσοστά θνητότητας [5]. Η θεραπεία, σύμφωνα με τα Guidelines που συστήνονται από το National Comprehensive Cancer Network για το 2021 [6], περιλαμβάνει τη διάκριση σε μέτριας και υψηλής βαρύτητας νόσου. Όσον αφορά τη μέτριας βαρύτητας, η εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, η προσωρινή διακοπή της ανοσοθεραπείας αποτελούν πρωταρχική αντιμετώπιση. Έπειτα, η χορήγηση πυριδοσιτιμίνης 30 mg/3 φορές ημερησίως, με βαθμιαία αύξηση έως τη μέγιστη δόση των 120 mg από του στόματος 4 φορές ημερησίως αποτελεί το ενδεικτικό σχήμα, βάσει της ανεκτικότητας και της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Μικρή δόση 20 mg/ημερησίως προδεδιζόμενης από του στόματος, αυξανόμενης κατά 5 mg κάθε 3-5 ημέρες, με στόχο το 1mg/kg ΒΣ/ημέρα (αλλά όχι > 100mg/ημερησίως) μπορεί να συμπεριληφθεί. Η υψηλής βαρύτητας νόσος αντιμετωπίζεται με νοσηλεία, διακοπή της ανοσοθεραπείας και χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1-2 mg/kg ΒΣ/ημέρα. Υψηλή δόση στεροειδών (>2mg/kg ΒΣ/ημέρα) ενδέχεται να επιδεινώσει τα συμπτώματα. Πλάσμαφαίρεση ή χορήγηση γ-σφαιρίνης ενδοφλέβια- IVIG (σε δόση που δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2g/kg ΒΣ), είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της μυασθενικής κρίσης. Επί αναποτελεσματικότητας της πλάσμαφαίρεσης και της IVIG, μπορεί να χορηγηθεί rituximab (375 mg/m² εβδομαδιαίως σε 4 θεραπευτικά σχήματα ή 500mg/m² κάθε 2 εβδομάδες σε 2 σχήματα). Συχνή εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας, αποφυγή φαρμάκων που ενδέχεται να επιδεινώσουν τη μυασθένεια (β-αποκλειστές, σιπροφλοξασίνη και μαγνήσιο ενδοφλεβίως χορηγούμενο) καθώς και καθημερινή νευρολογική εκτίμηση κρίνονται απαραίτητες.

Απομυελινωτικές Εκδηλώσεις

Απομυελινωτικές εκδηλώσεις από το ΚΝΣ αποτελούν μια σχετικά συχνή επιπλοκή της ανοσοθεραπείας με χορήγηση ICPIs. Ενδέχεται να εμφανιστεί είτε ως



κλινική επιδείνωση προϋπάρχουσας νόσου, αλλά και ως de novo απομυελινωτικά επεισόδια που αφορούν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, με τη μορφή οπτικής νευρίτιδας, εγκάρσιας μυελίτιδας καθώς και ογκόμορφων απομυελινωτικών πλάκων [1]. Το χρονικό διάστημα για την εμφάνιση απομυελινωτικών επιπλοκών ποικίλει, και κυμαίνεται μεταξύ εβδομάδων ή μηνών έπειτα από θεραπεία με ipilimumab, pembrolizumab και nivolumab [13-16]. Έχει επίσης αναφερθεί μεταστροφή από ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο (RIS) σε κλινικώς εκδηλωμένη Πολλαπλή Σκλήρυνση έπειτα από χρήση ipilimumab [13]. Παθοφυσιολογικά, η επιδείνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης εξηγείται από την ενισχυμένη φλεγμονώδη διεργασία που λαμβάνει χώρα στο ΚΝΣ, η οποία επάγει την έκφραση του παράγοντα PDL1 στα αστροκύτταρα καθώς και στα κύτταρα της μικρογλοίας. Ο αποκλεισμός της διάδρασης μεταξύ του υποδοχέα PD-1 και της πρωτεΐνης PDL-1 (τρόπος δράσης των nivolumab και pembrolizumab μονοκλωνικών αντισωμάτων) η οποία προορίζεται να συνδεθεί σε αυτόν, ιδιαίτερα στα λεμφοκύτταρα που διεισδύουν στο ΚΝΣ, αυξάνει κατά πολύ την τοπική φλεγμονώδη απάντηση [13]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η κλινική εικόνα και οι φαινότυποι της απομυελίνωσης ως επιπλοκή της ανοσοθεραπείας περιλαμβάνουν την οπτική νευρίτιδα, την εγκάρσια μυελίτιδα, άλλους υποτύπους μυελίτιδας, οξεία αιμορραγική εγκεφαλομυελίτιδα, κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (CIS) ή ακτινολογικώς μεμονωμένο σύνδρομο (RIS) [5]. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει νωθρότητα, δυσαισθητικά και παραισθητικά φαινόμενα, αδυναμία, αταξικές εκδηλώσεις και απώλεια ισορροπίας, απώλεια όρασης ή πόνο κατά την οφθαλμοκίνηση, διπλωπία, ίλιγγο, συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα όπως ορθοκυστικές διαταραχές, και επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, κυρίως στην οξεία αιμορραγική εγκεφαλομυελίτιδα [5]. Τα ευρήματα από την κλινική εξέταση που ενισχύουν τη διάγνωση περιλαμβάνουν κυρίως εστιακά νευρολογικά ελλείμματα, όπως σημεία πυραμιδικής βλάβης (αυξημένα τενόντια αντανakλαστικά, θετικό σημείο Babinski ή θετικό σημείο Hoffmann), ευρήματα από τον οπίσθιο κρανιακό βόθρο, όπως διπλωπία, δι-απυρηνική οφθαλμοπληγία, νυσταγμός, αταξία, δυσμετρία και δυσαρθρία, σημεία οπτικής νευροπάθειας, όπως δυσχρωματοψία και οίδημα οπτικής θηλής και τέλος, σημεία εγκάρσιας μυελίτιδας [5]. Διαγνωστικά, τόσο στην ανεύρεση όσο και στη σταδιοποίηση της απομυελινωτικής νόσου, πρωταρχικό ρόλο παίζει η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης (αυχενικής και θωρακικής μοίρας) για την ανάδειξη παρεγχυματικής ή/και μυελικής βλάβης [5]. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση και η μελέτη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό άλλων κλινικών οντοτήτων και την διερεύνηση ύπαρξης ειδικών αντισωμάτων και ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY. Οι ορολογικές εξετάσεις

περιλαμβάνουν αναζήτηση αντισωμάτων έναντι της ακουαπορίνης 4 καθώς και αντισώματα έναντι των γλυκοπρωτεϊνών που συνθέτουν το έλυτρο της μυελίνης. Οφθαλμική και νευρο-οφθαλμική εκτίμηση ενδέχεται να χρειαστούν, με την οπτική τομογραφία συνοχής να χρησιμοποιείται για την ανεύρεση πρώιμων σημείων βλάβης του οπτικού νεύρου, αρκετές εβδομάδες πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. PCR για ανεύρεση του ιού JC τόσο στον ορό όσο και στο ENY, χρησιμοποιείται για να αποκλείσει την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. Τέλος, η βιοψία θα αναδείξει ιστολογικά την απομυελίνωση αλλά δεν διενεργείται συνήθως [5]. Θεραπευτικά, σύμφωνα με τα Guidelines που συστήνονται από το National Comprehensive Cancer Network για το 2021 [6], διενεργείται προσωρινή διακοπή της ανοσοθεραπείας, νοσηλεία του ασθενούς στο νοσοκομείο καθώς και η χορήγηση μεθυπρεδνιζολόνης σε δόση 1mg/ημερησίως για 3-5 ημέρες. Σε βαρείες καταστάσεις, ενδέχεται να διενεργηθεί πλάσμαφαίρεση ή χορήγηση ενδοφλεβίως γ-σφαιρίνης.

Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες

Μεταξύ των διαφόρων υποτύπων φλεγμονωδών μυοπάθειων, η Δερματομυοσίτιδα, η Πολυμυοσίτιδα καθώς και η Αυτοάνοση Νεκρωτική Μυοπάθεια είναι αυτές που συχνότερα εμπλέκονται με την χρήση ICPIs [17-19] συνήθως έπειτα από θεραπεία με pembrolizumab, ipilimumab και nivolumab [1]. Η Αυτοάνοση Νεκρωτική Μυοπάθεια αποτελεί τόσο τον συχνότερο τύπο φλεγμονώδους μυοπάθειας, όσο και τον συχνότερα εμφανιζόμενο υπότυπο αυτής της κατηγορίας νοσημάτων που εμφανίζονται ως επιπλοκές της θεραπείας με ICPIs [19]. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, η Αυτοάνοση Νεκρωτική Μυοπάθεια ενδέχεται να συνυπάρχει με Μυασθένεια Gravis, ή συμπτώματα που ανήκουν στο μυασθενικό φάσμα, όπως πτώση κεφαλής, μυϊκή αδυναμία, πάρεση οφθαλμοκινητικών μυών και δύσπνοια [1]. Η Πολυμυοσίτιδα εμφανίζεται κυρίως με τη μορφή επιδείνωσης προϋπάρχουσας νόσου, έπειτα από την χρήση ICPIs και όχι τόσο ως μια εκ νέου κλινική οντότητα [1]. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει συνεχή μυϊκή αδυναμία η οποία μπορεί να είναι τόσο εστιακή όσο και γενικευμένη, απουσία αισθητικών συμπτωμάτων, μυαλγία, δύσπνοια, πτώση κεφαλής, βλεφαρόπτωση η διπλωπία, δυσαρθρία ή δυσφωνία, δερματικά εξανθήματα και μυοσφαιρινουρία με χαρακτηριστική απόχρωση ούρων [5]. Ευρήματα από την κλινική εξέταση που ενδέχεται να κατευθύνουν τη διάγνωση είναι η πάρεση του κοινού κινητικού νεύρου με συνοδό βλεφαρόπτωση, η πτώση της κεφαλής, δυσαρθρία ή δυσφαγία, μυϊκή αδυναμία που αφορά κυρίως κεντρομελικούς μύες ή του αξονικού σκελετού, αδυναμία που παραμένει αμετάβλητη με την ανάπαυση και δεν επιδεινώνεται με την κόπωση, μη παθολογικά ευρήματα από την εξέταση του αισθητικού συστήματος καθώς και δερ-





ματικές εκδηλώσεις σχετιζόμενες με δερματομυοσίτιδα (εξάνθημα δίκην ηλιοτροπίου, βλατίδες Gottron) [5]. Διαγνωστικά, όσον αφορά τις μυοπάθειες που εμφανίζονται ως επιπλοκές των ICPIs, αρχικά αξιολογούνται τα αυξημένα επίπεδα CK στον ορό, τα οποία αντικατοπτρίζουν την μυϊκή καταστροφή. Τα αυξημένα επίπεδα CK συνοδεύονται από τρανσαμινασαιμία, με αυξημένα τόσο τα επίπεδα της ALT όσο και της AST. Η γ-GT ανευρίσκεται συνήθως φυσιολογική. Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος ενδέχεται να αναδείξει αλληιώσεις συμβατές με φλεγμονώδη ή νεκρωτική μυοπάθεια. Το ηλεκτρομυογράφημα αναδεικνύει χαρακτηριστικά τη μυϊκή αδυναμία κυρίως των θωρακικών μυών. Το ηλεκτρομυογράφημα διενεργείται και υπό τη μορφή επαναλαμβανόμενης νευρικής διέγερσης για την ανεύρεση συνυπάρχουσας διαταραχής που αφορά την νευρομυϊκή σύναψη. Τα επίπεδα τροπονίνης, ο ηλεκτροκαρδιογραφικός καθώς και ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι δυνατό να αναδείξουν συνυπάρχουσα μυοκαρδίτιδα. Συγκεκριμένα η τροπονίνη-I αποτελεί εξειδικευμένο καρδιακό δείκτη, με την τροπονίνη-T να ανευρίσκεται αυξημένη στη μυοπάθεια, ανεξαρτήτου συνυπάρχουσας καρδιακής συμμετοχής. Η βιοψία του προσβεβλημένου μυός επιβεβαιώνει ιστολογικά την ύπαρξη φλεγμονής αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις δεν διενεργείται. Συγκεκριμένα η διήθηση του μυός από T-λεμφοκύτταρα αποτελεί πρότυπο ιστολογικής βλάβης σε μυοπάθεια που ακολουθεί χρήση ICPIs, αλλά δεν είναι παθολογική καθώς έχουν περιγραφεί και άλλα πρότυπα. Η μαγνητική τομογραφία με STIR ακολουθίες, απεικονίζει το οίδημα των μυών και χρησιμοποιείται κυρίως για να καθοδηγήσει την λήψη βιοψιών. Αντισώματα ειδικά για Μυοσίτιδα, όπως Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Mi-2, SRP και TIF-1 καθώς και αντισώματα έναντι της αναγωγάσης του 3-ύδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α μπορούν να αναζητηθούν με σκοπό τον προσδιορισμό του υποτύπου της νόσου που εμφανίζεται. Η CRP και τα αντιπυρηνικά αντισώματα αποτελούν μη ειδικούς φλεγμονώδεις δείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη παρακολούθηση της νόσου, ενώ τα αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης χρησιμοποιούνται για την ανεύρεση συνυπάρχουσας διαταραχής της νευρομυϊκής σύναψης. Δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργικότητας χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της αναπνευστικής δυσχέρειας [3]. Όσον αφορά την αντιμετώπιση, το 50% των περιπτώσεων απαντούν στη διακοπή της ανοσοθεραπείας με ICPIs, και στο συνδυασμό χορήγησης κορτικοστεροειδών, ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης ή πλάσμαφαίρεσης, όμως παρατηρείται 27% θνητότητα [20].

Guillain – Barre like Syndrome και άλλες νευροπάθειες

Σύμφωνα με το National Comprehensive Cancer Network [6], ένα σύνολο κλινικών και εργαστηρια-

