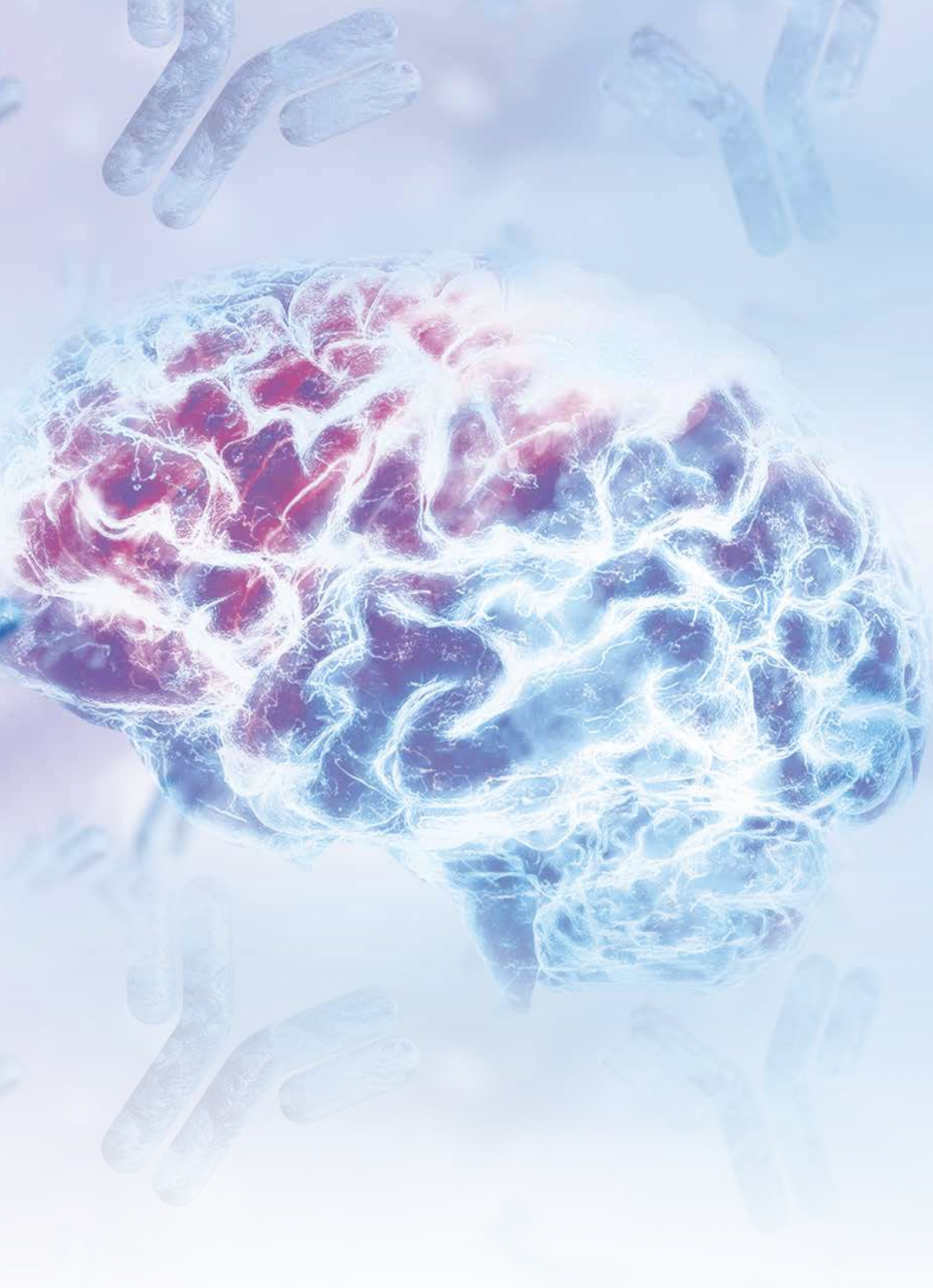


Νευροανοσολογία

Οκτώβριος - Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2021
October - November - December 2021

Τόμος **2** - Τεύχος **4**
Vol. **2** - Issue **4**

- ▶ **Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**
- ▶ **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**
- ▶ **ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ 8^{ΟΥ} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.**
- ▶ **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ 8^{ΟΥ} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.**



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. Καραγωγέας
Γ. Κόλλης
Π. Παπαθανασόπουλος
Σ. Περίδου
Π. Σιδεράς
Κ. Σταματόπουλος
Γ. Χατζηγεωργίου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 2^{ου} ΤΟΜΟΥ - 4^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Χ. Μπακιρτζής

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής
Μ. Μποζίκι
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



Νευροανοσολογία

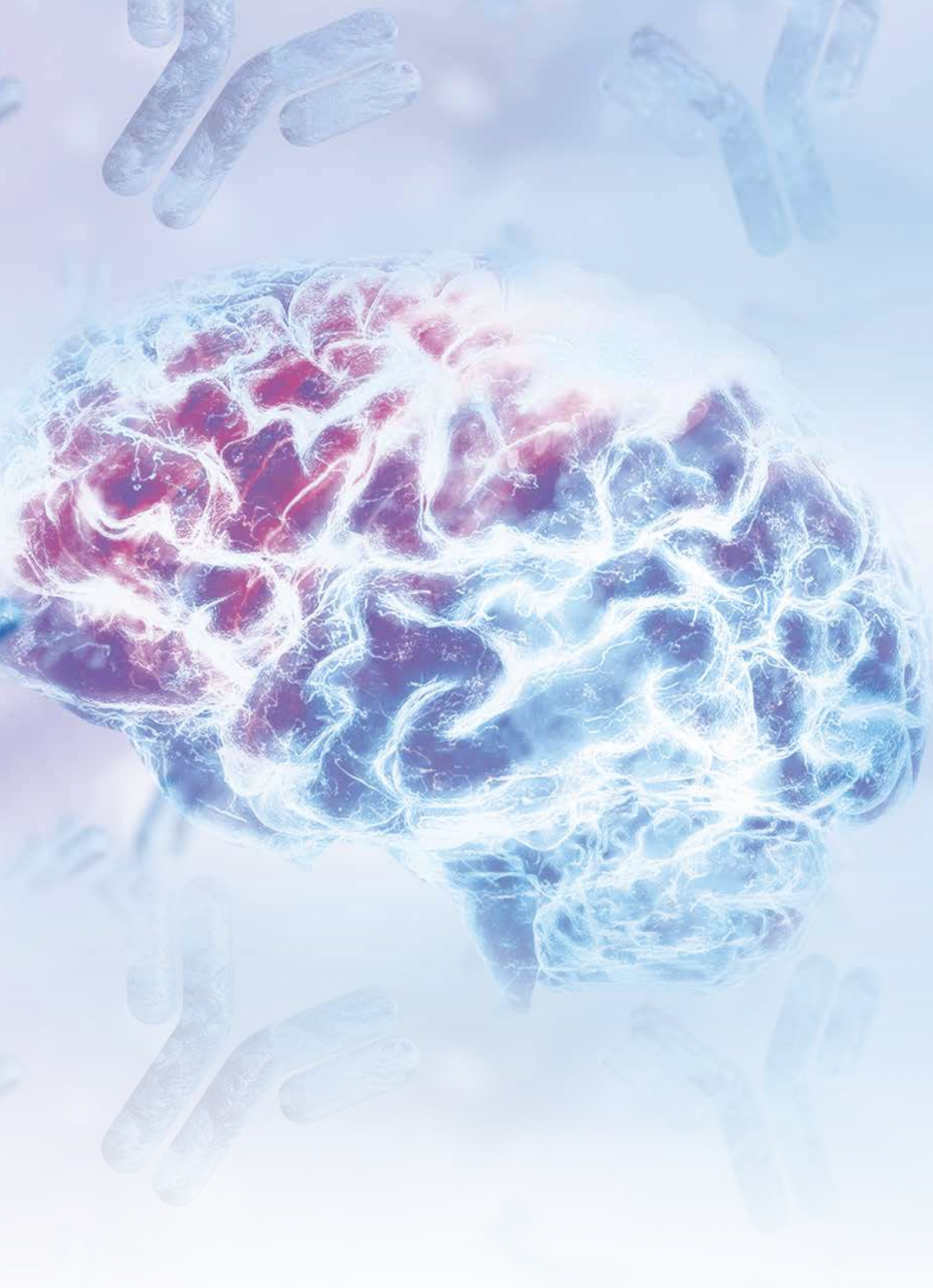
Τόμος 2, Τεύχος 4, Οκτώβριος - Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2021

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ
ΕΞΩΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
Δημήτριος-Ορέστης Μυτιλήνης, Θάνος Βασιλόπουλος, Μαρία Σαββάκη 8
- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
*Ελένη Γεωργιάδου, Μαρίαννα Καλαμπούκα, Αρετή Νικολαΐδου,
Ευφροσύνη Κουτσοράκη* 15
- ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ
8^{ΟΥ} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ. 32
- ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
8^{ΟΥ} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ. 82





Official Journal of the Hellenic
Neuroanatomical Society
23, Politechniou
P.C. 546 25
THESSALONIKI - GREECE
Tel.: +30 2313 050 426
www.helani.gr journal@helani.gr

HELANI BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

I. Iliopoulos

EDITOR 2nd VOL. - 4th ISSUE

C. Bakirtzis

ASSOCIATE EDITORS

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

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROANATOMY 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



Νευροανοσολογία

Vol. 2, Issue 4, October - November - December 2021

Contents

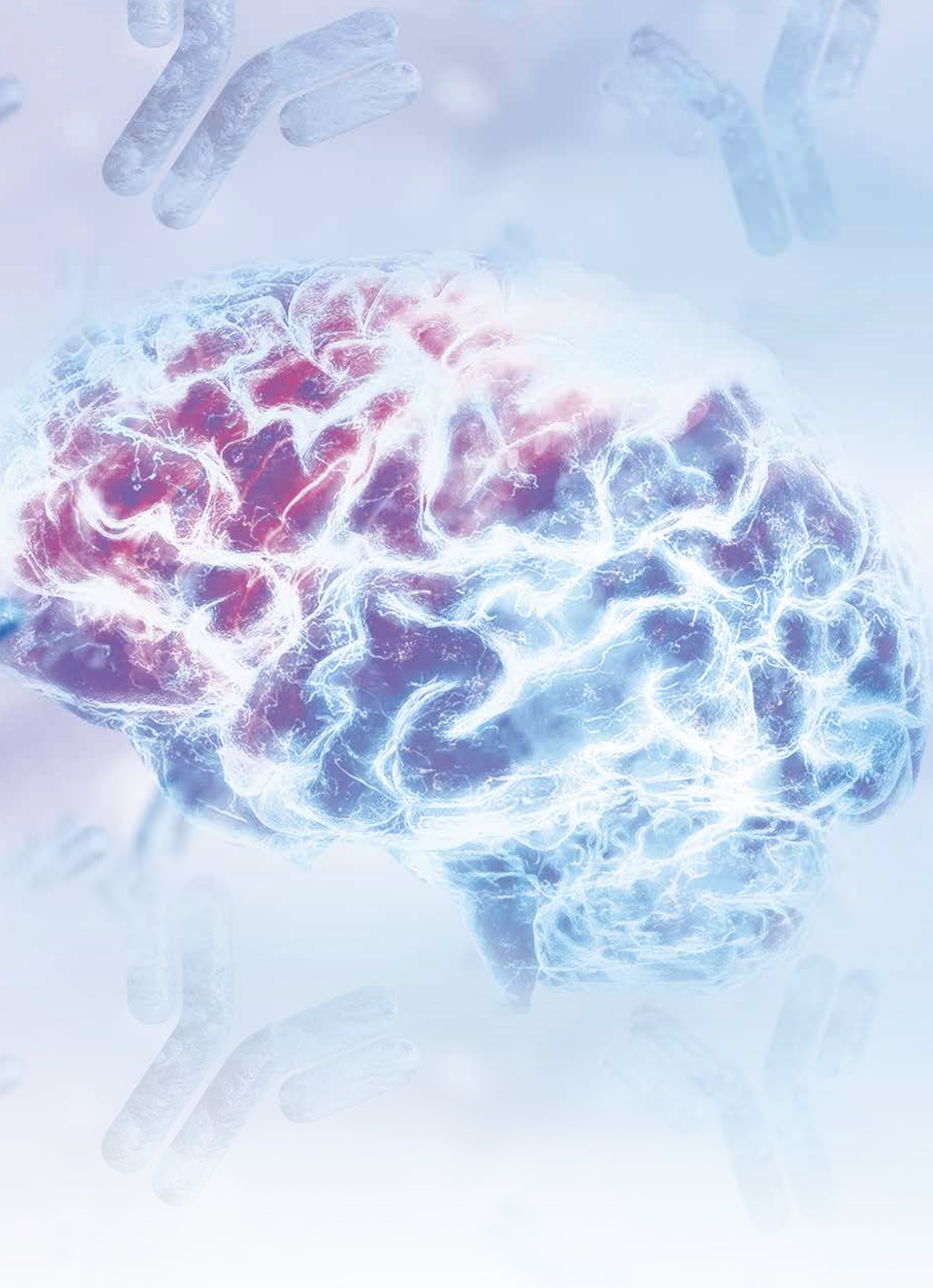
ARTICLES

- MESENCHYMAL STEM CELL-DERIVED EXOSOMES
AND THERAPEUTIC APPROACHES: AN ASPIRING NOMINEE
IN THE RALLY OF AUTOIMMUNE DISEASE TREATMENT
Dimitrios O. Mytilinis, Thanos Vassilopoulos, Maria Savvaki 8
- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
*Ελένη Γεωργιάδου, Μαριάννα Καλαμπούκα, Αρετή Νικολαΐδου,
Ευφροσύνη Κουτσοράκη* 15

E-POSTER PRESENTATIONS OF 8TH HELANI PANHELLENIC CONGRESS 32

CASE PRESENTATIONS OF 8TH HELANI PANHELLENIC CONGRESS 82







Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι, αγαπητοί αναγνώστες

Μετά από καθυστέρηση ικανού χρονικού διαστήματος λόγω τεχνικών δυσκολιών που επέβαλε η πανδημία επανερχόμαστε με την έκδοση του παρόντος τεύχους και ήδη λαμβάνεται μέριμνα για την επαναφορά στην κανονική ροή έκδοσης των επόμενων. Στο παρόν τεύχος, εκτός από δύο πολύ ενδιαφέροντα ανασκοπικά άρθρα δημοσιεύονται και οι περιλήψεις καθώς και παρουσιάσεις ενδιαφερόντων περιστατικών του 8^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. το οποίο έλαβε χώρα στη Θεσσαλονίκη στις 16-19 Δεκεμβρίου 2021.

Τόσο οι εισηγήσεις που έλαβαν χώρα όσο και οι εργασίες που ανακοινώθηκαν στο συνέδριο περιέλαβαν επίκαιρα θέματα που αναδεικνύουν σύγχρονη γνώση στην κλινική, εργαστηριακή και βασική έρευνα στο ευρύτερο πεδίο της *Νευροανοσολογίας* στη Χώρα μας αλλά και Διεθνώς.