κών συμπτωμάτων που ομοιάζουν με το σύνδρομο Guillain-Barre, ενδέχεται να εμφανιστούν έπειτα από θεραπεία με χρήση ICPIs. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει προοιούσα, συνήθως συμμετρική μυϊκή αδυναμία, με χαρακτηριστική απώλεια ή ελάττωση των εν τω βάθει τενόντιων αντανάκλαστικών [1]. Η αδυναμία ενδέχεται να αφορά τους μύες των άκρων, τους μύες του προσώπου και τους μύες της οφθαλμοκίνησης, αλλά ακόμα και τους αναπνευστικούς μύες. Συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι δυνατόν να παρατηρηθεί. Άλγος στο κατώτερο τμήμα της σπονδυλικής στήλης και στους μηρούς ενδέχεται να αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση. Ο ασθενής συχνά χρήζει παρακολούθησης με monitor λόγω των επικίνδυνων καρδιακών αρρυθμιών που ενδέχεται να προκύψουν, ενώ απαραίτητη είναι η ενδεδειχμένη νευρολογική εξέταση. Ενδέχεται να διενεργηθεί απεικόνιση με MRI με τη χρήση σκιαγραφικού ή ακόμα και χωρίς αυτή, της σπονδυλικής στήλης. Η Οσφουοντιαία Παρακέντηση έχει θέση στη διάγνωση, με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό να εμφανίζεται χαρακτηριστικά αυξημένα πρωτεϊνικά στοιχεία και λευκοκυττάρωση. Κυτταρολογική εξέταση θα πρέπει να επίσης να διενεργείται. Αντισώματα έναντι γαγγλιοσιδίων διενεργούνται στον ορό. Τέλος εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας κρίνεται απαραίτητη. Σύμφωνα με τα NCCN Guidelines για το 2021 [6], η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την προσωρινή διακοπή της χορηγούμενης ανοσοθεραπείας, καθώς και την νοσηλεία του ασθενή σε μονάδα αυξημένης φροντίδας με δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης. Ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης (σε δόσεις των 2 gr/kg) ή πλάσμαφαίρεση σε συνδυασμό με τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης, 1 gr ημερησίως για 5 ημέρες με ακόλουθη τιτλοποίηση δόσης για 4 εβδομάδες, είναι συνήθως το θεραπευτικό σχήμα που επιλέγεται. Η συχνή νευρολογική εκτίμηση καθώς και η εντατική παρακολούθηση της πνευμονικής λειτουργίας είναι επίσης ζωτικής σημασίας. Ο πόνος αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση γκαμπαπεντίνης, πρεγκαμπαλίνης ή ντουλοξετίνης.

Νευροπάθειες παρατηρούνται σε ποσοστό μικρότερο του 1% των ασθενών που λαμβάνουν ICPIs, με τη βαρύτητα της κλινικής τους εκδήλωσης να ποικίλλει [1]. Η εμφάνιση κλινικού συνδρόμου τύπου Guillain-Barre είναι αυτή που σχετίζεται περισσότερο με την ανοσοθεραπεία, και προκύπτει στο 0.1-0.2% των ασθενών. Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP), παρατηρείται επίσης [21-33]. Παθοφυσιολογικά, εμπλέκονται μηχανισμοί μοριακής μίμησης λόγω της ύπαρξης των αντιγόνων-στόχων των ICPIs τόσο στο μελάνωμα όσο και στο έλυτρο της μυελίνης. Ριζονευροπάθειες, εκδηλούμενες με αμφοτερόπλευρη παράλυση των μυών του προσώπου έχουν αναφερθεί, οι οποίες απαντούν εξαιρετικά στη χορήγηση στεροειδών ή ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης [21]. Τέλος, κρανιακές μονονευροπάθειες, που προσβάλλουν το οπτικό νεύρο ή άλλα κρανιακά



νεύρα, ενδέχεται να παρατηρηθούν είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό με κάποια άλλη περιφερική νευροπάθεια [22]. Η συμπτωματολογία των περιφερικών νευροπαθειών περιλαμβάνει δυσαισθητικά φαινόμενα, όπως αίσθημα καύσου ή κνησμού καθώς και νευροπαθητικά άλγη, αδυναμία και αιμωδίες. Διπλωπία, δυσφαγία και αναπνευστική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστούν, κατόπιν της εμπλοκής των αντίστοιχων νευρών. Δεσμιδώσεις, αταξία και απώλεια ισορροπίας αποτελούν μερικά κινητικά συμπτώματα και τέλλος, εκδηλώσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα όπως ξηροί βλεννογόνοι, ανιδρωσία, ορθοστατική υπόταση, παρατηρούνται επίσης [5]. Ευρήματα από την κλινική εξέταση αποτελούν η απώλεια τόσο της επιπολής όσο και της εν τω βάθει αισθητικότητας, μυϊκή αδυναμία τόσο στους εγγύς όσο και στους άπω μύες των άκρων, συνοδευόμενη από ατροφία, μειωμένα ή κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά, καθώς και διαταραχές βάδισης [5]. Η διαγνωστική προσέγγιση των νευροπαθειών περιλαμβάνει τον ορολογικό έλεγχο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της TSH, της βιταμίνης B 12, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού καθώς και απεικόνιση με MRI με σκιαγραφικό, τόσο της σπονδυλικής στήλης όσο και των νευρικών πλεγμάτων η μεμονωμένων νευρών βάσει συμπτωματολογίας. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος με ηλεκτρομυογράφημα είναι απαραίτητος [5]. Ενδέχεται να διενεργηθούν οσφυονωτιαία παρακέντηση με μελέτη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, περαιτέρω αναζήτηση αντισωμάτων όπως ANA, ANCA και anti-SM και έλεγχος αντισωμάτων έναντι ιών Ηπατίτιδας Β και C, HIV με σκοπό των αποκλεισμό άλλων αιτιολογικών παραγόντων [5]. Θεραπευτικά. σύμφωνα με τα NCCN Guidelines για το 2021 [6], ήπιες κλινικές εκδηλώσεις περιφερικής νευροπάθειας με συμπτώματα που δεν δυσχεραίνουν την καθημερινότητα του ασθενή και δεν εμπλέκουν κρανιακά νεύρα, δεν απαιτούν διακοπή της ανοσοθεραπείας, παρά μόνο εντατική παρακολούθηση των συμπτωμάτων. Σε περιπτώσεις μέτριας βαρύτητας νευροπάθειας η ανοσοθεραπεία δεν διακόπτεται, επί επιδείνωσης της κλινικής εικόνας, χορηγείται πρεδνιζόνη σε δόσεις 0.5-1 mg/kg από του στόματος. Περαιτέρω επιδείνωση απαιτεί την έναρξη μεθυλπρεδνιζολόνης 2-4 mg/kg/ημέρα. Η διαχείριση σοβαρών περιπτώσεων νευροπαθειών είναι ανάλογη με την διαχείριση του κλινικού συνδρόμου τύπου Guillain-Barre, όπως αυτή αναφέρθηκε παραπάνω.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ευρεία χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (Immune Checkpoint Inhibitors – ICPIs) στην ανοσοθεραπεία νεοπλασιών, άλλαξε ριζικά τη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου. Η θέση τους στα σχήματα αντιμετώπισης έναντι μεγάλου αριθμού διαφορετικών κακοήθων νόσων, καταδεικνύει τη σπουδαιότητα και την αναγκαιότητα τους. Ωστόσο, ο περίπλοκος τρόπος

δράσης τους οδηγεί στην εμφάνιση πολυσυστηματικών επιπλοκών, μεταξύ αυτών και νευρολογικών, οι οποίες ενδέχεται να περιπλέξουν τη θεραπεία. Η ενδελεχής μελέτη των επιπλοκών αυτών οδηγεί στην ορθή αναγνώριση διαχείριση και τους, με απώτερο στόχο την αρμονική έκβαση της ανοσοθεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you "take the brakes off" the immune system. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Sep 14;11:1756286418799864. doi: 10.1177/1756286418799864. PMID: 30245744; PMCID: PMC6144585.
2. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, Lebbe C, Belin C, Ursu R, Carpentier AF. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;73:1-8. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.001. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28064139.
3. Bajwa R, Cheema A, Khan T, Amirpour A, Paul A, Chaughtai S, Patel S, Patel T, Bramson J, Gupta V, Levitt M, Asif A, Hossain MA. Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors (Programmed Death-1 Inhibitors and Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Inhibitors): Results of a Retrospective Study. *J Clin Med Res*. 2019 Apr;11(4):225-236. doi: 10.14740/jocmr3750. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30937112; PMCID: PMC6436564.
4. Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2016 Dec;29(6):806-812. doi: 10.1097/WCO.0000000000000391. PMID: 27653290.
5. Guidon AC, Burton LB, Chwalisz BK, Hillis J, Schaller TH, Amato AA, Betof Warner A, Brastianos PK, Cho TA, Clardy SL, Cohen JV, Dietrich J, Dougan M, Doughty CT, Dubey D, Gelfand JM, Guptill JT, Johnson DB, Juel VC, Kadish R, Kolb N, LeBoeuf NR, Linnoila J, Mammen AL, Martinez-Lage M, Mooradian MJ, Naidoo J, Neilan TG, Reardon DA, Rubin KM, Santomasso BD, Sullivan RJ, Wang N, Woodman K, Zubiri L, Louw WC, Reynolds KL. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021 Jul;9(7):e002890. doi: 10.1136/jitc-2021-002890. PMID: 34281989; PMCID: PMC8291304.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy – Related Toxicities. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
7. Agrawal L, Bacal A, Jain S, Singh V, Emanuele





- N, Emanuele M, Meah F. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects, a narrative review. *Postgrad Med*. 2020 Mar;132(2):206-214. doi: 10.1080/00325481.2019.1709344. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31876444.
8. Nguyen BH, Kuo J, Budiman A, et al. Two cases of clinical myasthenia gravis associated with pembrolizumab use in responding melanoma patients. *Melanoma Res* 2017; 27: 152-154.
 9. Gonzalez NL, Puwanant A, Lu A, et al. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: new case and literature review. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 266-268.
 10. Lau KH, Kumar A, Yang IH, et al. Exacerbation of myasthenia gravis in a patient with melanoma treated with pembrolizumab. *Muscle Nerve* 2016; 54: 157-161.
 11. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017; 89: 1-8.
 12. Yi-Te Huang, Ya-Ping Chen [...], and Yuan-Ting Sun. Immune Checkpoint Inhibitor Induced Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2020; 11: 634.
 13. Yshii LM, Hohlfeld R and Liblau RS. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(12):755-763.
 14. Gettings EJ, Hackett CT and Scott TF. Severe relapse in a multiple sclerosis patient associated with ipilimumab treatment of melanoma. *Mult Scler* 2015; 21: 670.
 15. Wilson MA, Guld K, Galetta S, et al. Acute visual loss after ipilimumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 66.
 16. Cao Y, Goods BA, Raddassi K, et al. CNS demyelination and enhanced myelin-reactive responses after ipilimumab treatment. *Neurology* 2016; 86: 1553-1556.
 17. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1487-1498.
 18. Dalakas MC. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies: a critical review on pathogenesis and therapies. *Ann Neurol* 1995; 37:
 19. Dalakas MC. Myositis: are autoantibodies pathogenic in necrotizing myopathy? *Nature Rev Rheumatol* 2018; 14: 251-252.
 20. Puwanant A, Isfort M, Lacomis D, et al. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul Dis* 2019;29:127-33.
 21. Fellner A, Makranz C, Lotem M, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neuro-Oncology* 2018; 137: 601-609.
 22. Astaras C, Michell R, Moura B, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 3.
 23. Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 806-812.
 24. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune-checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 1751-1763.
 25. Dalakas MC. Novel future therapeutic options in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 936-941.
 26. Hohlfeld R and Dalakas MC. Basic principles of immunotherapy in neurological diseases. *Sem Neurol* 2003; 23: 121-132.
 27. Yshii LM, Hohlfeld R and Liblau RS. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(12):755-763.
 28. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 73: 1-8
 29. Thaipisuttikul I, Chapman P and Avila EK. Peripheral neuropathy associated with ipilimumab: a report of 2 cases. *J Immunother* 2015; 38: 77-79.
 30. Wilgenhof S and Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol* 2011; 22: 991-993.
 31. Bompaire F, Mateus C, Taillia H, et al. Severe meningo-radiculo-neuritis associated with ipilimumab. *Invest New Drugs* 2012; 30: 2407-2410.
 32. Wilgenhof S and Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol* 2011; 22: 991-993.
 33. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, et al. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro Oncol* 2014; 16: 589-593.



ΣΥΓΚΕΝΤΡΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΟΥ ΒΑΛΟ: ΑΤΥΠΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ Ή ΠΑΘΗΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Αγγελική Κυπράκη¹, Βασίλειος Μαστοροδής¹, Παναγιώτης Μήτσιος^{1,2,3}

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

² Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

³ Department of Neurology, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, USA

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συγκεντρική σκλήρυνση του Balo (Balo's concentric sclerosis, BCS) είναι μια απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, η οποία ιστολογικά χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενες στρώσεις μυελίνωσης και απομυελίνωσης (> 3 στρώσεις). Αν και παραδοσιακά έχει θεωρηθεί ως παραλλαγή της Σκλήρυνσης κατά Πλάκας (ΣΚΠ) αυτό προσφάτως έχει αμφισβητηθεί.

Σκοπός/Μέθοδοι: Παρουσίαση περιστατικού οπτικής νευρίτιδας με ύπαρξη βλαβών τύπου Balo στην MRI εγκεφάλου.

Περιστατικό: Γυναίκα 30 ετών εισήχθη λόγω απώλεια όρασης του αριστερού οφθαλμού. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε ~8 υπερσκληνδιακές βλάβες τυπικές για ΣΚΠ και επιπλέον 2 οζόμορφες αλλοιώσεις με συνοδό περιεσιακό οίδημα και μορφολογία Balo's concentric sclerosis ήτοι εναλλασσόμενους-συγκεντρικούς δακτυλίου με χαμηλού, υψηλού και ενδιάμεσου σήματος στην T2 ακολουθία και ατελή δακτυλιοειδή σκιαγραφική ενίσχυση (Gd+) που αντιστοιχούσαν στις στιβάδες υψηλού σήματος στην T2 ακολουθία. Η μαγνητική τομογραφία οφθαλμικών κόγχων παραδόξως δεν ανέδειξε απεικονιστικά ευρήματα οπτικής νευρίτιδας, ενώ η μαγνητική τομογραφία αυχενικής και θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Στην ανάλυση του ENY διαπιστώθηκαν ολιγοκλωνικές ζώνες τύπου 2. Ο έλεγχος αντισωμάτων έναντι AQP4 και MOG ήταν δις αρνητικός. Αντιμετωπίστηκε με 7gr ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης και στη συνέχεια λόγω ελλιπούς ανταπόκρισης με 7 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης (PLEX) χωρίς σημαντική βελτίωση της οπτική οξύτητας. Ετέθη σε αγωγή με rituximab και 20 μήνες μετά παραμένει κλινικώς σταθερή. Διαδοχικές επαναληπτικές απεικονίσεις έδειξαν σημαντική συρρίκνωση των 2 BCS like βλαβών και απουσία εμφάνισης νέων T2 ή ενεργών T1 εστιών.

Συζήτηση - Συμπεράσματα: Ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας συντείνει στο να κατατάσσεται η συγκεντρική σκλήρυνση του Balo στο φάσμα της ΣΚΠ μάλλον παρά στο φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας. Παρά ταύτα σε ανεπαρκή ανταπόκριση σε μεγαδόσεις στεροειδών ή/και συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης, η χορήγηση rituximab, όπως στην παρούσα περίπτωση, αποτελεί επιτυχημένη εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση.