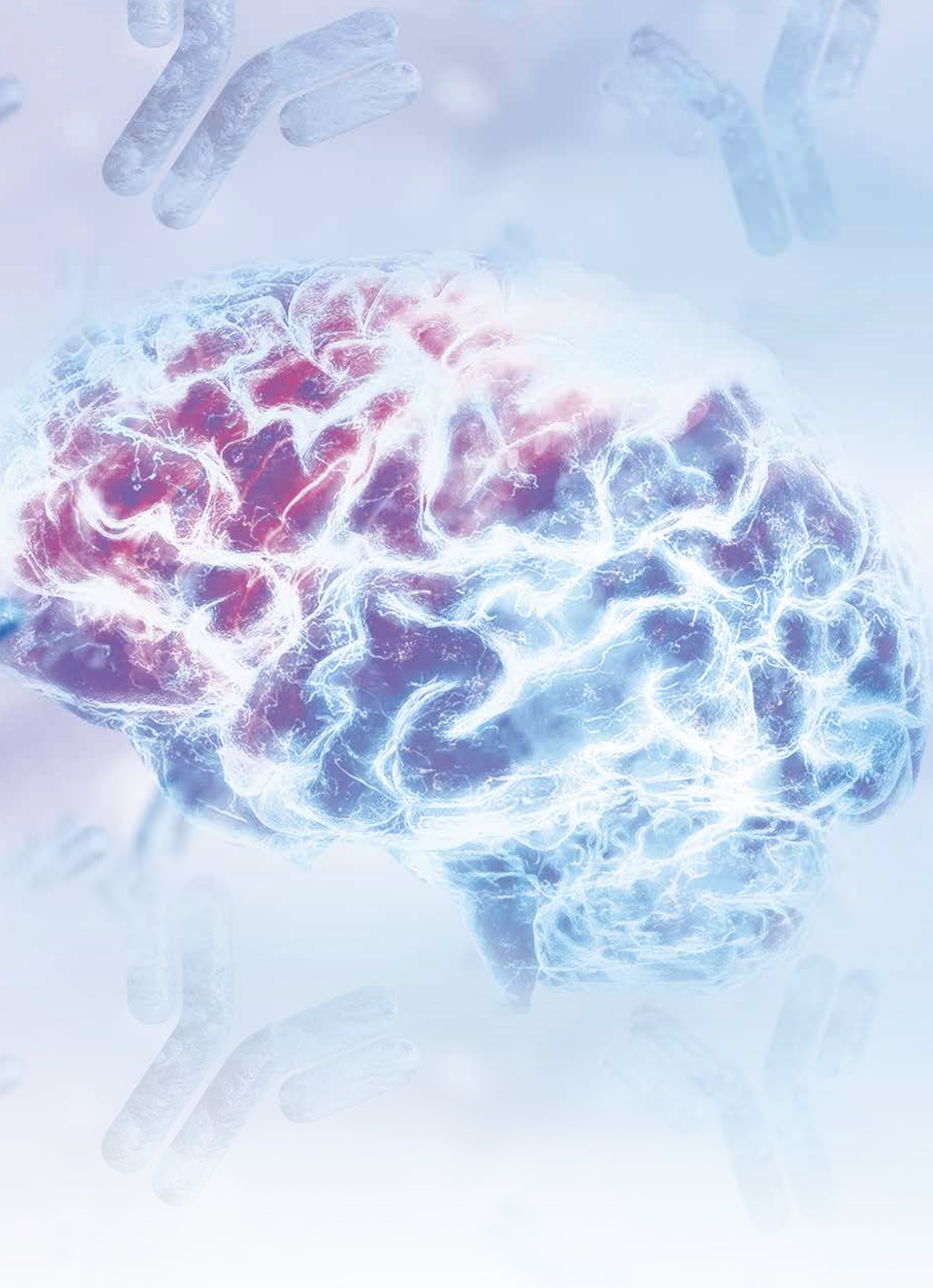
Το Δ.Σ. της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. και η Οργανωτική Επιτροπή του συνεδρίου εκφράζει θερμές ευχαριστίες προς όλους τους ομιλητές και προέδρους των επιμέρους ενότητων του συνεδρίου όπως και όλους τους νέους ερευνητές για τη συμμετοχή τους και την ουσιαστική συμβολή τους στη διαμόρφωση του προγράμματος.

Εκ μέρους της ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Ο Πρόεδρος

*Ιωάννης Ηλιόπουλος
Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.*





δραστηριότητες συνεδρία 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, κλημάκων 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»

ενημερώση



Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Δημήτριος-Ορέστης Μυτιλήνης, Θάνος Βασιλόπουλος, Μαρία Σαββάκη

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Περίληψη

Με την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων στα αυτοάνοσα νοσήματα, τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs) έχουν αποτελέσει ένα σημαντικό σταθμό επιστημονικής έρευνας καθώς έχουν την ικανότητα να εμποδίζουν την φυσική έκβαση αυτών των ασθενειών. Ένας εκ των βασικών μηχανισμών που στηρίζει τις δράσεις τους είναι η απελευθέρωση εξωκυττάρων κυστιδίων, ιδιαίτερα εξωσωμάτων. Τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα αποτελούν υποανοσογόνους νανοφορείς οι οποίοι περιέχουν πληθώρα ανοσορυθμιστικών παραγόντων και όμοια με αλληλ είδη εξωσωμάτων έχουν την ιδιότητα να διαπερνούν φραγμούς όπως ο αιματοεγκεφαλικός (BBB). Πρόσφατα δεδομένα από ζωικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα, ως μια νέα θεραπεία, μπορούν να επάγουν αυτοανοχή, χωρίς τις συνακόλουθες παρενέργειες που εμφανίζουν άλλες αγωγές. Επομένως, οι θεραπευτικές εφαρμογές των MSC-εξαγόμενων εξωσωμάτων αφορούν στη δημιουργία νέων κομβικών θεραπειών στο χώρο των αυτοάνοσων παθήσεων. Στο άρθρο αυτό, θα δείτε μια αδρή περιγραφή των βιολογικών χαρακτηριστικών των MSC-εξαγόμενων εξωσωμάτων όπως και μια ανασκόπηση των πειραματικά επιβεβαιωμένων αποτελεσμάτων σχετικά με τις θεραπευτικές προοπτικές τους στη Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ). Παρουσιάζονται επίσης οι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δράση είτε των εξωσωμάτων είτε επιμέρους συστατικών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, εξωσώματα, νευροφλεγμονή, μικρογλοία, miRNAs

MESENCHYMAL STEM CELL-DERIVED EXOSOMES AND THERAPEUTIC APPROACHES: AN ASPIRING NOMINEE IN THE RALLY OF AUTOIMMUNE DISEASE TREATMENT

Dimitrios O. Mytilinis, Thanos Vassilopoulos, Maria Savvaki

Faculty of Medicine, University of Crete

Abstract

Established evidence demonstrates that Mesenchymal Stem Cells (MSCs) have the potential to affect the natural outcome of several autoimmune diseases. In recent years, findings suggest that via the release of small extracellular vesicles (EVs), namely exosomes, MSCs influence their target cells. MSC-derived exosomes, as their progenitors, contain a variety of inflammation-related factors with immunoregulatory properties. Several studies in animal models have confirmed the capacity of MSC-derived exosome therapy in inducing immune tolerance, ameliorating inflammation and enhancing healing without subsequent complications. Therefore, exosomes stand center stage as a promising therapeutic in the field of autoimmune diseases. In





the present review, the latest data regarding MSC-derived exosomes as well as their implications in Multiple Sclerosis (MS) will be presented. Moreover, possible immunomodulatory mechanisms of these exosomes or their cargo will be discussed.

Key words: mesenchymal stem cells (MSCs), exosomes, neuroinflammation, microglial cells, miRNAs

Εισαγωγή

Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) είναι πολυδύναμα αυτο-ανανεούμενα κύτταρα, ατρακτόμορφης μορφολογίας. Πρώτη φορά απομονώθηκαν από το μυελό των οστών και το σπλήνα ινδικών χοιριδίων, από τους Friedenstein et al το 1970 [1]. Σήμερα, τα MSCs μπορούν να απομονωθούν από το ομφαλικό αίμα, τον ομφάλιο λώρο, μυελό οστών, λιπώδη ιστό, όπως και από πολλούς άλλους ιστούς. Το κοινό χαρακτηριστικό που συνδέει τους παραπάνω ιστούς αποτελεί η παρουσία περικυτάρων στον περιαγγειακό χώρο. Τα περικύτταρα, σε περίπτωση που το αγγείο τραυματισθεί ή παρουσιάσει φλεγμονή, αποκολλώνται από το ενδοθήλιο και διαφοροποιούνται σε MSCs. Σύμφωνα με τον κοινό κυτταρικό τους πρόγονο, τόσο τα περικύτταρα όσο και τα MSCs απαντούν αρνητικά για CD34, CD45, CD56, ενώ κοινώς εκφράζουν CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146. Το στοιχείο που καθορίζει λειτουργικά τα MSCs είναι η ικανότητά τους να εκφράζουν στοιχεία που θα παράσχουν ένα επανορθωτικό και ανοσορρυθμιστικό περιβάλλον. Ακόμη, τα πολυδύναμα αυτά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν και σε κύτταρα συγγενικών κυτταρικών σειρών *in vitro* ή στην επακόλουθη επούλωση πληγών μετά-μεταμοσχευτικά. Εντούτοις, πρόσφατα ευρήματα αναφέρουν πως τα MSCs διαφοροποιούνται ελάχιστα σε κοντινές κυτταρικές σειρές *in vivo* υπό φυσιολογικές συνθήκες [2]. Κατά συνέπεια, σε ένα νέο παράδειγμα, ώστε να αποδώσει καλύτερα τις μετατραυματικές δράσεις των μεσεγχυματικών κυττάρων ως αναγεννητικούς και ανοσοολογικούς ρυθμιστές, ο Arnold Caplan επινόησε μια νέα ερμηνεία για τον όρο MSCs (Mesenchymal stem cells), ως «Ιατροσχετιζόμενα Σηματοδοτικά Κύτταρα (Medical Signaling Cells)». Έπειτα, ένας σημαντικός αριθμός κλινικών δοκιμών έχει αξιοποιήσει την πολυτυπία των MSCs σε κλινικές καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1, η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (RA), η Πολυαρθρική Σκλήρυνση (ΠΣ), η νόσος του Chron, ο Ερυθηματώδης Λύκος, η μεταμόσχευση νεφρού, η νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή και πολλών ειδών καρκίνου.

Σε αντίθεση με άλλα βλαστικά κύτταρα (όπως τα εμβρυϊκά και τα επαγόμενα ολοδύναμα βλαστοκύτταρα), τα MSCs έχουν ένα δυναμικό ανοσορρυθμιστικό προφίλ το οποίο βασίζεται στην ικανότητά τους να

αισθάνονται το τραύμα ή τη φλεγμονή και να ανταποκρίνονται επαρκώς. Για παράδειγμα, τα MSCs εκλύουν τους παράγοντες transforming growth factor beta (TGF-β), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), nitric oxide (NO), soluble HLA-G, και prostaglandin E2 (PGE2) ως απάντηση υψηλών συγκεντρώσεων ιντερφερόνης γ (IFN γ), tumor necrosis factor alpha (TNF-α) και toll like receptor 3 (TLR3) αγωνιστών [3-5]. Αυτή η αντίδραση ενεργοποιεί CD4⁺CD25^{hi}FoxP3⁺ ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα (Tregs) ενώ αναστέλλει τα κύτταρα φυσικούς φονείς και άλλες Τ κυτταρικές αντιδράσεις. Αντίθετα, χαμηλές συγκεντρώσεις φλεγμονωδών παραγόντων και TLR4 αγωνιστών, επάγουν μέσω των MSCs τη μείωση της παραγωγής IDO, NO, PGE2 και αυξάνουν την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών (CXCL9, CXCL10, MIP-1α, MIP-1β, CCL5), υποδεικνύοντας έτσι τη διττή τους δράση εντός του ανοσοποιητικού συστήματος. Ολοένα και περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι αυτοί οι παράγοντες διανέμονται κυρίως μέσω άμεσων εκκρίσεων υδατοδιαλυτών μορίων και απελευθέρωσης εξωκυττάρων κυστιδίων, συγκεκριμένα εξωσωμάτων.

Εξωσώματα

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, τα εξωσώματα αποτελούν ένα εκ των εξωκυττάρων νανοκυστιδίων κυτταρικής προέλευσης (extracellular vesicles, EVs) με διάμετρο 30 ~ 100 nm. Τα εξωσώματα αρχικά ταυτοποιήθηκαν ως «κάδοι απορριμμάτων» καθώς θεωρούνταν ότι χρησίμευαν για την αποβολή περιττών πρωτεϊνών από το κύτταρο. Αργότερα, παρουσιάστηκαν ως μικρά εγκοιλώματα κυτταροπλάσματος που μεταφέρουν βιοδραστικά μόρια, ειδικότερα πρωτεΐνες και μικρά RNAs (όπως microRNAs) με σκοπό την ενδοκυτταρική επικοινωνία. Πρόσφατες έρευνες προτείνουν ότι τα εξωσώματα μεταφέρουν βιοδραστικές ουσίες μεταξύ κυττάρων, και επομένως είναι ικανά να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο σε παθολογικές καταστάσεις όπως η νόσος Alzheimer, οι μεταδοτικές σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες, η νόσος του Parkinson και η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS) ή να αξιοποιηθούν στην διανομή φαρμάκων ως πηλιδόρμες νανοκλίμακας/νανομετρικών διαστάσεων.

Οργανωμένη απελευθέρωση των εξωσωμάτων παρατηρείται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού



Πίνακας 1. Ομοιότητες και διαφορές των EVs (8)

Είδος κυστιδίου	Εξώσωμα	Εκτόσωμα ή Μικροκυτίδιο ή μικροσωματίδιο	Αποπτωτική συλλογή
Συχνότεροι βιοδείκτες	CD9, CD63, CD81, Alix, Tsg101	Απουσία κοινού δείκτη	Annexin V, Phosphatidylserine, Thrombospondin, C3b
Μέγεθος (nm)	30 ~ 100	100 ~ 1000	500~4000
Προέλευση	Ενδοπλάσματικά μικροκυτίδια που προέρχονται από ενδογενή μονοπάτια, και διαπερνούν την πλάσματική μεμβράνη με εξωκυττάρωση	Εκκολλήσεις πλάσματικής μεμβράνης ενεργοποιημένων κυττάρων όπως ουδετερόφιλα, ογκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και πολυμορφοπύρνα	Πλάσματική μεμβράνη αποπτωτικών κυττάρων περιέχοντας κυτταρικά θραύσματα

συστήματος (π.χ. MSCs, λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα) και σε μη ανοσοποιητικά κύτταρα, πιο συγκεκριμένα καρκινικά. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μεταξύ T λεμφοκυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων προκαλεί έντονη έκλυση εξωσωμάτων τα οποία φέρουν TCR/CD3/zeta συμπλέγματα και MHC II-peptide, αντίστοιχα. Έχει δείχθει ότι σε συνθήκες υποξίας και παρουσία λιποπολυσακχαρίτη, τα MSCs ενισχύουν σημαντικά την έκλυση εξωσωμάτων που φέρουν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Έτσι, τα μακροφάγα ποιώνονται στον M2 φαινότυπο, με επουλιωτικό και αντιφλεγμονώδες πορτρέτο δράσης [6-7].

Γενικότερα, τα εξωκυττάρια κυτίδια ασκούν επιρροή στα γειτονικά κύτταρα μέσω δυο διαφορετικών μονοπατιών: 1) συντηξιο-εξαρτώμενα 2) μη συντηξιο-εξαρτώμενα. Ο πρώτος μηχανισμός εμφανίζεται όταν το κυτίδιο προσλαμβάνεται από το κύτταρο δέκτη. Διακρίνονται δύο τύποι συγχώνευσης: α) Άμεση σύντηξη του εξωκυττάρου κυστιδίου με την πλάσματική μεμβράνη του κυττάρου δέκτη μέσω της αλληλεπίδρασης υποδοχέα-προσδέτη β) Σύντηξη βάρους κατά την οποία πραγματοποιείται ενδοκυττάρωση του κυστιδίου από το κύτταρο δέκτη και μετέπειτα σύντηξή του με την μεμβράνη του ενδοσώματος. Κατά τον μη συντηξιο-εξαρτώμενο μηχανισμό, το κυτίδιο και το κύτταρο στόχος αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, όπως στην περίπτωση όπου εξωσώματα τα οποία φέρουν MHC-πεπτίδια προσκολλώνται ειδικά στον υποδοχέα των T κυττάρων (T cell receptor, TCR).