Λέξεις κλειδιά: συγκεντρική σκλήρυνση του Balo, σκλήρυνσης κατά πλάκας, Rituximab





BALO'S CONCENTRIC SCLEROSIS: MULTIPLE SCLEROSIS (MS) VARIANT OR DISEASE ENTITY WITHIN THE NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD). CLINICAL CASE DESCRIPTION

Angeliki Kypraki¹, Vasileios C. Mastorodemos¹, Panayiotis D. Mitsias^{1, 2, 3}

¹ Department of Neurology, University Hospital of Heraklion, Greece

² Department of Neurology, School of Medicine, University of Crete, Greece

³ Department of Neurology & Comprehensive Stroke Center, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, USA

Abstract

Introduction: Balo's concentric sclerosis (BCS) is a demyelinating disease of the Central Nervous System, which is histologically characterized by alternating layers of myelination and demyelination (> 3 layers). Although traditionally it has been considered an MS variant this has been questioned recently.

Methods: To present a case of unilateral optic neuritis with Balo-type lesions in the brain MRI.

Case report description: A 30-year-old woman was admitted to the Neurology Department due to left eye vision loss of subacute onset. The brain MRI demonstrated >8 supratentorial lesions typical for MS and two additional Balo like lesions i.e alternating isointense and hypointense concentric rings with hyperintense lamellae on T2-weighted sequence with surrounding edema and Gadolinium enhancement corresponding to layers of T2 hyperintensity. MRI of the orbit did not reveal imaging findings of optic neuritis, whereas the MRI of the cervical and thoracic spine was also without abnormal findings. Cerebrospinal fluid analysis revealed type 2 oligoclonal bands. Testing for Antibodies against aquaporin-4 (AQP4) or myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) was twice negative. She was treated with 7gr intravenous methylprednisolone with poor clinical response and subsequently she underwent seven plasmapheresis sessions (PLEX), albeit without any significant improvement in visual acuity. She was then treated with rituximab and 20 months later the patient remains clinically stable. On follow up MRIs a significant decrease of the two BCS-like lesions was observed, whereas no new T2 or active T1 (Gd+ enhancing) lesions were seen.

Discussion - Conclusions: Following review of the recent literature Balo's concentric sclerosis (BCS) is more likely to be an entity within the spectrum of multiple sclerosis rather than in the neuromyelitis optica spectrum disorders. When treatment with steroids and/or plasmapheresis sessions yields an inadequate response, the administration of rituximab, as in our case, is a successful alternative therapeutic approach.

Key words: Balo's concentric sclerosis, multiple sclerosis, Rituximab

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 30 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό εισήχθη στην κλινική μας λόγω απώλεια όρασης του αριστερού οφθαλμού. Η ασθενής κατά την εισαγωγή της είχε αντίληψη φωτός στον αριστερό οφθαλμό, 20/20 στον δεξιό οφθαλμό με διαταραχή χρωματικής αντίληψης και οίδημα θηλής αριστερού οφθαλμού.

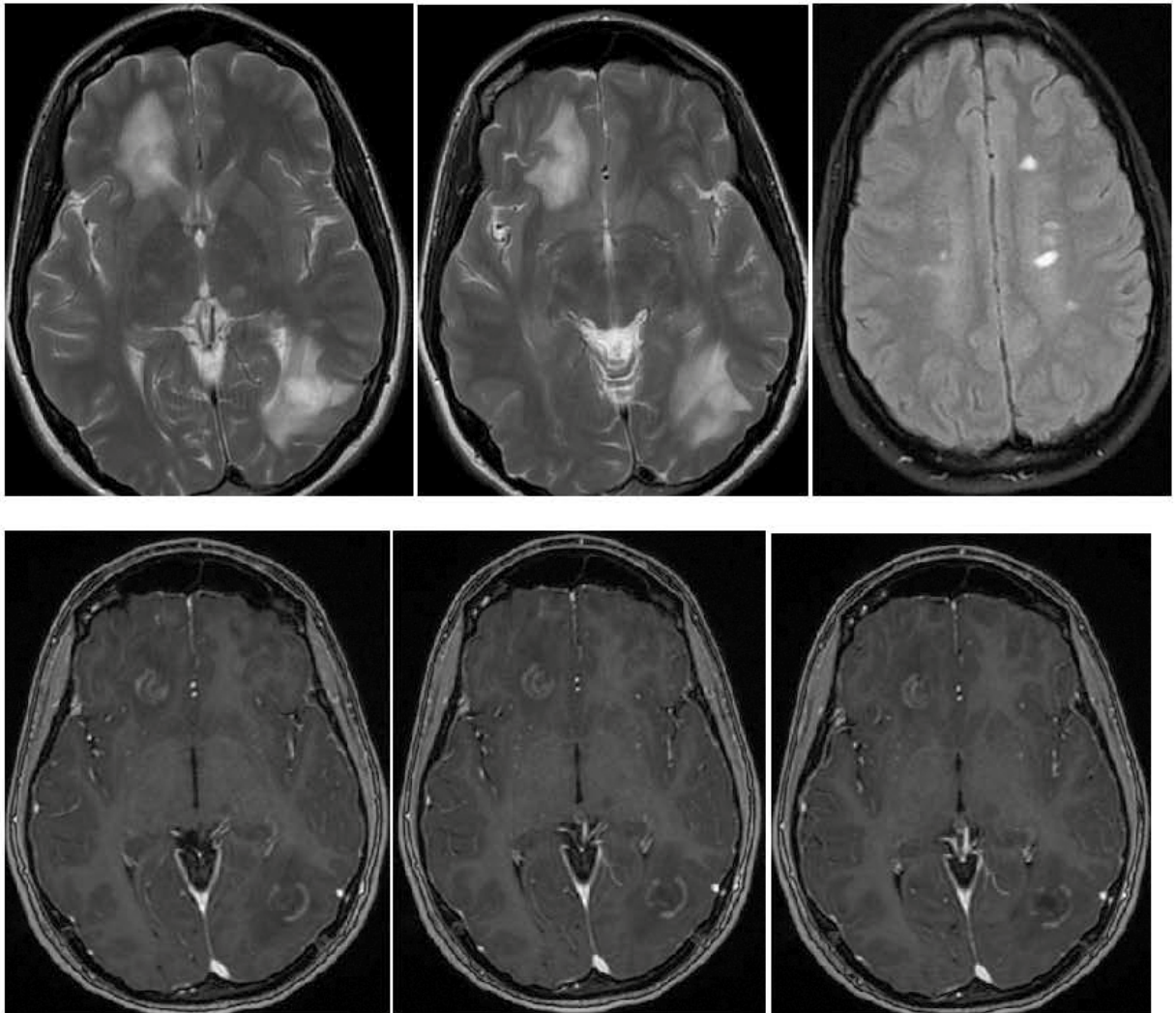
Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε ~8 υπερσκληνιδιακές βλάβες τυπικές για ΣΚΠ και επιπλέον 2 οζόμορφες αλλοιώσεις στο μετωπιαίο λοβό δε και στον ινιακό λοβό αριστερά με συνοδό περιεστιακό οίδημα και μορφολογία Balo's concentric sclerosis

ήτοι εναλλασσόμενους-συγκεντρικούς δακτυλίου με χαμηλού, υψηλού και ενδιάμεσου σήματος στην T2 ακολουθία και περιφερική ατελής δακτυλιοειδής σκιαγραφική ενίσχυση (Gd+) (Εικόνα 1). Η μαγνητική τομογραφία κόγχων παραδόξως δεν ανέδειξε απεικονιστικά ευρήματα οπτικής νευρίτιδας. Τέλος η μαγνητική τομογραφία αυχενικής και θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Ο εκτενής ορολογικός, ιολογικός και ανοσολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Στην οσφυονωτιαία παρακέντηση βρέθηκαν 0 κύτταρα/κκx, φυσιολογικά επίπεδα



Εικόνα 1. Απεικόνιση των Balo's-like αλλοιώσεων στην μαγνητική εγκεφάλου σε T2 ακολουθία και τυπικών εστιών για ΣΚΠ σε FLAIR ακολουθία (άνω σειρά) και T1 Gd+ ακολουθία (κάτω σειρά) όταν η ασθενής πρωτοεκδήλωσε την οπτική νευρίτιδα.



γλυκόζης ENY, πρωτεΐνη 34mg/dL, αυξημένος IgG index: 0,82 (φτ <0.65), και παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών και απουσία αντισωμάτων στον ορό (Τύπου II). Ο έλεγχος για αντισώματα έναντι AQP4 και MOG ήταν δις αρνητικός.

Η ασθενής έλαβε 7 ημέρες ενδοφλέβια κορτιζόνη 1 gr και λόγω ελλιπούς βελτίωσης υποβλήθηκε σε 7 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης. Την ημέρα του εξιτηρίου η ασθενής η μόνη βελτίωση ήταν η δυνατότητα μέτρησης δακτύλων από τον πάσχοντα οφθαλμό.

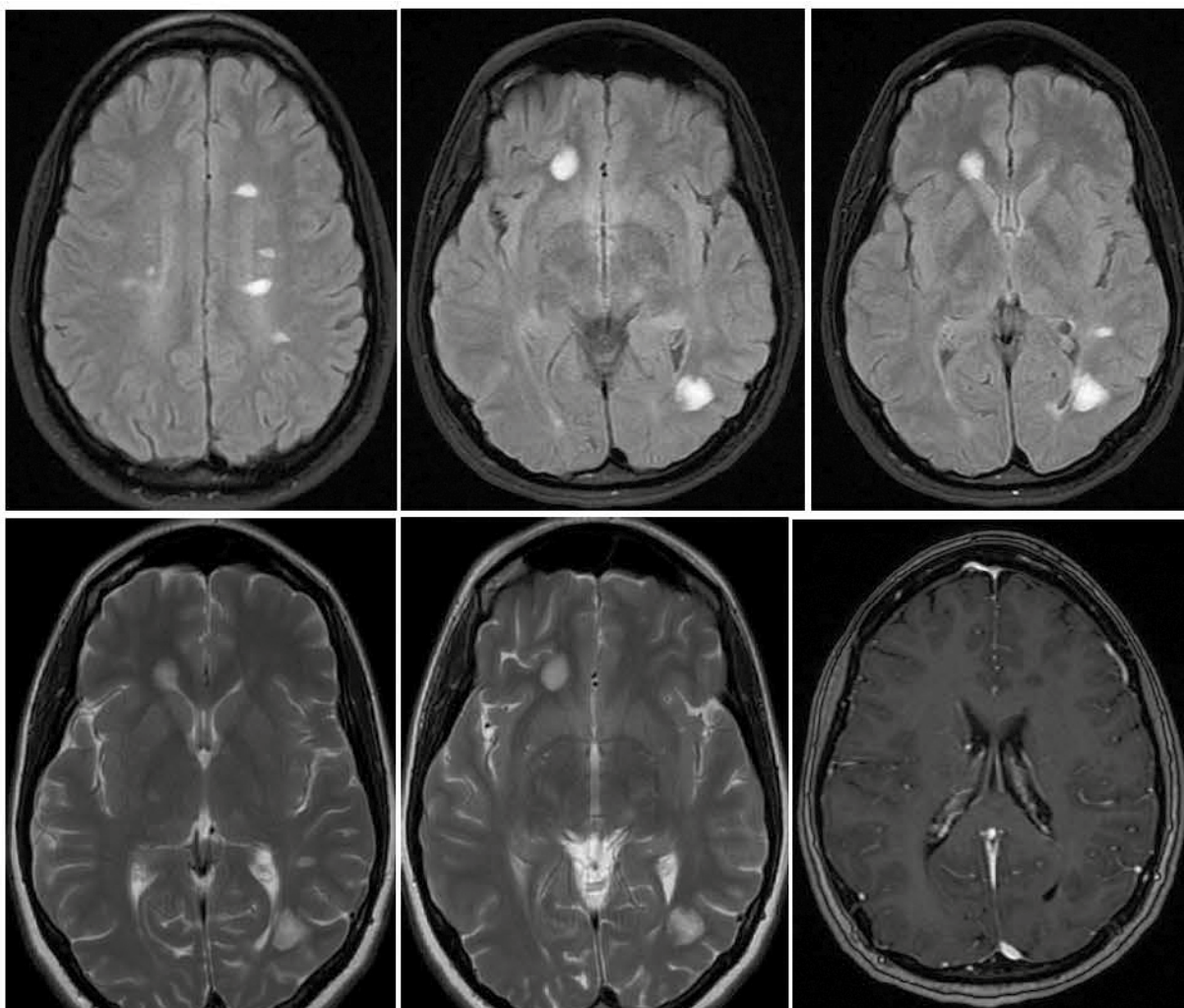
Η επαναληπτική MRI εγκεφάλου 1,5 μήνα μετά έδειξε σαφή βελτίωση των ογκομορφων βλαβών (Εικόνα 2) και απουσία πρόσληψης σκιαγραφικού αλλήλ η επανάληψη οπτικών πεδίων δις και οπτικής οξύτητας δεν έδειξαν περαιτέρω βελτίωση. Αποφασίστηκε να τεθεί σε αγωγή με rituximab (Mabthera) 1g ανά 2 εβδομάδες (ημέρα 1 και ημέρα 16) και επανάληψη στους 6 μήνες. Στην NE 3 μήνες μετά την έναρξη της

anti-CD20 θεραπεία, η οπτική οξύτητα ήταν 20/400 αριστερού οφθαλμού και 20/20 δεξιού οφθαλμού. Η εξέταση με τους πίνακες Ishihara ανέδειξε διαταραχή της χρωματικής αντίληψης αριστερού οφθαλμού. APD (+) AP. Βυθοσκόπηση χωρίς οίδημα θηλών άμφω αλλήλ ατροφία αριστερού οπτικού δίσκου, ενώ τα οπτικά πεδία ανέδειξαν ελάχιστη βελτίωση.

Η ασθενής συνέχισε να λαμβάνει ανά 6μηνο θεραπεία με rituximab (20 μήνες συνολικά) χωρίς επιπλοκές και με σταθερή κλινική εικόνα. Στην τελευταία Νευρολογική εξέταση, 20 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, η οπτική οξύτητα ήταν 20/400 αριστερού οφθαλμού και 20/20 δεξιού οφθαλμού. Η εξέταση με τους πίνακες Ishihara ανέδειξε διαταραχή της χρωματικής αντίληψης του αριστερού οφθαλμού με APD (+) AP, ενώ στη βυθοσκόπηση δεν αναγνωρίζεται οίδημα θηλών άμφω αλλήλ ατροφία οπτικού νεύρου AP. Η λοιπή NE χωρίς ευρήματα. Στις πλέον πρόσφα-



Εικόνα 2. Μερική υποστροφή των αλλοιώσεων 1,5 μήνα μετά την πρώτη μαγνητική σε FLAIR ακολουθία (άνω σειρά) και T2 ακολουθία (κάτω σειρά) και απουσία πρόσληψης σκιαγραφικού σε T1 Gd+ ακολουθία (κάτω σειρά ΔΕ).