MSC-Εξαγόμενη Εξωσωμική Θεραπεία: Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα

Όπως φανερώνει ο Πίνακας 2, πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα μεταφέρουν ποικιλία κυτταροπλασματικών στοιχείων, σχετικών της βλαστικότητας, της αγγειογένεσης,

καθώς και παράγοντες φλεγμονής. Έγινε χρήση τους για πρώτη φορά το 2010 για ιστική αναγέννηση σε μοντέλο ποντικού με ισχαιμία μυοκαρδίου/βλάβη επαναιμάτωσης [9] ενώ σήμερα συνεχίζουν να αναπτύσσονται εκτενείς έρευνες σχετικές με αυτά. Αυτές περιλαμβάνουν και μελέτες σχετικές με τον νευρικό ιστό. Αξιοσημείωτη είναι η χορήγηση MSC-εξωσωμάτων από τους Cui et al. [10] σε διαγονιδιακούς APP/PS1 ποντικούς (μοντέλο Alzheimer), η οποία ανέδειξε την ικανότητα των εξωσωμάτων να υποστρέφουν την εναπόθεση αμυλοειδούς, να ρυθμίζουν την φλεγμονή, να αποκαθιστούν συναπτικές βλάβες και να αυξάνουν τα επίπεδα Mir-21 με βελτίωση των εκφυλιστικών συμπτωμάτων στη μνήμη, τη μάθηση και τις γνωστικές λειτουργίες. Ακόμη, ο Chen et al. [11] χορηγώντας ομφαλικά MSC-εξωσώματα σε 6-OHDA-διεγερμένους SH-SY5Y νευρώνες σε καλλιέργεια (Παρκινσονικό Μοντέλο *in vitro*) κατέγραψε αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης επάγοντας την αυτοφαγία με θετικά αποτελέσματα για τη νόσο. Τα εξωσώματα παρουσιάζουν αρκετά πλεονεκτήματα όπως η ικανότητα να διαπερνούν φραγμούς (αιματοεγκεφαλικός φραγμός, τριχοειδή) και το μικρό τους μέγεθος που τους επιτρέπει να αποφεύγουν το μεταβολισμό από το δικτυο-ενδοθηλιακό σύστημα. Σε αντίθεση με τη χορήγηση αυτούσιων MSCs, με την αξιοποίηση των εξωσωμάτων τους, παρατηρείται βελτιωμένη διάρκεια ζωής, απουσία υπέρμετρου κυτταρικού πολλαπλασιασμού και εμβολικών φαινομένων. Επιπρόσθετα στα γενικά τους χαρακτηριστικά, τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα είναι φυσιολογικά υπο-ανοσογόνα λόγω της έλλειψής τους σε MHC-II και της χαμηλής έκφρασής τους σε MHC-I, όπως και τα γονικά τους κύτταρα. Έχει δημοσιευθεί ακόμη ότι τα MSCs έχουν τη δυνατότητα να παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες εξωσωμάτων συγκριτικά με άλλες ανθρώπινες κυτταρικές σειρές όπως τα human embryonic kidney (HEK) και human acute monocytic leukemia (THP-1). Επομένως, τα MSCs φαίνεται να





Πίνακας 2. Περιεχόμενα των MSC-Εξαγόμενων Εξωσωμάτων (8)

Περιεχόμενα	Λειτουργία/Επίδραση/Συσχέτιση	Προέλευση
hCAP-18/LL-37	Αντιβακτηριακή	hMSC
SOX2, Nanog, POU5F1A/B	Σχετική με την δυναμικότητα των MSC	hMSC
Transforming Growth Factor β1 (TGF-β1)	Αναστέλλει την λεμφοκυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση	hMSC
Interleukin 6 (IL-6)	IL-10 και επαγωγέας Ενισχυτής αντίδρασης οξείας φάσης	hMSC
Interleukin 10 (IL-10)	Καταστέλλει την T κυτταρική αναπαραγωγή	pMSC
Hepatocyte Growth Factor (HGF)	Εξασθενεί την αντιγονοπαρουσιαστική ισχύ των δενδριτικών κυττάρων και καταστέλλει Τα κυτταρικές απαντήσεις	hMSC
PGE-2	Καταστέλλει την T κυτταρική αναπαραγωγή Καταστέλλει την αναπαραγωγή των κυττάρων φυσικοί φονείς	hMSC
miR-155	Αναλόγως το ερέθισμα, προ ή αντί φλεγμονώδες miRNA	mMSC
miR-146a	Αντί-φλεγμονώδες miRNA	hMSC
miR-181c	Επιδρά μειωτικά στην NF- κ B importin της πυρηνικής μεμβράνης	hMSC
miR-17	Anti NLPR3 φλεγμονοσώματος σηματοδοτικό μονοπάτι Στοχοποιεί την E-selectin	hMSC, mMSC
miR-21	Anti TLR4 σηματοδοτικό μονοπάτι	hMSC
miR-10a	Φλεγμονή ενδοθηλίου και ρυθμιστής κυτταρικής γήρανσης	hMSC
miR-92a	Στοχοποιεί την MKK4 κίνηση στο TLR σηματοδοτικό μονοπάτι στα μακροφάγα	hMSC
miR-99b	Μειορρύθμιση της έκφρασης των IL-1 β , IL-6, και IL-12, στοχοποιώντας τους TNF- α και το 4 ^ο μέλος της TNF- α υπεροικογένειας γονιδίων υποδοχείς.	hMSC

hMSC: MSC ανθρώπου (human), **mMSC:** MSC ποντικού (mouse), **pMSC:** MSC χοίρου (porcine)

αποτελούν μια από τις καλύτερες πηγές για μεγάλες ποσότητες ανοσορυθμιστικών εξωσωμάτων.

Παρά τα θεραπευτικά πλεονεκτήματα των MSC-εξαγόμενων εξωσωμάτων, η ποσοτικοποίηση του πρωτεϊνικού τους προφίλ και σημαντικότερα η ανθεκτικότητα των κρυοσυντηρημένων εξωσωμάτων όπως και η *in vivo* ικνηλάτησή τους εξακολουθούν να είναι επίπονες. Όσον αφορά στα κρυοσυντηρημένα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα, οι Cosenza et al. [12] ανέλυσαν τις λειτουργίες τους σε σύγκριση με νωπά απομονωμένα εξωσώματα και απέδειξαν ότι η συντήρηση αποσταθεροποιεί την ακεραιότητα της μεμβράνης, οδηγώντας σε διαρροή των περιεχομένων της, συσσωμάτωση των κυστιδίων και μείωση της ανοσοκατασταλτικής τους ικανότητας. Τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα εκφράζουν και δείκτες των φυσιολογικών MSCs όπως CD44, CD90, και CD73 και δείκτες εξωσωμικούς, CD9, CD63, και CD81. Οι δείκτες αυτοί χρησιμοποιούνται στην παρακολούθηση της πορείας των εξωσωμάτων κυρίως στην παράδοση

του φαρμάκου. Εναλλακτικά, χρώσεις κυτταρο-εντοπισμού μπορούν επίσης να αξιοποιηθούν στην παρακολούθηση των εξωσωμάτων *in vivo*. Για παράδειγμα, ενδοφλέβια (iv) χορήγηση του Vybrant Cell Tracer DiD- ή DiI-σημασμένων εξωσωμάτων σε μοντέλο ποντικού οξείας νεφρικής βλάβης, χρησιμοποιήθηκαν στην παρακολούθηση της συγκέντρωσης των MSC-εξαγόμενων εξωσωμάτων. Σε αυτή την μελέτη, τα εξωσώματα βρέθηκαν κυρίως στο νεφρό, στο σπλήνα, στο πνεύμονα μιας και είναι όργανα καθαρισμού του σώματος [13]. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη των Tsvion-Visbord et al., αξιοποιήθηκαν EVs σημασμένα με PKH-26 φθοριόχρωμα, τα οποία υπέδειξαν συγκέντρωση MSC-εξωσωμάτων στον προμετωπιαίο λοβό PCP ποντικού (μοντέλο σχιζοφρένειας) με ταυτόχρονη βελτίωση της νοσηρότητας των ποντικών αυτών [14]. Εντούτοις, η χαμηλή ευαισθησία των φθοριοχρωμάτων επιδρά αρνητικά την φαρμακοκινητική ανάλυση των εφαρμογών τους (ιδιαίτερα στη ποσοτικοποίηση του εξωσώματος που συσσωρεύεται σε ένα ιστό στό-





χο). Η ραδιοσύνθεση με ιώδιο-125 και η εκπνεύσιμη βιοφωταύγεια από τη λουσιφεράση παρέχουν μια πρακτικότερη λύση στην απεικόνιση ολόκληρου του σώματος σε ζώα που λαμβάνουν εξωσωμική αγωγή με σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία ανίχνευσης. Επίσης, η σταθερότητα εξωσωμάτων που προέρχονται από B16-BL6 μελανοκύτταρα αξιολογήθηκε στην κυκλοφορία του αίματος με τη χρήση εξωσωμάτων που εκφράζουν την πρωτεΐνη σύντηξης των *Gaussia luciferase* και *Lactadherin*, μια πρωτεΐνη αναφοράς, συνδεδεμένη με μια εξωσωμική τροφική πρωτεΐνη, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν εξωσωμικό χρόνο ημιζωής περί τα 2 λεπτά μετά από ενδοφλέβια ένεση. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι ο σύντομος χρόνος ημιζωής των εξωσωμάτων στο αίμα οφείλεται στην γρήγορη πρόσληψη τους από το ήπαρ και τα μακροφάγα του σπληνός.

MSC-ΕΞΑΓΟΜΕΝΗ ΕΞΩΣΩΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ)

Η αξιοποίηση των MSC-εξαγόμενων εξωσωμάτων στις αυτοάνοσες παθήσεις βρίσκεται σε πρώιμα στάδια. Η πλειοψηφία των μελετών εστιάζει στις ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες των μικρών αυτών κυστιδίων σε ζωικά μοντέλα.

Η ΠΣ συνιστά ένα χρόνιο αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από νευροεντοπισμένη φλεγμονή και απομυελίνωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Πολυάριθμες έρευνες έχουν αναδείξει/καταδείξει την ενεργοποίηση και ανασύνταξη ιδιοπαθολογικών CD4+ και CD8+ T κυττάρων στο ΚΝΣ ως κύριο υπεύθυνο στην παθογένεια της ΠΣ. Οι νοσο-τροποποιητικές θεραπείες (Disease-modifying treatments, DMTs), κυρίως η ιντερφερόνη β (IFN-β), αποτελούν τη συνήθη γραμμή αντιμετώπισης των πασχόντων. Παρά τις θετικές δράσεις τους, οι DMTs αυξάνουν τον κίνδυνο παρενεργειών όπως λεμφοπενία, λεμφαδενοπάθεια, δύσπνοια και λιποατροφία. Επομένως, η ταυτοποίηση και αξιολόγηση εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κρίνεται αναγκαία. Είναι ήδη γνωστό ότι τα MSCs και η λειτουργία τους μεταβάλλεται μετά από χορήγηση DMT σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα μορφή ΠΣ [3]. Πράγματι, τα βλαστοκύτταρα των ασθενών ενδέχεται να έχουν ελλείψεις οι οποίες δεν προλαμβάνουν επαρκώς την έναρξη και την εξέλιξη της ΠΣ. Ωστόσο, τα MSCs δύνανται και να διαφοροποιηθούν σε νευρικά κύτταρα εκλύοντας νευροτροφικές ουσίες, υποδεικνύοντας τις έντονες νευροπροστατευτικές τους δράσεις στην θεραπεία της ΠΣ. Συγκεντρωτικά στοιχεία έχουν αποδείξει ότι τα MSCs μπορούν να ρυθμίσουν τα ιδιοπαθή κύτταρα με παρακρινή τρόπο μέσω της έκκρισης ανασταλτικών κυτταροκινών ή άλλων μορίων [4-5, 15]. Τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα μπορούν ακόμη να επιφέρουν περιφερική ανοχή έναντι ιδιοπα-

θτικών T κυττάρων μέσω της μεταβίβασης μορίων ανεκτικότητας στα τελειοτά. Καθώς τα εξωσώματα είναι λιπόφιλα νανο-κυστίδια, τους επιτρέπεται η διάβαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Επομένως, επώαση των εξωσωμάτων παρουσία νευροτροφικών και επαναμυελινωτικών παραγόντων αυξάνουν τα θεραπευτικά τους οφέλη. Επιπλέον, έκφραση υποδοχέων με τη δυνατότητα αναγνώρισης νευρικών δεικτών από τα MSCs αυξάνουν την αποδοτικότητα των μεταφορικών μέσων. Σε αυτή τη περίπτωση, ο Zhuang et al. [16] χορήγησαν εξωσώματα που φέρουν αντιφλεγμονώδεις ενώσεις όπως κουρκουμίνη σε ποντικούς με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE – ζωικό μοντέλο της ΠΣ) και έδειξαν ότι η κλινική εικόνα του ζώου βελτιώθηκε. Το 2012, οι Mokarizadeh et al. [17] παρουσίασαν ότι τα MSC-εξαγόμενα κυστίδια ασκούν ανοσορρυθμιστική δράση στα μονοκύτταρα κύτταρα της σπλήνας (ΣΜΚ) του EAE ποντικού. Τα μικρά αυτά κυστίδια όχι μόνο ελάττωσαν τον πολυπλασιασμό των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων, αλλά πιθανώς και να επέφεραν σημαντική έκκριση IL-10 από τα ΣΜΚ. Ακόμη, επέδειξαν πως τα MSC-εξαγόμενα κυστίδια περιέχουν PD-L1, galectin-1 και TGF-β, τα οποία συνδράμουν στις ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες τους. Η μελέτη αυτή πρότεινε ότι τα MSC-εξαγόμενα κυστίδια, συμπεριλαμβανομένων και των εξωσωμάτων, έχουν τη δυνατότητα μεταφοράς αντιφλεγμονωδών μορίων σε αυτοδραστικά κύτταρα και επανεκκίνηση της αυτοανοχής. Αργότερα, το 2018, η Mara Gutiérrez-Fernández [18] και η ομάδα της αποκάλυψαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση MSC-εξαγόμενων εξωσωμάτων σε ένα μοντέλο προοδευτικής ΠΣ, στην Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) - επαγόμενη απομυελινωτική νόσο, θέραινε σε αναπηρίες που παρατηρούνταν προ της θεραπείας. Υπέδειξαν επίσης ότι η χορήγηση εξωσωμάτων ενεργοποιεί την επαναμυελίνωση και μειώνει την ατροφία του εγκεφάλου και τη διήθηση φλεγμονωδών CD4+ T κυττάρων στο νωτιαίο μυελό των TMEV-μολυσμένων ποντικών. Πιο πρόσφατα, οι Li et al. [19] απέδειξαν ότι τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα πολώνουν τα μικρογλοιακά κύτταρα κυρίως προς τον M2 φαινότυπο και κατά συνέπεια ανακουφίζουν την κλινική εικόνα των EAE. Αναλυτικότερα σε αυτή την έρευνα, η ισορροπία της αναλογίας M1/M2 στα EAE ζώα μετατοπίστηκε σημαντικά προς τον M2 φαινότυπο και το κυτταροκινικό τους προφίλ (IL-10 και TGF-β), ενώ η συχνότητα και δραστηριότητα των M1 κυττάρων μειώθηκε. Έχει ενδιαφέρον πως για πρώτη φορά, οι Hosseini Shamili et al. [20] έπραξαν βιολογική συναρμογή MSC-εξαγόμενων εξωσωμάτων σε ένα απταμερές που στοχεύει ολιγο-δενδριτικοκυτταρικούς δείκτες. Το φορτωμένο αυτό εξώσωμα προώθησε τον πολυπλασιασμό της ολιγοδενδρογλοιακής κυτταρικής γραμμής (OLN93) *in vitro* και ελάττωσε τόσο τις φλεγμονώδεις δράσεις όσο και τις απομυελινωμένες βλάβες στο ΚΝΣ των





ΕΑΕ ποντικών. Οι μεθοδολογίες αυτές πιθανώς να μας παρέχουν νέες προοπτικές σχετικά με έμμεσες εφαρμογές των MSCs στη θεραπεία της ΠΣ.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ MSC-ΕΚΚΡΙΝΟΜΕΝΩΝ miRNAs ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί τα MSCs χαρακτηρίζονται από νευροπροστατευτικές, ανοσοτροποποιητικές και νευροαναγεννητικές ιδιότητες, που υποστηρίζουν τη θεραπευτική τους δυνατότητα για φλεγμονώδεις/νευροεκφυλιστικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ΠΣ. Τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα, όπως προαναφέρθηκε φέρουν πρωτεΐνες, mRNAs και microRNAs (miRNAs), τα οποία, αφού μεταφερθούν, τροποποιούν τη λειτουργία των κυττάρων-στόχων.