τες μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου, οφθαλμικών κόγχων και ΑΜΣΣ δεν απεικονίζονται ούτε νέες ούτε ενεργές εστίες (Εικόνα 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

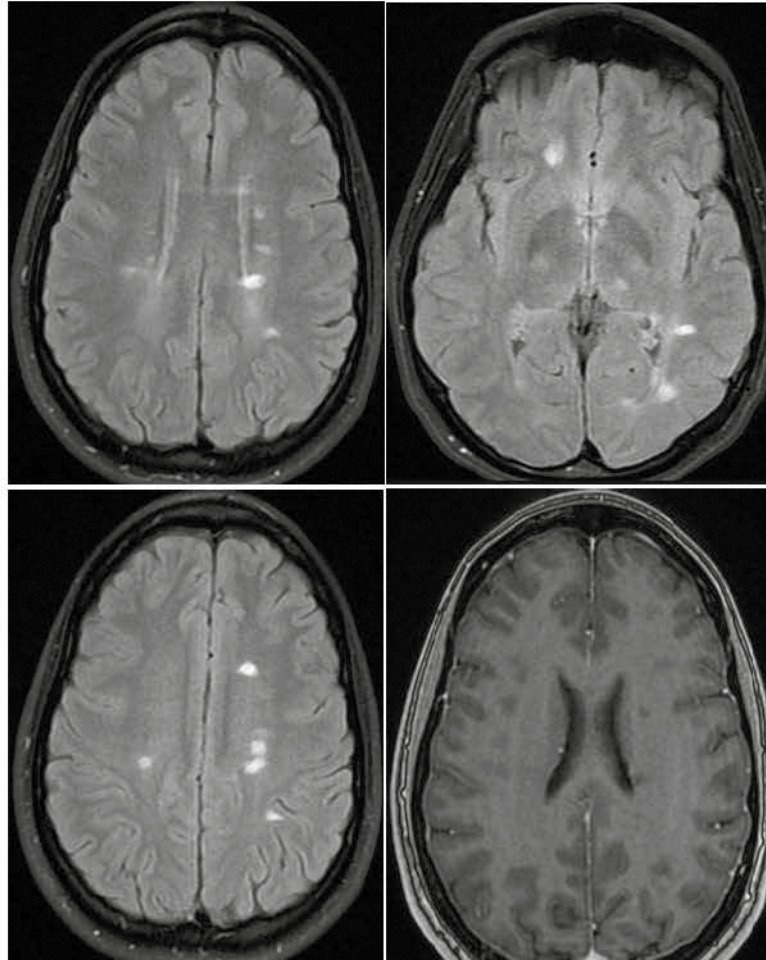
Η συγκεντρική σκλήρυνση του Balo (Balo's concentric sclerosis, BCS) είναι μια απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία ιστολογικά (και ακτινολογικά) χαρακτηρίζεται από εστίες με εμφάνιση συγκεντρικού δακτυλίου που οφείλεται στις εναλλασσόμενες περιοχές μυελίνωσης και απομυελίνωσης (>3 στρώσεις) (1,2). Συνήθως συνυπάρχει με βλάβες τυπικές ΣΚΠ, οπότε έχει θεωρηθεί μία πάθηση που ανήκει στην οικογένεια της ΣΚΠ. Λόγου χάριν οι Hardy και συν υποστηρίζουν πως οι ασθενείς με Baló-like lesions αποτελούν έναν ενδιάμεσο ή μικτό φαινότυπο μεταξύ της ογκόμορφης ΣΚΠ και της τυπικής ΣΚΠ.

Η νευροπαθολογική/ιστολογική εξέταση υποδεικνύει την BCS ως παραλλαγή του τύπου III (pattern III) της ανοσοπαθολογίας της ΣΚΠ κατά Lucchinetti και συν., η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια των ολιγοδενδροκυττάρων εντός των απομυελινωτικών περιοχών (distal oligodendrocytopathy and apoptosis) (2).

Έχει δειχθεί με αρκετά πειστικό τρόπο πως η ισχαιμία/υποξία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα που συμβάλλει στην αιτιολογία/εμφάνιση των συγκεντρικών απομυελινωτικών εστιών. Αφενός σε παθολογοανατομικές μελέτες ανευρέθησαν αυξημένοι παράγοντες που προκαλούν υποξία (hypoxia-inducible factors) στην περιφέρεια των BCS βλαβών κι αφετέρου σε ανάλυση με MRI εγκεφάλου διαδοχικών ακολουθιών φαινομένου σταθεράς διάχυσης (apparent diffusion coefficient, ADC) ανευρίσκονται ενδείξεις πρώιμης και δυναμικής ισχαιμίας στις στοιβάδες των BCS βλαβών (2). Η αποκαλούμενη "ischemic preconditioning"



Εικόνα 3. Σχεδόν πλήρης υποστροφή των Balo's-like αλλοιώσεων σε FLAIR ακολουθία (άνω σειρά) 16 μήνες μετά την πρωτοεκδήλωση της νόσου και 14 μήνες υπό θεραπεία με rituximab. Πλην της απουσίας ενεργών εστιών σε T1 Gd+ ακολουθία (κάτω σειρά ΔΕ), δεν διαπιστώνονται ούτε νέες MS-like εστίες σε FLAIR ακολουθία.



επιτρέπει (προσφέρει) κάποιου βαθμού προστασία έναντι της απομυελίνωσης στην περιφέρεια της βλάβης και καθώς η απομυελινωτική εστία επεκτείνεται παρατηρούμε το φαινόμενο των εναλλασσόμενων δακτυλίων απομυελίνωσης και σχετικά διατηρημένων στοιβάδων μυελίνης (3).

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία έχει εγερθεί το ερώτημα αν η BCS είναι διαφορετική κλινική οντότητα από την ΣΚΠ και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι σχετίζεται με πάθηση των αστροκυττάρων (AQP4 astrocytopathy) εν απουσία αντισωμάτων έναντι AQP-4 (4), οπότε μάλλον εντάσσεται στο φάσμα παθήσεων της οπτικής νευρομυελίτιδας. Υπάρχει η υπόθεση ότι η NMOSD και η BCS έχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά. Η υπόθεση αυτή έχει βασιστεί σε περιστατικά καταγεγραμμένα στη βιβλιογραφία με οπτική νευρίτιδα και επιμήκη εγκάρσια μυελίτιδα σε οροαρνητική έναντι anti-AQP4 και anti-MOG NMOSD και Balo's-like εστίες στη μαγνητική εγκεφάλου υποδεικνύοντας ότι η κοινή αιτιοπαθογένεια των δύο αυτών οντοτήτων

δεν συμπεριλαμβάνει τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων AQP-4 (5).

Επιπλέον, ιστοπαθολογικά ευρήματα αναδεικνύουν την ύπαρξη υπερτροφικών αστροκυττάρων σε γεινίαση με ολιγοδενδροκύτταρα σε φάση απόπτωσης στις περιοχές απομυελίνωσης. Στα εξωτερικά στρώματα της μυελίνης που διατηρείται ανευρίσκονται πρωτεΐνες στρες εντός των ολιγοδενδροκυττάρων. Σε μια μελέτη τεσσάρων ασθενών με BCS η aquaporin-4 είχε εξαλειφθεί από τα υπερτροφικά αστροκύτταρα θετικά σε GFAP (glial fibrillary acidic protein) τόσο στις περιοχές απομυελίνωσης όσο και στις περιοχές μυελίνωσης. Αντιθέτως κανένας ασθενής με απεικονιστικά αποδεδειγμένη BCS δεν ήταν θετικός σε αντισώματα έναντι aquaporin-4 (4).