Σε μία πρόσφατη μελέτη [21] προτείνεται ότι τα MSC-εξαγόμενα εξωσώματα, μέσω των μεταφερόμενων miRNAs, καταστέλλουν τον προφλεγμονώδη φαινότυπο ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων και μειώνουν τη νευροφλεγμονή όταν χορηγούνται *in vivo* σε ΕΑΕ ποντίκια. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές εντόπισαν εννέα miRNAs μέσω ανάλυσης μικροσυστοιχιών τα οποία εμφανίζονται απορρυθμισμένα σε MSCs που έχουν προηγουμένως εκτεθεί σε IFN-γ (IFNγ-primed MSCs / ισχυροποιώντας τις ανοσοκατασταλτικές τους δράσεις), συγκριτικά με τα αντίστοιχα unprimed MSCs. Όπως είναι κατανοητό, αυτά τα απορρυθμισμένα μόρια έθεσαν την υποψία ότι είναι ίσως τα υπεύθυνα για την προ-αναφέρουσα επίδραση των MSCs σε φαινότυπο μικρογλοιακών κυττάρων. Επιπλέον, οι ερευνητές εντόπισαν ότι τα εξωσώματα των primed MSCs έχουν αυξημένη κατασταλτική επίδραση στα γονίδια που σχετίζονται με τον προφλεγμονώδη φαινότυπο των μικρογλοιακών κυττάρων, συγκριτικά με τα εξωσώματα των unprimed MSCs. Δύο συγκεκριμένα miRNAs (miR-467f και miR-466q) παρουσίασαν αντιφλεγμονώδη δράση σε μικρογλοιακά κύτταρα από πειραματικά ζωικά μοντέλα για την ALS, η οποία όπως φάνηκε διαμεσολαβείται από μόρια που ανήκουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι του p38 MAPK. Τέλος, φάνηκε πως η *in vivo* χορήγηση των εκκρινόμενων εξωσωμάτων από primed MSCs οδηγεί σε μειωμένη έκφραση των δεικτών νευροφλεγμονής στο νωτιαίο μυελό ποντικών που έχουν προσβληθεί από ΕΑΕ, χωρίς να επηρεάζουν την πρόοδο της νόσου.

Συνολικά, τα δεδομένα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι τα εξωσώματα που προέρχονται από MSC θα μπορούσαν να επηρεάσουν πιθανώς τη νευροφλεγμονή μέσω συγκεκριμένων ανοσοτροποποιητικών miRNA που δρουν στη μικρογλοία. Τα δεδομένα που αναφέρθηκαν καθιστούν τη χρήση των MSC-εξαγόμενων εξωσωμάτων ή των miRNAs που φέρουν, ιδανικούς υποψήφιους για την ανάπτυξη μίας νέας θεραπευτικής προσέγγισης στην αντιμετώπιση αυτοάνοσων ασθενειών στον άνθρωπο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet* 1970;3:393-403.
- [1] Guimarães-Camboa N, Cattaneo P, Sun Y, Moore-Morris T, Gu Y, Dalton ND, Rockenstein E, Masliah E, Peterson KL, Stallcup WB, Chen J, Evans SM. Pericytes of multiple organs do not behave as mesenchymal stem cells in vivo. *Cell Stem Cell* 2017;20:345-359.e5.
- [1] Emamnejad R, Sahraian M, Shakiba Y, Salehi Z, Masoomi A, Imani D, Najafi F, Laribi B, Shirzad H, Izad M. Circulating mesenchymal stem cells, stromal derived factor (SDF)-1 and IP-10 levels increased in clinically active multiple sclerosis patients but not in clinically stable patients treated with beta interferon. *Mult Scler Relat Disord* 2019;35:233-238.
- [1] Herrero C, Pérez-Simón JA. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:425-430.
- [1] Nasri F, Mohtasebi MS, Hashemi E, Zarrabi M, Gholijani N, Sarvestani EK. Therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cells-derived neural progenitors in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int J Stem Cells* 2018;11:68-77.
- [1] Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, Ulivi V, Principi E, Pascucci L, Becherini P, Bosco MC, Varesio L, Franzin C, Pozzobon M, Cancedda R, Tasso R. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: endorsement of macrophage polarization. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1018-1028.
- [1] Ti D, Hao H, Tong C, Liu J, Dong L, Zheng J, Zhao Y, Liu H, Fu X, Han W. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b. *J Transl Med* 2015;13:308.
- [1] Baharloo H, Azimi M, Salehi Z, Izad M. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Promising Therapeutic Ace Card to Address Autoimmune Diseases. *Int J Stem Cells*. 2020 Mar 30;13(1):13-23. doi: 10.15283/ijsc19108. PMID: 31887849; PMCID: PMC7119210.
- [1] Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NS, Choo A, Chen TS, Salto-Tellez M, Timmers L, Lee CN, El Oakley RM, Pasterkamp G, de Kleijn DP, Lim SK. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* 2010;4:214-222.
- [1] Cui GH, Wu J, Mou FF, Xie WH, Wang FB, Wang QL, Fang J, Xu YW, Dong YR, Liu JR, Guo HD.





- Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice. *FASEB J.* 2018 Feb;32(2):654-668.
- [1] Chen, HX., Liang, FC., Gu, P. *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells repair a Parkinson's disease model by inducing autophagy. *Cell Death Dis* 11, 288 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2473-5>.
- [1] Cosenza S, Toupet K, Maumus M, Luz-Crawford P, Blanc-Brude O, Jorgensen C, Noël D. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis. *Theranostics* 2018;8:1399-1410.
- [1] Grange C, Tapparo M, Bruno S, Chatterjee D, Quesenberry PJ, Tetta C, Camussi G. Biodistribution of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in a model of acute kidney injury monitored by optical imaging. *Int J Mol Med* 2014;33:1055-1063.
- [1] Tsivion-Visbord, H., Perets, N., Sofer, T. *et al.* Mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles improve behavioral and biochemical deficits in a phencyclidine model of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 10, 305 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00988-y>.
- [1] Marti LC, Ribeiro AA, Hamerschlag N. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells. *Einstein (Sao Paulo)* 2011;9:224-228.
- [1] Zhuang X, Xiang X, Grizzle W, Sun D, Zhang S, Axtell RC, Ju S, Mu J, Zhang L, Steinman L, Miller D, Zhang HG. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain. *Mol Ther* 2011;19:1769-1779.
- [1] Mokarizadeh A, Delirez N, Morshedi A, Mo-sayebi G, Farshid AA, Mardani K. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: potent organelles for induction of tolerogenic signaling. *Immunol Lett* 2012 ;147(1-2):47-54.
- [1] Laso-García F, Ramos-Cejudo J, Carrillo-Salinas FJ, Otero-Ortega L, Feliú A, Gómez-de Frutos M, Mecha M, Díez-Tejedor E, Guaza C, Gutiérrez-Fernández M. Therapeutic potential of extracellular vesicles derived from human mesenchymal stem cells in a model of progressive multiple sclerosis. *PLoS One* 2018;13:e0202590.
- [1] Li Z, Liu F, He X, Yang X, Shan F, Feng J. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate inflammation and demyelination of the central nervous system in EAE rats by regulating the polarization of microglia. *Int Immunopharmacol* 2019;67:268-280.
- [2] Hosseini Shamili F, Alibolandi M, Rafatpanah H, Abnous K, Mahmoudi M, Kalantari M, Taghdisi SM, Ramezani M. Immunomodulatory properties of MSC-derived exosomes armed with high affinity aptamer toward myelin as a platform for reducing multiple sclerosis clinical score. *J Control Release* 2019;299:149-164.
- [2] Giunti D, Marini C, Parodi B, Usai C, Milanese M, Bonanno G, Kerlero de Rosbo N, Uccelli A. Role of miRNAs shuttled by mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles in modulating neuroinflammation. *Sci Rep.* 2021 Jan 18;11(1):1740. doi: 10.1038/s41598-021-81039-4. PMID: 33462263; PMCID: PMC7814007.





ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ελένη Γεωργιάδου¹, Μαριάννα Καλαμπούκα¹, Αρετή Νικολαΐδου¹, Ευφροσύνη Κουτσουράκη²

¹ Φοιτήτριες Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

² Α' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία χρόνια προοδευτική απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) η οποία όμως επηρεάζει και το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ). Οι εκδηλώσεις στο ΑΝΣ περιλαμβάνουν διαταραχές ουρολογικές, σεξουαλικές, γαστρεντερικές, καρδιαγγειακές, θερμορυθμιστικές καθώς και επίταση της κόπωσης. Οι διαταραχές αυτές είναι συχνές αλλά πολλές φορές υποαξιολογούνται λόγω της μη ειδικότητας των συμπτωμάτων που προκαλούν καθώς και λόγω της περιορισμένης εκτίμησης του ΑΝΣ στην συνήθη κλινική πράξη. Φαίνεται μάλιστα ότι σχετίζονται με εντοπισμένες βλάβες στο ΚΝΣ. Παρ' όλα αυτά οι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλούνται αυτές οι διαταραχές στην ΠΣ δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, εμποδίζοντας έτσι την αιτιολογική θεραπεία. Η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη εξατομικευμένων θεραπευτικών σχημάτων με πολλαπλές προσεγγίσεις φαίνεται να φέρνει τα καλύτερα αποτελέσματα στην διαχείριση της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ στην ΠΣ.

Λέξεις κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, δυσαυτονμία, διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Eleni Georgiadou¹, Marianna Kalampouka¹, Areti Nikolaidou¹, Effrosyni Koutsouraki²

¹ Medical students, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

² 1st Department of Neurology, AHEPA University General Hospital of Thessaloniki

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive demyelinating disease of the central nervous system (CNS) which affects the autonomic nervous system (ANS) as well. Autonomic manifestations include urological, sexual, gastrointestinal, cardiovascular, thermoregulatory disorders as well as increased fatigue. These disorders are common in MS although are often underestimated due to the non-specificity of the symptoms they cause as well as due to the limited evaluation of the ANS in the clinical neurological practice. The Autonomic disorders in MS seem to be associated with localized lesions in the CNS although the exact causative mechanisms have not been fully understood thus preventing etiological treatment. Early diagnosis and initiation of individualized treatment regimens with multiple approaches seem to bring the best results in the management of the autonomic dysfunction in MS.

Key words: multiple sclerosis; dysautonomia; disorders of the autonomic nervous system





1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος που οδηγεί σε διάχυτες βλάβες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) [1] με αποτέλεσμα τόσο κινητικές όσο και διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Παγκοσμίως περισσότεροι από 2,8 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΠΣ και στη χώρα μας περισσότεροι από 21.000. Από αυτούς το 45-85% παρουσιάζει δυσλειτουργίες του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) και συγκεκριμένα ουρολογικές, σεξουαλικές, γαστρεντερικές, καρδιαγγειακές και θερμορρυθμιστικές [2]. Μια ανάλυση της Επιτροπής Έρευνας της Βόρειας Αμερικής για την πολλαπλή σκλήρυνση ($n = 9702$) ανέφερε ότι το 65% των ασθενών με ΠΣ παρουσίαζαν τουλάχιστον ένα σύμπτωμα μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας του ουροποιητικού συστήματος [1, 3]. Για τους άνδρες με ΠΣ, τα ποσοστά σεξουαλικών διαταραχών κυμαίνονται από 50% έως 84% [1, 4, 5], ενώ το 34% έως 85% των γυναικών ασθενών πάσχουν από σεξουαλική δυσλειτουργία [1, 4, 6]. Όσον αφορά τις γαστρεντερικές δυσλειτουργίες, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 45% έως 68% [2, 7]. Οι καρδιαγγειακές διαταραχές αναφέρεται ότι επηρεάζουν περίπου το 8-50% των ασθενών με ΠΣ, ενώ η δυσλειτουργία της θερμορρύθμισης δεν αναφέρεται συχνά. Ωστόσο η ευαισθησία στη θερμότητα εμφανίζεται στο 60-90% των περιπτώσεων και ορισμένοι ασθενείς παραπονιούνται για ευαισθησία στο κρύο, σε ποσοστό 15% [2, 8].

Το σύνολο των διαταραχών του ΑΝΣ (δυσαυτονομία) στη πολλαπλή σκλήρυνση έχει άμεση συσχέτιση με εντοπισμένες βλάβες στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Πιο συγκεκριμένα, το αντανakλαστικό της ούρησης, που ελέγχεται σχεδόν πλήρως από το ΑΝΣ, είναι ένα νωτιαίο αντανakλαστικό. Μπορεί να αναστέλλεται ή να ενισχύεται από εγκεφαλικά κέντρα, τα οποία εξασκούν τον τελικό έλεγχο της ούρησης. Στα κέντρα αυτά συμπεριλαμβάνονται ισχυρά ευοδωτικά και ανασταλτικά κέντρα στο εγκεφαλικό στέλεχος, κυρίως στη γέφυρα, και διάφορα κέντρα στον εγκεφαλικό φλοιό που κατά το πλείστον είναι ανασταλτικά, αλλά μπορεί να γίνουν και διεγερτικά [9].

Οι σεξουαλικές διαταραχές σχετίζονται κυρίως με βλάβες στο νωτιαίο μυελό και συγκεκριμένα στην θωρακοσφυϊκή και στην οσφυοϊερή μοίρα, προκαλώντας στυτική δυσλειτουργία [1, 10, 11] και ανώμαλη εκσπερμάτιση αντίστοιχα [1, 12]. Η απομυελίνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος, π.χ. οι βλάβες στη γέφυρα, μπορεί να προκαλέσουν στυτικές διαταραχές στους άνδρες με ΠΣ. Η στυτική δυσλειτουργία και η μειωμένη libido έχει επίσης συσχετιστεί γραμμικά με μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού και μειωμένη

λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς [1, 13]. Στις γυναίκες, βλάβες στο στέλεχος του εγκεφάλου, στην πυραμιδική οδό καθώς και η ατροφία της γέφυρας έδειξαν συσχετίσεις με σεξουαλικές διαταραχές [1, 12, 14, 15].

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στις γαστρεντερικές δυσλειτουργίες περιλαμβάνουν κυρίως διαταραχές της πυραμιδικής οδού, ενώ άλλοι παράγοντες όπως η πάρεση των κοιλιακών μυών και οι υπερτονικοί πνευμικοί μύες αναφέρονται επίσης στη βιβλιογραφία, μέσω ενός μηχανισμού παράδοξων συσπάσεων του Γαστρεντερικού Συστήματος (ΓΕΣ) με ταυτόχρονες αισθητηριακές διαταραχές του. Επίσης βλάβες στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού αποτελούν σημαντικό αίτιο των γαστρεντερικών διαταραχών [2, 16]. Βλάβες του εγκεφαλικού στέλεχους και συγκεκριμένα του πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου, οδηγούν σε επιβραδυνόμενη κινητικότητα του άνω ΓΕΣ μέχρι την αριστερή κοιλική καμψη [17].

Η θεμελιώδης αιτία της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας στην ΠΣ δεν είναι σαφώς κατανοητή, αλλά πιστεύεται ότι σχετίζεται με βλάβες κυρίως στο εγκεφαλικό στέλεχος (μεσεγκέφαλο), στις μεταιχμιακές δομές, στη νήσο του Reil και στον βρεγματικό λοβό [2, 7, 18]. Η συνολική έκταση της βλάβης του μεσεγκεφάλου και του βρεγματικού λοβού (σε μικρότερο βαθμό) έδειξαν συσχέτιση με τις διαταραχές του ΑΝΣ που ελέγχουν τις καρδιαγγειακές λειτουργίες [1, 19]. Οι βλάβες αυτές όμως δεν μπορούν να θεωρηθούν αποκλειστικά υπεύθυνες για τις καρδιαγγειακές διαταραχές στην ΠΣ και έτσι λαμβάνονται υπόψη, ως πιθανές αιτίες, και οι κατεχολαμίνες που απελευθερώνονται λόγω των φλεγμονωδών βλαβών στον εγκεφαλο και το νωτιαίο μυελό, καθώς και η απορρύθμιση του ΑΝΣ [2].

Η νευροφλεγμονή σε περιοχές όπως ο αμυγδαλοειδής πυρήνας ο υποθάλαμος, η έλικα του προσαγωγίου, η νήσος του Reil και ο κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός σχετίζεται με την εύκολη κόπωση που αναφέρονται οι ασθενείς με ΠΣ [2, 20].

Οι νευρικές ώσεις που προέρχονται από την περιοχή του πρόσθιου υποθαλάμου προκαλούν την επιδρωση και μεταφέρονται με τις οδούς του αυτόνομου νευρικού συστήματος προς τον νωτιαίο μυελό και από εκεί με τα συμπαθητικά νεύρα προς το δέρμα όλου του σώματος [21]. Στην προοπτική περιοχή του πρόσθιου υποθαλάμου εντοπίζονται κυρίως οι θερμοευαίσθητοι νευρώνες καθώς και 1/3 των ψυχροευαίσθητων. Οι νευρώνες αυτοί φαίνεται ότι λειτουργούν ως ανιχνευτές θερμοκρασίας για τη ρύθμιση της σε όλα τα μέρη του σώματος [22].

2. ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΣ

Η πιο συχνή δυσλειτουργία του ΑΝΣ είναι η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης [2] αποτελώντας την πρώτη εκδήλωση της νόσου στο 5-9% [17, 23, 24] και φτάνοντας σε ποσοστό 80-90% σε μεταγενέστερα





στάδια [17, 25, 26, 27, 28]. Οι ασθενείς με διαταραχή του κατώτερου ουροποιοτικού συστήματος μπορεί να παρουσιάζουν συμπτώματα όπως έπειξη για ούρηση (επιτακτική ούρηση), συχνουρία, νυκτουρία, ακράτεια ούρων, αργή ροή, διαλείπουσα ροή, ατελή κένωση της κύστης (επίσχεση ούρων) ή συνδυασμό αυτών με την πολυουρία, συχνά και σαν πρώτο σύμπτωμα της νόσου [1, 29]. Η νυκτουρία συχνά υποβαθμίζεται από τους ασθενείς [17] ενώ αντιθέτως συμπτώματα μεταγενέστερων σταδίων της ΠΣ, όπως η ακράτεια ούρων, αναφέρονται συχνότερα. Η δυσουρία είναι ένα σπάνιο ουρολογικό πρώτο σύμπτωμα της νόσου. Γενικά αναφέρεται αμέσως και θα πρέπει να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί χωρίς καθυστέρηση, ώστε να αποφευχθούν οξείες επιπλοκές καθώς και αλλοιώσεις του εξωστήρα μυ και των νεφρών. Σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου, υπάρχουν κλινικές ενδείξεις τόσο δυσκολίας στην ούρηση όσο και ανεπαρκούς αποθήκευσης. Η συχνουρία και η ακράτεια οδηγούν κυρίως σε κοινωνικούς περιορισμούς, ενώ ατελής κένωση της ουροδόχου κύστης προκαλεί συνήθως λοιμώξεις του ουροποιοτικού συστήματος [17]. Αντίθετα οι βλάβες του ανώτερου ουροποιοτικού συστήματος είναι σημαντικά λιγότερο συχνές σε γυναίκες ασθενείς με ΠΣ [17, 30], αλλά δεν παύουν να αποτελούν πιθανή επιπλοκή στην εξέλιξη της νόσου [17, 31].

Οι κύριοι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για τις εκδηλώσεις από το ουροποιοτικό σύστημα είναι η υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός και η δυσσυνέργεια εξωστήρα-σφιγκτήρα (DSD) [2]. Η υπερδραστηριότητα του εξωστήρα είναι πολύ πιο σπάνια και συνήθως δευτερογενής [17, 32]. Πιο συγκεκριμένα, μέσω μιας ουροδυναμικής αξιολόγησης ασθενών με ΠΣ αποδείχθηκε ότι τα συμπτώματα που αφορούν την αποθήκευση των ούρων οφείλονται στην υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός, ενώ εκείνα που αφορούν τη διαταραχή της κένωσης οφείλονται σε υποδραστηριότητα αυτού [1]. Επιπλέον, στην επίταση των συμπτωμάτων συμβάλλει και η σπαστικότητα των γραμμωτών μυών, που οφείλονται σε βλάβες της πυραμιδικής οδού [17, 32]. Ο υποκείμενος μηχανισμός του DSD αναφέρεται σε ακούσιες συσπάσεις του εξωστήρα έναντι του κλειστού εσωτερικού και/ή εξωτερικού σφιγκτήρα με αποτέλεσμα αυξημένου υπολειπόμενου όγκου μετά την κένωση (PVR) και κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση [1, 33, 34]. Εάν ο ασθενής αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να προκληθούν περαιτέρω επιπλοκές και μη αναστρέψιμες βλάβες στο ανώτερο και κατώτερο ουροποιοτικό σύστημα, όπως οι λίθοι της ουροδόχου κύστης, η υδρονέφρωση, οι λοιμώξεις του ουροποιοτικού συστήματος (UTI) και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [1, 35, 36].

Η θεραπεία έχει δύο στόχους, ο ένας είναι η αναστολή της κένωσης της κύστης και ο δεύτερος η χαλάρωση του σφιγκτήρα. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι οι αντιχολινεργικοί, οι χολινεργικοί και οι άλφα-αδρενεργικοί αναστολείς

ανάλογα με την κάθε περίπτωση. Για την αναστολή της υπερδραστηριότητας του εξωστήρα, χρησιμοποιούνται παρασυμπαθητικά κατασταλτικά φάρμακα. Η οξυβουτινίνη είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη, ενώ μερικές φορές χρήσιμη είναι η τοπική ένεση αλλαντικής τοξίνης. Επίσης, για την ήπια επιτακτική ούρηση τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση [2, 37]. Παρά τη φαρμακευτική αγωγή, ο σχηματισμός υπολειμματικού όγκου ούρων και η ακράτεια δεν μπορούν πάντα να αποφευχθούν, επομένως μερικές φορές μπορεί να χρειαστεί διαλείπων αυτοκαθετηριασμός, ενώ ο μόνιμος καθετήρας είναι η δεύτερη επιλογή [2, 38, 39]. Επικουρικά με την φαρμακευτική θεραπεία συνιστάται και η μυϊκή προπόνηση του πυελικού εδάφους. Με την ηλικία, μπορεί να προστεθούν και άλλες αιτίες δυσλειτουργίας του ουροποιοτικού [2, 40].

3. ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΣ

Οι σεξουαλικές διαταραχές (ΣΔ) σε άτομα με ΠΣ έχουν πολυπαραγοντική αιτιολογία και αφορούν τόσο άνδρες όσο και γυναίκες. Όσον αφορά τους άνδρες, τα πιο κοινά συμπτώματα φαίνεται να είναι οι διαταραχές της στυτικής λειτουργίας σε ποσοστό 20-70% και στην εκσπερμάτιση σε ποσοστό 13-53% [1, 4, 5, 41]. Η εκσπερμάτιση μπορεί να είναι πρόωρη, καθυστερημένη, παλινδρομή ή εντελώς απύσχη [2, 7]. Αντίστοιχα, οι γυναίκες εμφανίζουν αυξημένη ξηρότητα κόλπου και δυσπαρεύνια. Και τα δύο φύλα είναι πιθανό να έχουν ανοργασμία και μειωμένη λίμπιντο. Τα συμπτώματα αυτά είναι εκδήλωση οργανικών και ψυχολογικών παραγόντων. Όσον αφορά τους οργανικούς παράγοντες, φαίνεται πως η απομυελίνωση στο ΚΝΣ είναι υπεύθυνη για τις παραισθησίες στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, τη μειωμένη λίμπιντο και την ανοργασμία [1, 6, 42], ενώ πολύ συχνά στους άνδρες με ΠΣ διαταραχές της ουροδόχου κύστης σχετίζονται με ΣΔ [2, 7, 16]. Διαταραχές στο παρασυμπαθητικό σύστημα οδηγούν σε προβλήματα στύσης ενώ διαταραχές στο συμπαθητικό σύστημα έχουν ως αποτέλεσμα προβλήματα στην εκσπερμάτιση [2, 7]. Οι ΣΔ έχουν επίσης συσχετιστεί με ανισορροπία στις ορμόνες του φύλου όπως η τεστοστερόνη, προλακτίνη (PRL), ωχρινοτρόπος (LH) και θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH). Και στα δύο φύλα σημαντικό ρόλο στις διαταραχές αυτές παίζει το στρες και η κατάθλιψη που προκύπτει από την εικόνα που αποκτά ένας ασθενής με ΠΣ για τον εαυτό του καθώς η νόσος εξελίσσεται όπως και από το βαθμό αναπηρίας και το εκπαιδευτικό και κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο του κάθε ασθενούς [1].

Λόγω της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας των ΣΔ, η αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει πολλές προσεγγίσεις. Φάρμακο εκλογής για τις διαταραχές στύσης αποτελούν οι από του στόματος αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i) [1, 43]. Ικανοποιητικά αποτελέσματα έχει τόσο η σιληδεναφίλη όσο





και η ταδαλαφίλη, η οποία έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και δράση που δεν επηρεάζεται από λιπαρά γεύματα [1, 11, 44]. Οι PDE5i φαίνεται να είναι περισσότερο ικανοποιητικοί σε ασθενείς με αλλοιώσεις του ανώτερου κινητικού νευρώνα [1, 43]. Η δεύτερης γραμμής αντιμετώπιση περιλαμβάνει ενδοκοιλιακές ενέσεις προσταγλανδίνης E1. Αυτές μπορεί να είναι αποτελεσματικές για άνδρες με αλλοιώσεις του κατώτερου κινητικού νευρώνα που δεν έχουν καθόλου αυτόματες στύσεις [1, 45, 46]. Άλλη επιλογή είναι οι αγωνιστές υποδοχέων ντοπαμίνης. Επιπλέον, πιο επεμβατικές εναλλακτικές είναι οι συσκευές συστολής κενού και οι πεικές προθέσεις [1, 47, 48]. Όσον αφορά τις διαταραχές στην εκσπερμάτιση, έχει βρεθεί πως θεραπεία με από του στόματος μιδοδρίνη την καθιστά φυσιολογική [1, 49]. Η διέγερση του πέους με συσκευή δονήσεων είναι κι αυτή αποτελεσματική [1, 50].

Σχετικά με τις γυναίκες ασθενείς με ΠΣ, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την αντιμετώπιση των ΣΔ [1, 47, 51, 52]. Έχει αναφερθεί ότι PDE5i έχουν βελτιώσει τη λίπανση του κόλπου και την ικανότητα για οργασμό (όταν συνδυαστούν με αντικαταθλιπτικά) [1, 53, 54]. Η κλειτοριδική ευαισθησία και η δυσπαρέυνια αντιμετωπίζονται με χαμηλές δόσεις τοπικών οιστρογόνων. Οιστρογόνα μαζί με μεθυλτεστοστερόνη αυξάνουν την σεξουαλική επιθυμία και την κοιλιακή λίπανση [1, 47]. Επίσης, πρόσφατη έρευνα υποδεικνύει την εξάσκηση των μυών του πυελικού εδάφους με ή χωρίς ενδοκοιλιακή νευρομυική ηλεκτροδιέγερση ως τρόπο βελτίωσης της σεξουαλικής ζωής των γυναικών αυτών [1, 55].

Η δευτερογενής αντιμετώπιση των ΣΔ σε άτομα με ΠΣ περιλαμβάνει τη συμβουλευτική από ειδικούς σχετικά με τις ώρες της ημέρας και τις στάσεις αυτές που θα επιφέρουν περισσότερη ευχαρίστηση και λιγότερη δυσφορία, κόπωση και σπαστικότητα της ουροδόχου κύστης [1, 56, 57, 12]. Σημαντική είναι και η αντιμετώπιση των διαταραχών διάθεσης σε άτομα με ΠΣ που έχουν ΣΔ. Φυσικά, η ταυτόχρονη ψυχοθεραπεία και συμβουλευτική του ζευγαριού από ειδικούς μπορεί να βελτιώσει αισθητά τη σεξουαλική ζωή των ασθενών και των συντρόφων τους [1].

4. ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΣ

Οι διαταραχές του εντέρου στους ασθενείς με ΠΣ είναι επίσης ένα μείζον πρόβλημα, καθώς είναι υπεύθυνες για κακή ποιότητα ζωής και αφορούν τόσο το άνω όσο και το κάτω γαστρεντερικό σύστημα [2, 58]. Οι διαταραχές του γαστρεντερικού επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με ένα σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο και μπορεί να αποτελούν πηγή σοβαρών ψυχοκοινωνικών αναπηριών, περιορίζοντας έτσι την ικανότητα εργασίας ή συμμετοχής σε κοινωνικές αλληλεπιδράσεις [59]. Η αιτιολογία των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού είναι πολυπαραγοντική και

επιπρόσθετα η έλλειψη κινητικότητας καθώς και η πολυφαρμακία μπορεί να παίξουν αρνητικό ρόλο [1, 60]. Η διάρροια και η δυσκοιλιότητα (η τελευταία ταλαιπωρεί το 37-68% [61, 62] των ασθενών με ΠΣ συνήθως με αναπηρία) είναι ως επί το πλείστον τα κύρια συμπτώματα, ενώ η διαταραχή του ΑΝΣ δεν μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για την ακράτεια κοπράνων που παρατηρείται στο 15-51% των ασθενών [1, 61, 63] αλλά σχετίζεται κυρίως με τις διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος και πιθανές βλάβες του πυελικού νεύρου στις γυναίκες κατά τον τοκετό [1, 60]. Μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς που διαμαρτύρονται για δυσκοιλιότητα έχουν επίσης καθυστερημένο χρόνο γαστρικής κένωσης, έλλειψη αύξησης της κινητικότητας του παχέος εντέρου μετά το φαγητό και δεν είναι ασυνήθιστο για αυτούς να εμφανίσουν συμπτώματα του άνω γαστρεντερικού όπως ναυτία, έμετο, δυσφαγία (21%) και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση [2, 1, 61]. Ακόμα αναφέρονται δυσπεία, πρώιμος κορεσμός, μεταγευματική πληρότητα, μετωρισμός, ερυγές, και κοιλιακός πόνος ενώ έχει αναφερθεί και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου [1]. Ομοίως με τις διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος με τις οποίες συνήθως συνυπάρχουν και συσχετίζονται θετικά, οι διαταραχές του γαστρεντερικού είναι συχνές στον προοδευτικό τύπο της ΠΣ [1, 64, 65, 66, 67].

Η θεραπεία για τις γαστρεντερικές διαταραχές είναι κυρίως συμπτωματική χωρίς να απευθύνεται στους μηχανισμούς που τις προκαλέσαν [2]. Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει ωσμοτικά και διεγερτικά καθαρτικά, μαλακτικά κοπράνων και μαζικά φάρμακα (bulk drug), διεγερτικά ορθού, βιοανάδραση, προκινητικούς παράγοντες και σπάνια κολλοστομία (επέμβαση Malone) και κοιλιακό μασάζ σε δυσκοιλιότητα. Στους ασθενείς με ακράτεια κοπράνων παρέχονται λιγότερες θεραπευτικές επιλογές (φάρμακα κατά της κινητικότητας, βιοανάδραση, διέγερση ιερού νεύρου, και χειρουργικές τεχνικές όπως επιδιόρθωση σφιγκτήρα, δυναμική γρασιλοπλαστική, τεχνητός σφιγκτήρας εντέρου) με μικρή αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα [1, 63, 47]. Σε σοβαρά παρατεταμένο χρόνο κοιλικής διέλευσης χρήση μπορεί να είναι η μακρογόλη, το διεγερτικό του παρασυμπαθητικού νεοστιγμίνη-γλυκοπυρρολικό και το διεγερτικό του ορθού πολυαιθυλενογλυκόλη, ενώ σε σοβαρή δυσκοιλιότητα μπορεί να απαιτηθεί η εφαρμογή κλύσματος [1, 68, 69, 70]. Σε εξαιρετικά σοβαρές περιπτώσεις (όπως η ακράτεια από υπερχειλίση, όπου η βακτηριακή υγροποίηση των στάσιμων κοπράνων οδηγεί τελικά σε ακράτεια με διέλευση υγρών κοπράνων) το ορθό μπορεί να χρειαστεί να καθαριστεί χειρουργικά. Η διαπιστωμένη σπαστικότητα του πρωκτικού σφιγκτήρα μπορεί να περιοριστεί με ενέσεις αλλαντικής τοξίνης, ενώ έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις επιτυχίας από εγχύσεις λοπεραμίδης ή αντιχολινεργικών παραγόντων [17]. Οι διαιτητικές αλλαγές, η επαρκής πρόσληψη υγρών (η οποία θα βοηθήσει και στις πιθανώς συνυ-





πάρχουσες διαταραχές του ουροποιητικού) και η σωματική δραστηριότητα συμπληρώνουν την συντηρητική φαρμακευτική αντιμετώπιση κάτι που υποδηλώνει ότι η αναδιαμόρφωση του ΑΝΣ μπορεί να αποτελέσει έναν μελλοντικό στόχο για την καταπολέμηση των συγκεκριμένων προβλημάτων [2, 7, 71]. Τέλος πολύ σημαντικό ρόλο παίζει η φροντίδα του περινέου με μαξιλάρια, πάνες και άλλα βοηθήματα [17].

5. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΣ

Τα κύρια κλινικά συμπτώματα που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ είναι η μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού και αγγειοκινητικές διαταραχές, η εύκολη κόπωση (ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα των ασθενών με ΠΣ) και οι παθολογικές αντιδράσεις στην ορθοστάτηση, όπως ορθοστατική υπόταση [2, 18] που παρουσιάζεται περίπου στο 25% των ασθενών σύμφωνα με ορισμένες μελέτες [17, 72, 73]. Άλλα αναφερόμενα συμπτώματα είναι η συγκοπή, το αίσθημα παλημών, η ζάλη, η ναυτία, η γενική αδυναμία και η εύκολη κόπωση, οι εξάψεις και η εφίδρωση [1, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. Οι νεοεμφανιζόμενες καρδιακές αρρυθμίες [1, 80, 81, 82] μπορεί να είναι οι συνέπειες της επιδείνωσης της καρδιακής ρύθμισης από το ΑΝΣ που προκαλείται στα πλαίσια της ΠΣ [1]. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι κατά τα πρώτα χρόνια μετά την έναρξη της νόσου, οι ασθενείς με ΠΣ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων από τον γενικό πληθυσμό, αλλά τα καρδιαγγειακά επείγοντα περιστατικά σπάνια αναγνωρίζονται ως κύρια εκδήλωση της ΠΣ [2].

Δεν υπάρχουν ειδικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των ορθοστατικών προβλημάτων στη ΠΣ. Η βασική διαχείριση είναι εξατομικευμένη και συνίσταται στην επαρκή πρόσληψη υγρών και σε μια διατροφή πλούσια σε νάτριο [17]. Η μειωμένη πρόσληψη λίπους εντός των ορίων της μεσογειακής διατροφής μπορεί να ενισχύσει την παρασυμπαθητική λειτουργία [1, 83, 84]. Η ήπια έως μέτριας έντασης αερόβια άσκηση μπορεί να είναι ευεργετική [1, 84, 85]. Οι ασθενείς θα επωφεληθούν επίσης από τη χρήση ελαστικών καλτσών. Η φαρμακευτική αγωγή είναι χρήσιμη για την αύξηση του όγκου αίματος και του τόνου των περιφερικών αγγείων, για παράδειγμα χρησιμοποιώντας την φλουδροκορτιζόνη ή ένα συμπαθομιμητικό [17]. Όσον αφορά τα υπόλοιπα συμπτώματα, η θεραπευτική προσέγγιση είναι συμπτωματική [1].

6. ΚΟΠΩΣΗ ΣΤΗΝ ΠΣ

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην κόπωση, η οποία έχει ισχυρή συσχέτιση με τις δυσλειτουργίες του αυτόνομου συστήματος [2, 18, 86]. Είναι ευρέως γνωστό ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση παραινούνται για κόπωση από τα πρώιμα στάδια της

νόσου [2, 86]. Όπως προαναφέρθηκε υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της κόπωσης με τις βλάβες στο ΑΝΣ παρόλα αυτά η κόπωση θεωρείται και συνέπεια των καρδιαγγειακών δυσλειτουργιών [17]. Ορισμένοι συγγραφείς [17, 87] περιγράφουν θετική συσχέτιση μεταξύ της συμπαθητικής αγγειοκινητικής δυσλειτουργίας και της κόπωσης σε ασθενείς με ΠΣ. Αυτές οι παρατηρήσεις δεν έχουν επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες μελέτες και η συμβολή τους στην κατανόηση της κόπωσης στη ΠΣ παραμένει αβέβαιη [17]. Για την αντιμετώπιση της κόπωσης, μέτρα όπως η βελτίωση της φυσικής κατάστασης, η αποφυγή του καπνίσματος και η βελτίωση της ποιότητας του ύπνου μπορεί να είναι επαρκής, ενώ η πιο κοινή φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει την αμανταδίνη και την μοδαφινίλη [2].

7. ΘΕΡΜΟΡΡΥΘΜΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΠΣ

Η διαταραχή στη θερμορρύθμιση είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, η οποία εκδηλώνεται με επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων μετά από περιβαλλοντικές αλλαγές στη θερμοκρασία. Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάζουν ευαισθησία είτε στη θερμότητα είτε στο κρύο [2].

Τα συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς με ευαισθησία στη θερμότητα (**φαινόμενο Uhthoff**) περιλαμβάνουν έκπωση των γνωστικών, αισθητηριακών και κινητικών τους λειτουργιών μετά από έκθεση σε ζεστό περιβάλλον. Από τις γνωστικές λειτουργίες αναφέρονται η μείωση του χρόνου συγκέντρωσης και προσοχής και αργοί χρόνοι αντίδρασης σε ερεθίσματα. Τα πιο κοινά αισθητικά συμπτώματα που αναφέρονται είναι η παραισθησία και ο πόνος στο σώμα. Στα κινητικά συμπτώματα περιλαμβάνονται ελλείμματα ισορροπίας, σπαστικότητα, μυϊκή αδυναμία και δυσαρθρία. Σχετικά με την ευαισθησία στο κρύο, οι ασθενείς επίσης αναφέρουν έκπωση σε γνωστικές, κινητικές και αισθητηριακές λειτουργίες. Μεταξύ των αισθητηριακών συμπτωμάτων είναι επίσης η παραισθησία, οι αλλοιωμένες αισθήσεις του σώματος και η αίσθηση του ιλιγγίου. Η γνωστική εξασθένηση περιλαμβάνει γλωσσικές διαταραχές, ελλείμματα προσοχής και διαταραχές μνήμης, ενώ οι κινητικές βλάβες που έχουν αναφερθεί είναι η σωματική δυσκαμψία, η σπαστική παραπάρεση, ο τρόμος και η αταξία στα άκρα [2, 8].

Δεν είναι προφανές, από μελέτες για τους θερμορρυθμιστικούς μηχανισμούς σε ασθενείς με ΠΣ και ευαισθησία στη θερμότητα, εάν η επιδείνωση των συμπτωμάτων οφείλεται στην αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ή απλά στο δέρμα. Πρόσφατες παρατηρήσεις δείχνουν ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, μικρή αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος μπορεί να προκαλέσει μείωση στη σταθερότητα της στάσης και επίσης αύξηση στα κινητικά συμπτώματα. Η βύθιση σε ζεστό νερό τόσο ολόκληρου του σώματος όσο και του άνω ή κάτω άκρου προκαλούσε γενική αδυναμία του





σώματος, θολή όραση, ταχυκαρδία και απώλεια της δύναμης των ποδιών στους ασθενείς. Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι μπορεί και μόνο η αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος να οδηγήσει σε εμφάνιση συμπτωμάτων λόγω ευαισθησίας στη θερμότητα. Παρ' όλα αυτά οι μελέτες σχετικά με την αύξηση θερμοκρασίας του σώματος αναφέρουν κόπωση και έκπτωση στην κινητική λειτουργία των χεριών σε ασθενείς που αξιολογήθηκαν (**φαινόμενο Uhthoff**). Ως εκ τούτου, είναι πιθανός ένας συνδυασμός αλληλαγών τόσο στο σώμα όσο και στη θερμοκρασία του δέρματος για την εκδήλωση της ευαισθησίας στη θερμότητα [2, 8, 88].

Όσον αφορά στην ευαισθησία στο κρύο, φαίνεται ότι η ένταση των νευρολογικών συμπτωμάτων επηρεάζεται κυρίως από την θερμοκρασία του περιβάλλοντος, καθώς οι ασθενείς παραπονούνται κυρίως κατά τους χειμερινούς μήνες παρά κατά τη διάρκεια κρύων λουτρών [2, 8]. Οι μηχανισμοί πίσω από αυτό το φαινόμενο περιλαμβάνουν τη μειωμένη μετάδοση ή αποκλεισμό των νευρικών ώσεων μέσω νευραξόνων και διαύλων ιόντων, λόγω βλαβών στις οδούς που συμμετέχουν στην αλληλαγή στη θερμοκρασία του σώματος [2]. Πιο συγκεκριμένα για την ευαισθησία στη θερμότητα ενοχοποιείται η ελαττωμένη εφίδρωση ή και η πλήρης ανιδρωσία, σε πιο προχωρημένα στάδια της ΠΣ [1, 89].

Ως θεραπεία για την θερμορρυθμιστική δυσλειτουργία προτείνεται κυρίως η αποφυγή έκθεσης των ασθενών σε πολύ αυξημένες ή μειωμένες θερμοκρασίες. Σχετικά με την ευαισθησία στη θερμότητα οι ασθενείς παροτρύνονται να εκτελούν τις υπαίθριες εργασίες ή δραστηριότητες νωρίς το πρωί ή μετά τη δύση του ήλιου [1, 90]. Επίσης ευεργετικά για την ελάττωση των συμπτωμάτων φέρεται να είναι η βύθιση ολόκληρου του σώματος ή του αντιβραχίου σε κρύο νερό με σκοπό τη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος, καθώς επίσης και η κατάποση ποσότητας κρύου νερού [2, 8, 91]. Επιπλέον, τα ενδύματα ψύξης χρησιμεύουν ως κατάλληλο εργαλείο για την ανακούφιση των βλαβερών επιπτώσεων της θερμότητας [1, 92, 93]. Τέλος, οι αποκλειστές διαύλων καλίου θα μπορούσαν να έχουν ευνοϊκές επιδράσεις στη νευρική αγωγιμότητα που επηρεάζεται κατά την αύξηση της θερμοκρασίας [1, 94].

8. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΣ

Ουρολογικό σύστημα:

Η έγκαιρη διάγνωση των ουρολογικών διαταραχών στην ΠΣ είναι ζωτικής σημασίας λόγω της βελτίωσης της ποιότητας ζωής αλλά και της επιβράδυνσης της εξέλιξης των συμπτωμάτων που σημειώνονται [1, 95]. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τη νευρογενή δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού, έχουν θεσπιστεί κάποιες κατευθυντήριες γραμμές για την

εξέταση και διάγνωση. Αυτές περιλαμβάνουν κατά βάση ένα λεπτομερές ιστορικό, τη φυσική εξέταση, βιοχημική ανάλυση ούρων, τιμή κρεατινίνης ορού, μια υπερηχογραφία του ουροποιητικού, ένα λειτουργικό έλεγχο ούρησης και έναν υπέρηχο μέτρησης υπολειπόμενων ούρων (PVR) [1, 96, 97]. Σε περίπτωση επιδείνωσης της διαταραχής ή αναποτελεσματικότητας της αρχικής θεραπευτικής προσέγγισης, προτείνεται να γίνουν επεμβατικές ουροδυναμικές εξετάσεις [1]. Η εγκυρότητα των νευροφυσιολογικών δοκιμασιών είναι μικρή. Τα αισθητικά προκλητά δυναμικά (Sensory evoked potentials, SEPs) του αιδοϊκού νεύρου είναι χρήσιμα για να δει κανείς πόσο έχει επεκταθεί η βλάβη στην προσαγωγό οδό. Τέλος, η ηλεκτρομυογραφία των γραμμωτών σφριγκτήρων δύναται να δώσει στοιχεία στη διαφοροδιάγνωση [17].

Σεξουαλικές διαταραχές:

Οι ασθενείς συνήθως διστάζουν να μιλήσουν για τις διαταραχές αυτού του τύπου για αυτό οι κλινικοί γιατροί οφείλουν να χειριστούν με υπομονή και επιμονή τη λήψη του ιστορικού. Αφού γίνει η εξακρίβωση του είδους της σεξουαλικής διαταραχής, ειδικά ερωτηματολόγια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την περαιτέρω διερεύνηση αυτής [1, 98]. Το ερωτηματολόγιο Σεξουαλικότητας και Οικειότητας για άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση [Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire (MSISQ-19)] είναι ένα αξιόπιστο και έγκυρο ερωτηματολόγιο που μπορούν οι ασθενείς να συμπληρώσουν μόνοι τους και απευθύνεται και στα δύο φύλα [1, 99]. Ωστόσο υπάρχουν ερωτηματολόγια που απευθύνονται συγκεκριμένα σε ένα φύλο όπως το ερωτηματολόγιο Σεξουαλικής Λειτουργίας Γυναικών και το Διεθνές ερωτηματολόγιο Στυτικής Λειτουργίας [1, 100]. Τέλος, υπάρχει και ο Ποσοτικός Έλεγχος Αισθητικότητας ο οποίος εντοπίζει διαταραχές στην αισθητικότητα των γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με τη θερμοκρασία και τη δόνηση [1, 101].

Γαστρεντερικό σύστημα:

Δεν υπάρχει κάποιος καθιερωμένος διαγνωστικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που αφορούν τον γαστρεντερικό σωλήνα στην ΠΣ. Έτσι, ο κλινικός ιατρός μετά από μια λεπτομερή φυσική εξέταση μπορεί να χρησιμοποιήσει το Ερωτηματολόγιο εκτίμησης βαθμού δυσλειτουργίας του εντέρου (NBD score; Neurogenic Bowel Dysfunction Score) το οποίο στην πραγματικότητα έχει σχεδιαστεί για την εκτίμηση εντερικής δυσλειτουργίας ασθενών με τραυματισμό στην σπονδυλική στήλη [1, 102]. Εναλλακτικές λύσεις αποτελούν το Διαγνωστικό Ερωτηματολόγιο για Λειτουργικές Γαστρεντερικές Διαταραχές στους Ενήλικες (ROME III) [1, 103] που διερευνά την παρουσία, τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των γαστρεντερικών συμπτωμάτων, το ερωτηματολόγιο δυσφαγίας (MD





Anderson Dysphagia Inventory) που διερευνά συμπτώματα σχετικά με την κατάποση [1, 104] και ο δείκτης σοβαρότητας ακράτειας κοπράνων [1, 105]. Εκτός από τα ερωτηματολόγια αυτά, βοηθητικά μπορεί να φανούν η ορθοπρωκτική μανομετρία για τη μέτρηση συστολικών πιέσεων, η διάταση με μπαλόνι, η εκτίμηση ηλεκτροευσθησίας του βλεννογόνου για την ποσοτικοποίηση της ορθοπρωκτικής αισθητικότητας μέσω ηλεκτρομυογραφίας, η πρωκτογραφία και το γαστρικό σπινθηρογράφημα [1].