Επίσης σε μελέτες επικεντρωμένες στην ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού έχει φανεί ότι στο 66% των ασθενών με BCS δεν ανευρίσκονται ολιγοκλωνικές ζώνες ενώ στους μισούς από αυτούς που βρέθηκαν ολιγοκλωνικές ζώνες στην πρωτοδιάγνωση, αργότερα



εξαφανίστηκαν. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με το γεγονός ότι στην ΣΚΠ >95% εξακολουθούν να έχουν θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες σε όλη την πορεία της νόσου. Επιπροσθέτως το IgG Index ήταν θετικό στο 63% των ασθενών, πλειοκυττάρωση παρατηρήθηκε στο 28% ενώ αυξημένη πρωτεΐνη στο 41%. Τα παραπάνω ποσοστά δεν συμβαδίζουν με τα ανάλογα ποσοστά στην ΣΚΠ ενώ προσομοιάζουν περισσότερο τα αντίστοιχα της NMOSD (6). Οι συγγραφείς συμπεραίνουν πως παρά κάποια παρόμοια χαρακτηριστικά οι BCS και η ΣΚΠ είτε αποτελούν διαφορετικές ανοσολογικά οντότητες είτε η BCS είναι η τελική συνισταμένη ποικίλων απομυελινωτικών καταστάσεων επί παραδείγματι στα πλαίσια υποξίας εντός της βλάβης που για άγνωστο λόγο άλλοτε αναδεικνύεται ως μεμονωμένο φαινόμενο κι άλλοτε στην κλινική πορεία (ή ως πρωτοεμφάνιση) διαφόρων διακριτών νοσολογικών οντοτήτων.

Από την άλλη μεριά λίαν πρόσφατη ανασκόπηση 40 BCS περιστατικών από την Mayo clinic και την Αυστραλία μονήρεις εστίες στην MRI βρέθηκαν στο 26% (10/38) ενώ 1 ακόμη σύγχρονη BCS εστία στο 45% (17/38). Το ένα τρίτο των ασθενών (13/38) εμφάνιζαν εστίες ενδεικτικές ΣΚΠ. Όλοι οι ασθενείς που ελήχθησαν στον ορό για αντισώματα έναντι AQP4 (n = 26) και έναντι MOG (n = 21) ήταν αρνητικοί. Ανταπόκριση στα στεροειδή είχαν 46% (13/28) των ασθενών. Η νόσος ήταν μονοφασική στο 56% (18/32) των ασθενών στην τελευταία παρακολούθηση (follow-up) (διάμεσος χρόνος 27.5 μήνες; εύρος 3-100 months). Η θνησιμότητα ήταν 10% (4/40). Όλοι οι 17 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία είχαν ευρήματα τυπικά για ΣΚΠ και οι ενεργείς τους εστίες ανέδειξαν ολιγοδενδροπάθεια (oligodendrocytopathy, pattern III) (7).

Επίσης σε πρόσφατη αναδρομική ελληνική μελέτη 18 BCS περιστατικών οι Τζανετάκος και συν. (8) προτείνουν την κατηγοριοποίηση των ασθενών με BCS αναλόγως των απεικονιστικών χαρακτηριστικών και της θεραπευτικής ανταπόκρισης σε 3 υποτύπους α) Υπότυπος-1; BCS με ή χωρίς συνυπάρχουσες με ειδικές εστίες στην λευκή ουσία και πτωχή ανταπόκριση σε ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη που αντιμετωπίζονται με υψηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών, β) Υπότυπος-2; BCS με τυπικές εστίες ΣΚΠ, καλή ανταπόκριση σε ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη και περαιτέρω αντιμετώπιση με ανοσοτροποιοτικές θεραπείες όπως και στην τυπική ΣΚΠ, γ) Υπότυπος -3; BCS με τυπικές εστίες ΣΚΠ πτωχή ανταπόκριση σε ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη περαιτέρω αντιμετώπιση με rituximab (8).

Στην ασθενή ο αρνητικός έλεγχος για αντισώματα έναντι AQP4 και MOG και η μη ανεύρεση εκτεταμένης μυελίτιδας στην MRI σπονδυλικής στήλης μας απομακρύνουν από την τυπική anti AQP 4(+) ή anti MOG (+) NMOSD (=φάσμα οπτικής νευρομυελίτιδας). Επιπλέον η ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY συνηγορεί υπέρ ΣΚΠ. Αν και η μη ανταπόκριση στα στεροειδή και στην PLEX προσομοιάζει στην κλινική

εικόνα που παρατηρούμε στην οπτική νευρίτιδα στα πλαίσια του φάσματος οπτικής νευρομυελίτιδας, οι πλέον πρόσφατες σειρές ασθενών με BCS περιγράφουν παρόμοια κλινική απόκριση σε ασθενείς που τελικά πληρούσαν κριτήρια διάγνωσης ΣΚΠ (7, 8). Εξάλλου και σε πρόσφατη δημοσίευση ασθενών με ιδιοπαθή οπτική νευρίτιδα διπλά αρνητική και σε anti AQP 4 και anti MOG η πρόγνωση της οπτικής νευρίτιδας μπορεί να είναι πτωχή (9). Η κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση της ασθενούς μας στο rituximab ομοιάζει με τον τύπο III που περιγράφουν οι Τζανετάκος και συν (8).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με βάση την πλειονότητα των πιο πρόσφατων δημοσιεύσεων όσο και αν η Συγκεντρική Σκλήρυνση του Baló είναι ανοσολογικός και εν μέρει και κλινικός διακριτή από τη τυπική ΣΚΠ, τα πιο πολλά περιστατικά, όπως και η ως ανωτέρω περιγραφόμενη ασθενής, φαίνεται να ανήκουν στο φάσμα της ΣΚΠ. Σε ανεπαρκή ανταπόκριση στην χορήγηση μεγάλων δόσεων στεροειδών ή στην πλάσμαφαίρεση, η θεραπεία με rituximab ή άλλα κλασικά ανοσοκατασταλτικά (1, 7, 8) αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική.

Βιβλιογραφία

1. TA Hardy, DH Miller. Baló's concentric sclerosis Lancet Neurol 2014; 13: 740-46.
2. TA Hardy, WO Tobin, CF Lucchinetti. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. Mult Scler. 2016 Jul;22(8):986-92. doi: 10.1177/1352458516641776.4.
3. Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló type of multiple sclerosis. Brain 2005; 128: 979-98.
4. Jun-ichi Kira Astrocytopathy in Baló's disease.. Multiple Sclerosis Journal 17(7) 771-779. DOI: 10.1177/1352458511400475.
5. H Masuda, M Mori, K Katayama, Y Kikkawa, S Kuwabara. Anti-Aquaporin-4 Antibody-Sero-negative NMO Spectrum Disorder with Baló's Concentric Lesions Intern Med 52: 1517-1521, 2013 DOI: 10.2169/internalmedicine.52.9330.
6. S Jarius, C Würthwein, JR Behrens, J Wanner, J Haas, F Paul and B Wildemann. Baló's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. Journal of Neuroinflammation (2018) 15:22 DOI 10.1186/s12974-017-1043-y.
7. EA Jolliffe, Y Guo, TA Hardy, PP Morris, EP Flanagan, CF Lucchinetti, WO Tobin, Clinical and Radiologic Features, Pathology, and Treatment of Baló Concentric Sclerosis Neurol



- ogy Jul 2021,97(4) e414-422; DOI:10.1212/WNL.00000000000012230.
8. D Tzanetakos, AG Vakrakou, JS Tzartos, G Velonakis, ME Evangelopoulos, M Anagnostouli et al. Heterogeneity of Baló's concentric sclerosis: a study of eight cases with different therapeutic concepts. *BMC Neurol* 20, 400 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01971-2>.
 9. R Deschamps, A Gueguena, A Leclerc, K Lecourtiera, C. Lamirel, C. Bensaa, et al. Acute idiopathic optic neuritis: not always benign. *European Journal of Neurology* 2018, 25: 1378-1383 doi:10.1111/ene.13753.