Καρδιαγγειακό σύστημα:

Υπάρχουν διάφορες δοκιμασίες για την εξέταση και τη διάγνωση των διαταραχών του καρδιαγγειακού στην ΠΣ. Μία από τις πιο εύκολες μεθόδους αξιολόγησης της ορθοστατικής υπότασης, για την οποία παραπονούνται πολλοί ασθενείς, είναι το Tilt table test με το οποίο όμως μπορεί να προκληθεί σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS), νευροκαρδιογενής συγκοπή και ορθοστατική υπόταση σε ασθενείς με ΠΣ. Είναι ενδιαφέρον ότι ο επιπολασμός της συγκοπής είναι υψηλότερος σε ασθενείς σε ύφεση, ενώ το POTS εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με υποτροπή [1,77]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ορθοστατική απορρύθμιση δεν έρχεται ποτέ ως η πρώτη εκδήλωση της ΠΣ (ακόμη και στο τελευταίο στάδιο, εμφανίζεται σε μια μικρή ομάδα ασθενών) [17]. Για την αξιολόγηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να πραγματοποιηθεί το Grip test, το οποίο ορισμένες μελέτες το βρίσκουν ως το πιο ακριβές για τον προσδιορισμό της συμπαθητικής δυσλειτουργίας. Ένας άλλος τρόπος εκτίμησης των συμπαθητικών διαταραχών είναι μέσω του Schellong's test, όπου μετράμε την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό παλμό σε ύπτια θέση και μετά σε όρθια. Για την παρασυμπαθητική λειτουργία, το τεστ αναπνοής και ο χειρισμός Valsalva είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες καθώς και οι δύο αξιολογούν τις αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό, με ορισμένες μελέτες να βρίσκουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους στην ενεργό και την ανενεργό νόσο [2]. Οι παρασυμπαθητικές ανωμαλίες φαίνεται να συνδέονται με την εξέλιξη της αναπηρίας όπως μετράται από την EDSS [1, 106]. Κατά συνέπεια, η μεγαλύτερη διάρκεια της ΠΣ έχει συνδεθεί με προοδευτική επιδείνωση της παρασυμπαθητικής ρύθμισης [1, 107]. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, τα επίπεδα νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης στον ορό και στο πλάσμα αποδείχθηκαν χαμηλότερα σε κλινικά ενεργούς ασθενείς που υποτροπιάζουν από ότι σε κλινικά σταθερούς ασθενείς [1, 106]. Επίσης, η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού μπορεί να αξιολογηθεί με βαθιά αναπνοή και υπεραερισμό [2]. Για την μελέτη των πιο ανεπαίσθητων μεταβολών στην αυτόνομη λειτουργία του καρδιαγγειακού μπορούν να χρησιμοποιηθούν πιο εξειδικευμένες εξετάσεις συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού συναρτήσει του χρόνου ή της συχνότητας [1, 107,

108, 109, 110] της εκτίμησης της λειτουργίας των καρωτιδικών τασεουποδοχέων [1, 111, 112] και της εξέταση της συμπαθητικής νέρωσης των μυών [1, 113]. Η αξιολόγηση του δερματικού αντανακλαστικού φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη εξέταση της λειτουργίας του ΑΝΣ ασθενείς του ΚΝΣ όπως η ΠΣ [1, 114, 115].

Θερμορρύθμιση

Διαταραχές των νευρώνων στους ιδρωτοποιούς αδένες: Η κλινική εκτίμηση των διαταραχών της νευρικής λειτουργίας των ιδρωτοποιών αδένων μπορεί να γίνει στα πλαίσια της θερμορρυθμιστικής δοκιμασίας ιδρώτα (thermoregulatory sweat testing (TST), ενός ποσοτικού ελέγχου του ιδρωτοποιού αντανακλαστικού (quantitative sudomotor axon reflex testing (QSART), της μέτρησης του συμπαθητικού δερματικού δυναμικού (sympathetic skin response – SSR) και του ποσοτικού έμμεσου και άμεσου ελέγχου λειτουργίας των ιδρωτοποιών αδένων (quantitative direct and indirect test of sudomotor function-QDIRT) [1, 112, 116]. Ο συνδυασμός των προσεγγίσεων αυτών μπορεί να αναδείξει τις γαγγλιακές βλάβες και έτσι να βελτιώσει την ακρίβεια της διάγνωσης και την παρακολούθηση εξέλιξης της νόσου. Ιδιαίτερα τα TST και SSR χρησιμοποιούνται ευρέως [1, 89, 117, 118]. Με την TST μπορεί να ποσοτικοποιηθεί ο ιδρώτας με εξατμισομετρία και εν τέλει να εκτιμηθεί η λειτουργία των γαγγλίων [1, 119]. Η μέτρηση των συμπαθητικών δερματικών αποκρίσεων δίνει πληροφορίες για την έκκριση του ιδρώτα που προκύπτει από συμπαθητικά αντανακλαστικά. Η τεχνική αυτή έχει αυξημένη ευαισθησία ωστόσο είναι περιοριστική λόγω της ποικιλίας αποκρίσεων από ασθενή σε ασθενή [1, 118, 119, 120, 121]. Εκτίμηση του αριθμού, του μεγέθους και του όγκου των σταγονιδίων του ιδρώτα μετά από διέγερση με πιλοκαρπίνη δίνει στοιχεία για τη λειτουργία της εκκριτικής μοίρας των ιδρωτοποιών αδένων [1, 119,122]. Όσον αφορά τον QSART, εκτιμά το προγαγγλιακό αντανακλαστικό με τη χρήση χρονικού αναλυτή και μετά από χορήγηση ακετυλοχολίνης [1, 119, 123]. Ο QSART είναι μια ευαίσθητη, επαναλήψιμη και ακριβής ποσοτική μέθοδος [1, 119]. Ο QDIRT μετρά τόσο τις έμμεσες όσο και τις άμεσες αποκρίσεις των νευρώνων με χωρική και χρονική ανάλυση ωστόσο δεν έχει καθιερωθεί η χρήση του σε κλινικό επίπεδο [1, 124].

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα σημεία και συμπτώματα των ασθενών με ΠΣ λόγω διαταραχών του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος είναι πολυάριθμα και συχνά υποδιαγιγνώσκονται και παραμελούνται στην κλινική πράξη. Η διάγνωσή τους δεν έχει ενταχθεί στη διαχείριση ρουτίνας. Όσο σημαντική και αν είναι η διάγνωση τους, η θεραπεία τους και η ψυχολογική υποστήριξη βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών [1]. Οι περισσότεροι συ-





χνές διαταραχές του αυτόνομου συστήματος περιλαμβάνουν τη νευρογενή δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, την καρδιαγγειακή και γαστρεντερική δυσρύθμιση, τις σεξουαλικές και τις θερμορυθμιστικές διαταραχές και την εύκολη κόπωση. Αυτές οι διαταραχές αποτελούν κλινική πρόκληση για τον ιατρό λόγω της μεταβλητότητας της κλινικής εικόνας και των ελάχιστων δεδομένων που έχουμε σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία τους. Επιπλέον, οι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλούνται αυτές οι διαταραχές στην ΠΣ δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, εμποδίζοντας έτσι τη στοχευμένη αιτιολογική θεραπεία. Στην κλινική πράξη, η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη εξατομικευμένων θεραπευτικών σχημάτων με πολλαπλές προσεγγίσεις φαίνεται να είναι πιο ευεργετική για τη διαχείριση της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ στους ασθενείς με ΠΣ [2].

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

ΑΝΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα.
ΓΕΣ: Γαστρεντερικός Σύστημα.
ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.
ΠΣ: Πολλαπλή Σκλήρυνση.
ΣΔ: Σεξουαλικές Διαταραχές.
DSD: Detrusor Sphincter Dyssynergia.
EDSS: Expanded Disability Status Scale.
POTS: Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome.
PVR: Post-Void Residual.
QSART: Quantitative Sudomotor Axon Reflex testing.
QDIRT: Quantitative Direct and Indirect Test of Sudomotor function.
SEPs: Sensory Evoked Potentials.
SSR: Sympathetic Skin Response.
TST: Thermoregulatory Sweat Testing.
UTI: Urinary Tract Infection.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Pintér, A., Cseh, D., Sárközi, A., Illigens, B., & Siepmann, T. (2015). *Autonomic Dysregulation in Multiple Sclerosis. International Journal of Molecular Sciences*, 16(8), 16920-16952. doi:10.3390/ijms160816920.
- [2] Sirbu CA, Mezei RM, Falup-Pecurariu C, et al. Autonomic dysfunctions in multiple sclerosis: Challenges of clinical practice (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(6):196. doi:10.3892/etm.2020.9326.
- [3] Mahajan S.T., Patel P.B., Marrie R.A. Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: An ancillary analysis of the narcoms patient registry. *J. Urol*. 2010;183:1432-1437. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.029 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [4] Zorzon M., Zivadinov R., Monti Bragadin L., Moretti R., de Masi R., Nasuelli D., Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. *J. Neurol. Sci*. 2001;187:1-5. doi: 10.1016/S0022-510X(01)00493-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [5] Celik D.B., Poyraz E.C., Bingol A., Idiman E., Ozakbas S., Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: Gender differences. *J. Neurol. Sci*. 2013;324:17-20. doi: 10.1016/j.jns.2012.08.019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [6] Tepavcevic D.K., Kostic J., Basuroski I.D., Stojavljevic N., Pekmezovic T., Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2008;14:1131-1136. doi: 10.1177/1352458508093619 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [7] Racosta JM, Kimpinski K, Morrow SA, Kremen-chutzky M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Auton Neurosci*. 2015;193:1-6. doi: 10.1016/j.autneu.2015.06.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [8] Christogianni A, Bibb R, Davis S, Jay O, Barnett M, Evangelou N, Filingeri D. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature (Austin)* 2018;5:208-223. doi: 10.1080/23328940.2018.1475831 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [9] John E. Hall. Textbook of medical Physiology. 13th edition. Athens: Parisianou; 2015. 293.
- [10] Betts C.D., Jones S.J., Fowler C.G., Fowler C.J. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain*. 1994;117 Pt 6:1303-1310. doi: 10.1093/brain/117.6.1303 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [11] Kessler T.M., Fowler C.J., Panicker J.N. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother*. 2009;9:341-350. doi: 10.1586/14737175.9.3.341 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [12] Zivadinov R., Zorzon M., Bosco A., Bragadin L.M., Moretti R., Bonfigli L., Iona L.G., Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult. Scler*. 1999;5:428-431. doi: 10.1191/135245899678846465 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [13] Safarinejad M.R. Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis. *J. Neuroendocrinol*. 2008;20:1368-1375. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01791.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [14] Barak Y., Achiron A., Elizur A., Gabbay U., Noy





- S., Sarova-Pinhas I. Sexual dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis: Magnetic resonance imaging, clinical, and psychological correlates. *J. Psychiatry Neurosci.* 1996;21:255-258 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- [15] Zorzon M., Zivadinov R., Locatelli L., Stival B., Nasuelli D., Bratina A., Bosco A., Tommasi M.A., Pozzi Mucelli R.S., Ukmar M., et al. Correlation of sexual dysfunction and brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2003;9:108-110. doi: 10.1191/1352458503ms-881sr [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [16] Lensch E, Jost WH. Autonomic disorders in multiple sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2011;2011(803841) doi: 10.4061/2011/803841 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [17] Lensch E, Jost WH. Autonomic disorders in multiple sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:803841. doi:10.4061/2011/803841.
- [18] Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Autonomic dysfunction presenting as postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with multiple sclerosis. *Int J Med Sci.* 2010;7:62-67. doi: 10.7150/ijms.7.62 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [19] Saari A., Tolonen U., Pääkkö E., Suominen K., Pyhtinen J., Sotaniemi K., Myllylä V. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin. Neurophysiol.* 2004;115:1473-1478. doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [20] Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain - a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014;5(264) doi: 10.3389/fneur.2014.00264 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [21] John E. Hall. *Textbook of medical Physiology*. 13th edition. Athens: Parisianou; 2015. 835.
- [22] John E. Hall. *Textbook of medical Physiology*. 13th edition. Athens: Parisianou; 2015 837.
- [23] Poser S, Poser W, Schlaf G. Prognostic indicators in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1986;74(5):387-392 [PubMed] [Google Scholar].
- [24] Beer S, Kesselring J. Die multiple sklerose im kanton bern. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie.* 1988;56(12):390-397 [PubMed] [Google Scholar].
- [25] Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, McDonald WI, Ebers GC. *The Diagnosis of Multiple Sclerosis*. New York, Ny, USA: Thieme-Stratton; 1984 [Google Scholar].
- [26] Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DAS. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology.* 1999;246(11):1027-1032 [PubMed] [Google Scholar].
- [27] Kale N, Setty M, Jale A, Osman T. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and the association with clinical disability. *Neurology International.* 2009;1, article e5 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- [28] Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology.* 2007;68(23):1971-1978 [PubMed] [Google Scholar].
- [29] Abrams P, Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P, Ulmsten U., van Kerrebroeck P, Victor A., Wein A., Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Urology.* 2003;61:37-49. doi: 10.1016/S0090-4295(02)02243-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [30] Chancellor MB, Blaivas JG. Urological and sexual problems in multiple sclerosis. *Clinical Neuroscience.* 1994;2(3-4):189-195 [PubMed] [Google Scholar].
- [31] de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Multiple Sclerosis.* 2007;13(7):915-928 [PubMed] [Google Scholar].
- [32] Lilius HG, Valtanen EJ, Wikstrom J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. *Scandinavian Journal of Social Medicine.* 1976;4(1):41-44 [PubMed] [Google Scholar].
- [33] Mayo M.E., Chetner M.P. Lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Urology.* 1992;39:67-70. doi: 10.1016/0090-4295(92)90045-X [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [34] Gallien P., Robineau S., Nicolas B., le Bot M.P., Brissot R., Verin M. Vesicourethral dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis: A study of 149 cases. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998;79:255-257. doi: 10.1016/S0003-9993(98)90003-X [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [35] Litwiler S.E., Frohman E.M., Zimmern P.E. Multiple sclerosis and the urologist. *J. Urol.* 1999;161:743-757. doi: 10.1016/S0022-5347(01)61760-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [36] De Seze M., Ruffion A., Denys P., Joseph P.A., Perrouin-Verbe B., GENULF The neuro-



- genic bladder in multiple sclerosis: Review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult. Scler.* 2007;13:915-928. doi: 10.1177/1352458506075651 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [37] Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA. Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: An ancillary analysis of the NARCOMS patient registry. *J Urol.* 2010;183:1432-1437. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.029 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [38] Bratu O, Mischianu D, Constantinoiu S. Transobturator urethral suspension surgical treatment of urinary incontinence in men. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108:250-255 [PubMed] [Google Scholar].
- [39] Bratu O, Marcu D, Spinu D, Radulescu A, Oprea I, Mischianu D. TOT versus TVT-mesh surgical treatment in stress urinary incontinence. *Rom J Mil Med.* 2015;118:40-44 [Google Scholar].
- [40] Spinu D, Bratu O, Marcu D, Mischianu D, Huica R, Surcel M, Munteanu A, Socea B, Bodean O, Ursaciuc C. The use of ELISA and PCR in identifying correlations between viral infections and benign prostatic hypertrophy. *Rev Chim.* 2018;69:645-649 [Google Scholar].
- [41] Demirkiran M., Sarica Y., Uguz S., Yerdelen D., Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: Are there any differences? *Mult. Scler.* 2006;12:209-214. doi: 10.1191/135248506ms1253oa [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [42] Orasanu B., Frasure H., Wyman A., Mahajan S.T. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2013;2:117-123. doi: 10.1016/j.msard.2012.10.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [43] Lombardi G., Nelli F., Celso M., Mencarini M., del Popolo G. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. *J. Sex. Med.* 2012;9:970-985. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02615.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [44] Lombardi G., Macchiarella A., del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J. Sex. Med.* 2010;7:2192-2200. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01797.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [45] Staerman F., Guiraud P., Coeurdacier P., Menard D., Edan G., Lobel B. Value of nocturnal penile tumescence and rigidity (NPTR) recording in impotent patients with multiple sclerosis. *Int. J. Impot. Res.* 1996;8:241-245 [PubMed] [Google Scholar].
- [46] Hirsch I.H., Smith R.L., Chancellor M.B., Bagley D.H., Carsello J., Staas W.E., Jr. Use of intracavernous injection of prostaglandin E1 for neuropathic erectile dysfunction. *Paraplegia.* 1994;32:661-664. doi: 10.1038/sc.1994.106 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [47] DasGupta R., Fowler C.J. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: Management strategies. *Drugs.* 2003;63:153-166. doi: 10.2165/00003495-200363020-00003 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [48] Heller L., Keren O., Aloni R., Davidoff G. An open trial of vacuum penile tumescence: Constriction therapy for neurological impotence. *Paraplegia.* 1992;30:550-553. doi: 10.1038/sc.1992.113 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [49] Soler J.M., Previnaire J.G., Plante P., Denys P., Chartier-Kastler E. Midodrine improves ejaculation in spinal cord injured men. *J. Urol.* 2007;178:2082-2086. doi: 10.1016/j.juro.2007.07.047 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [50] Chehensse C., Bahrami S., Denys P., Clement P., Bernabe J., Giuliano F. The spinal control of ejaculation revisited: A systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum. Reprod. Update.* 2013;19:507-526. doi: 10.1093/humupd/dmt029 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [51] Crayton H.J., Rossman H.S. Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach. *Clin. Ther.* 2006;28:445-460. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.04.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [52] Guo Z.N., He S.Y., Zhang H.L., Wu J., Yang Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J. Androl.* 2012;14:530-535. doi: 10.1038/aja.2011.110 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [53] Dasgupta R., Wiseman O.J., Kanabar G., Fowler C.J., Mikol D. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J. Urol.* 2004;171:1189-1193. doi: 10.1097/01.ju.0000113145.43174.24 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [54] Zemishlany Z., Weizman A. The impact of mental illness on sexual dysfunction. *Adv. Psychosom. Med.* 2008;29:89-106 [PubMed] [Google Scholar].
- [55] Lucio A.C., D'Ancona C.A., Lopes M.H., Perissinotto M.C., Damasceno B.P. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014;20:1761-1768. doi: 10.1177/1352458514531520 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].





- [56] Gumus H., Akpınar Z., Yılmaz H. Effects of multiple sclerosis on female sexuality: A controlled study. *J. Sex. Med.* 2014;11:481-486. doi: 10.1111/jsm.12397 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [57] Merghati-Khoei E., Qaderi K., Amini L., Korte J.E. Sexual problems among women with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2013;331:81-85. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.014 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [58] Adamec I., Habek M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115 (Suppl 1):S73-S78. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.026 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [59] Hornby A. The MS sufferer in the community. *Nurs. Times.* 1978;74(Suppl.):130-131 [PubMed] [Google Scholar].
- [60] Swash M., Snooks S.J., Chalmers D.H. Parity as a factor in incontinence in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1987;44:504-508. doi: 10.1001/archneur.1987.00520170034018 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [61] Levinthal D.J., Rahman A., Nusrat S., O'Leary M., Heyman R., Bielefeldt K. Adding to the burden: Gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Int.* 2013;2013:319201. doi: 10.1155/2013/319201 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [62] Bakke A., Myhr K.M., Gronning M., Nyland H. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis – A cohort study. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 1996;179:61-66 [PubMed] [Google Scholar].
- [63] Wiesel P.H., Norton C., Glickman S., Kamm M.A. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001;13:441-448. doi: 10.1097/00042737-200104000-00025 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [64] Gulick E.E. Bowel management related quality of life in people with multiple sclerosis: Psychometric evaluation of the QoL-BM measure. *Int. J. Nurs. Stud.* 2011;48:1066-1070. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2011.02.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [65] Norton C., Chelvanayagam S. Bowel problems and coping strategies in people with multiple sclerosis. *Br. J. Nurs.* 2010;19:220, 221-226. doi: 10.12968/bjon.2010.19.4.46783 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [66] Munteis E., Andreu M., Tellez M.J., Mon D., Ois A., Roquer J. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006;12:215-218. doi: 10.1191/135248506ms1254oa [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [67] Preziosi G., Raptis D.A., Raeburn A., Thiruppathy K., Panicker J., Emmanuel A. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;25:1044-1050. doi: 10.1097/MEG.0b013e328361eaf8 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [68] Zangaglia R., Martignoni E., Glorioso M., Ossola M., Riboldazzi G., Calandrella D., Brunetti G., Pacchetti C. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov. Disord.* 2007;22:1239-1244. doi: 10.1002/mds.21243 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [69] Rosman A.S., Chaparala G., Monga A., Spungen A.M., Bauman W.A., Korsten M.A. Intramuscular neostigmine and glycopyrrolate safely accelerated bowel evacuation in patients with spinal cord injury and defecatory disorders. *Dig. Dis. Sci.* 2008;53:2710-2713. doi: 10.1007/s10620-008-0216-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [70] House J.G., Stiens S.A. Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: Effectiveness of three agents. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997;78:1062-1065. doi: 10.1016/S0003-9993(97)90128-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [71] Preziosi G., Raptis DA, Raeburn A, Thiruppathy K, Panicker J, Emmanuel A. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:1044-1050. doi: 10.1097/MEG.0b013e328361eaf8 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [72] Merkelbach S, Dillmann U, Kölmel C, Holz J, Müller M. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2001;7(5):320-326 [PubMed] [Google Scholar].
- [73] de Sèze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *Journal of Neurology.* 2001;248(4):297-303 [PubMed] [Google Scholar].
- [74] Vita G., Fazio M.C., Milone S., Blandino A., Salvi L., Messina C. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J. Neurol. Sci.* 1993;120:82-86. doi: 10.1016/0022-510X(93)90029-X [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [75] Anema J.R., Heijenbrok M.W., Faes T.J., Heijmans J.J., Lanting P., Polman C.H. Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1991;104:129-134. doi: 10.1016/0022-510X(91)90301-M [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].



- [76] Frontoni M., Fiorini M., Strano S., Cerutti S., Giubilei F., Urani C., Bastianello S., Pozzilli C. Power spectrum analysis contribution to the detection of cardiovascular dysautonomia in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1996;93:241-245. doi: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00514.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [77] Adamec I., Bach I., Barušić A.K., Mišmaš A., Habek M. Assessment of prevalence and pathological response to orthostatic provocation in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2013;324:80-83. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [78] Linden D., Diehl R.R., Berlit P. Subclinical autonomic disturbances in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 1995;242:374-378. doi: 10.1007/BF00868392 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [79] Vieira B., Costa A., Videira G., Sa M.J., Abreu P. Prevalence of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Acta Med. Port.* 2015;28:51-55 [PubMed] [Google Scholar].
- [80] Jurić S., Mišmaš A., Mihić N., Barać A.M., Habek M. Newly onset sinus bradycardia in the context of multiple sclerosis relapse. *Intern. Med.* 2012;51:1121-1124. doi: 10.2169/internal-medicine.51.7139 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [81] Chagnac Y., Martinovits G., Tadmor R., Goldhammer Y. Paroxysmal atrial fibrillation associated with an attack of multiple sclerosis. *Postgrad. Med. J.* 1986;62:385-387. doi: 10.1136/pgmj.62.727.385 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [82] Schroth W.S., Tenner S.M., Rappaport B.A., Mani R. Multiple sclerosis as a cause of atrial fibrillation and electrocardiographic changes. *Arch. Neurol.* 1992;49:422-424. doi: 10.1001/archneur.1992.00530280116034 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [83] Pellizzer A.M., Straznicki N.E., Lim S., Kamen P.W., Krum H. Reduced dietary fat intake increases parasympathetic activity in healthy premenopausal women. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999;26:656-660. doi: 10.1046/j.1440-1681.1999.03103.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [84] Sternberg Z. Promoting sympathovagal balance in multiple sclerosis; pharmacological, non-pharmacological, and surgical strategies. *Autoimmun. Rev.* 2015 doi: 10.1016/j.autrev.2015.04.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [85] Goit R.K., Paudel B.H., Khadka R., Roy R.K., Shrewastwa M.K. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2014;5:722-727. doi: 10.1111/jdi.12238 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [86] Sander C., Hildebrandt H., Schlake HP, Eling P, Hanken K. Subjective cognitive fatigue and autonomic abnormalities in multiple sclerosis patients. *Front Neurol.* 2017;8(475) doi: 10.3389/fneur.2017.00475 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [87] Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology.* 2003;61(6):851-853 [PubMed] [Google Scholar].
- [88] White AT, VanHaitisma TA, Vener J, Davis SL. Effect of passive whole body heating on central conduction and cortical excitability in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J Appl Physiol (1985)* 2013;114:1697-1704. doi: 10.1152/japplphysiol.01119.2012 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [89] Noronha M.J., Vas C.J., Aziz H. Autonomic dysfunction (sweating responses) in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1968;31:19-22. doi: 10.1136/jnnp.31.1.19 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [90] Davis S.L., Wilson T.E., White A.T., Frohman E.M. Thermoregulation in multiple sclerosis. *J. Appl. Physiol.* 2010;109:1531-1537. doi: 10.1152/japplphysiol.00460.2010 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [91] Chaseling GK, Filingeri D, Barnett M, Hoang P, Davis SL, Jay O. Cold water ingestion improves exercise tolerance of heat-sensitive people with MS. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:643-648. doi: 10.1249/MSS.0000000000001496 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [92] Beenakker E.A., Oparina T.I., Hartgring A., Teelken A., Arutjunyan A.V., de Keyser J. Cooling garment treatment in MS: Clinical improvement and decrease in leukocyte no production. *Neurology.* 2001;57:892-894. doi: 10.1212/WNL.57.5.892 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [93] Ku Y.T., Montgomery L.D., Lee H.C., Luna B., Webbon B.W. Physiologic and functional responses of MS patients to body cooling. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2000;79:427-434. doi: 10.1097/00002060-200009000-00004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [94] Judge S.I., Bever C.T. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: Neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol. Ther.* 2006;111:224-259. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.10.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [95] Stohrer M., Blok B., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E., Del Popolo G., Kramer G., Pannek J.,





- Radziszewski P., Wyndaele J.J. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur. Urol.* 2009;56:81-88. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.028 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [96] Cetinel B., Tarcan T., Demirkesen O., Ozyurt C., Sen I., Erdogan S., Siva A. Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review and turkish consensus report. *Neurol. Urodyn.* 2013;32:1047-1057. doi: 10.1002/nau.22374 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [97] Amarenco G., Raibaut P., Hubeaux K., Jousse M., Sheikh Ismael S., Lapeyre E. Autonomic nervous system alteration in multiple sclerosis patients with urinary symptoms. Clinical, urodynamic and cardiovascular study. *Prog. Urol.* 2013;23:1505-1510. doi: 10.1016/j.purol.2013.06.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [98] Foley F.W., LaRocca N.G., Sanders A.S., Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2001;7:417-421. doi: 10.1177/135245850100700612 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [99] Sanders A.S., Foley F.W., LaRocca G.L., Zemon V. The multiple sclerosis intimacy and sexuality questionnaire-19 (MSISQ-19) *Sex. Disabil.* 2000;18:3-26. doi: 10.1023/A:1005421627154 [CrossRef] [Google Scholar].
- [100] Forbes M.K., Baillie A.J., Schniering C.A. Critical flaws in the female sexual function index and the international index of erectile function. *J. Sex Res.* 2014;51:485-491. doi: 10.1080/00224499.2013.876607 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [101] Gruenewald I., Vardi Y., Gartman I., Juven E., Sprecher E., Yarnitsky D., Miller A. Sexual dysfunction in females with multiple sclerosis: Quantitative sensory testing. *Mult. Scler.* 2007;13:95-105. doi: 10.1177/1352458506071134 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [102] Krogh K., Christensen P., Sabroe S., Lauberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. *Spinal Cord.* 2006;44:625-631. doi: 10.1038/sj.sc.3101887 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [103] Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130:1377-1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [104] Chen A.Y., Frankowski R., Bishop-Leone J., Hebert T., Leyk S., Lewin J., Goepfert H. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: The M.D. Anderson dysphagia inventory. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001;127:870-876 [PubMed] [Google Scholar].
- [105] Rockwood T.H., Church J.M., Fleshman J.W., Kane R.L., Mavrantonis C., Thorson A.G., Wexner S.D., Bliss D., Lowry A.C. Patient and surgeon ranking of the severity of symptoms associated with fecal incontinence: The fecal incontinence severity index. *Dis. Colon Rectum.* 1999;42:1525-1532. doi: 10.1007/BF02236199 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [106] Flachenecker P., Reiners K., Krauser M., Wolf A., Toyka K.V. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult. Scler.* 2001;7:327-334. doi: 10.1177/135245850100700509 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [107] Mahovic D., Lakusic N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. *Arch. Med. Res.* 2007;38:322-325. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.11.009 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [108] Flachenecker P., Rufer A., Bihler I., Hippel C., Reiners K., Toyka K.V., Kesselring J. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology.* 2003;61:851-853. doi: 10.1212/01.WNL.0000080365.95436.B8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [109] Linden D., Diehl R.R., Kretschmar A., Berlit P. Autonomic evaluation by means of standard tests and power spectral analysis in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* 1997;20:809-814. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199707)20:7<809::AID-MUS4>3.0.CO;2-B [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [110] Siepmann T., Ziemssen T., Mueck-Weymann M., Kirch W., Siepmann M. The effects of venlafaxine on autonomic functions in healthy volunteers. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007;27:687-691. doi: 10.1097/jcp.0b013e31815a255b [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [111] Sanya E.O., Tutaj M., Brown C.M., Goel N., Neundörfer B., Hilz M.J. Abnormal heart rate and blood pressure responses to baroreflex stimulation in multiple sclerosis patients. *Clin. Auton. Res.* 2005;15:213-218. doi: 10.1007/s10286-005-0274-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [112] McDougall A.J., McLeod J.G. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2003;215:79-85. doi: 10.1016/





- S0022-510X(03)00205-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [113] Keller D.M., Fadel P.J., Harnsberger M.A., Remington G.M., Frohman E.M., Davis S.L. Reduced spontaneous sympathetic nerve activity in multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.* 2014;344:210-214. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.053 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [114] Illigens B.M., Siepmann T., Roofeh J., Gibbons C.H. Laser doppler imaging in the detection of peripheral neuropathy. *Auton. Neurosci.* 2013;177:286-290. doi: 10.1016/j.autneu.2013.06.006 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [115] Siepmann T., Gibbons C.H., Illigens B.M., Lafo J.A., Brown C.M., Freeman R. Quantitative pilomotor axon reflex test: A novel test of pilomotor function. *Arch. Neurol.* 2012;69:1488-1492. doi: 10.1001/archneurol.2012.1092 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [116] Illigens B.M., Gibbons C.H. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin. Auton. Res.* 2009;19:79-87. doi: 10.1007/s10286-008-0506-8 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [117] Saari A., Tolonen U., Pääkkö E., Suominen K., Jauhiainen J., Sotaniemi K.A., Myllylä V.V. Sweating impairment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2009;120:358-363. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01164.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [118] Saari A., Tolonen U., Pääkkö E., Suominen K., Pyhtinen J., Sotaniemi K.A., Jauhiainen J., Myllylä V.V. Sympathetic skin responses in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2008;118:226-231. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01003.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [119] Low P.A. Evaluation of sudomotor function. *Clin. Neurophysiol.* 2004;115:1506-1513. doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.023 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [120] Gutrecht J.A., Suarez G.A., Denny B.E. Sympathetic skin response in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1993;118:88-91. doi: 10.1016/0022-510X(93)90251-S [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [121] Saari A., Tolonen U., Pääkkö E., Suominen K., Jauhiainen J., Sotaniemi K.A., Myllylä V.V. Sudomotor dysfunction in patients with optic neuritis. *Clin. Auton. Res.* 2010;20:199-204. doi: 10.1007/s10286-009-0052-z [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [122] Davis S.L., Wilson T.E., Vener J.M., Crandall C.G., Petajan J.H., White A.T. Pilocarpine-induced sweat gland function in individuals with multiple sclerosis. *J. Appl. Physiol.* 2005;98:1740-1744. doi: 10.1152/jappphysiol.00860.2004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [123] Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet.* 2005;365:1259-1270. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74815-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- [124] Gibbons C.H., Illigens B.M., Centi J., Freeman R. QDIRT: Quantitative direct and indirect test of sudomotor function. *Neurology.* 2008;70:2299-2304. doi: 10.1212/01.wnl.0000314646.49565.c0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].





8^o

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας

Υβριδική Διεξαγωγή 

16-19

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2021

Θεσσαλονίκη

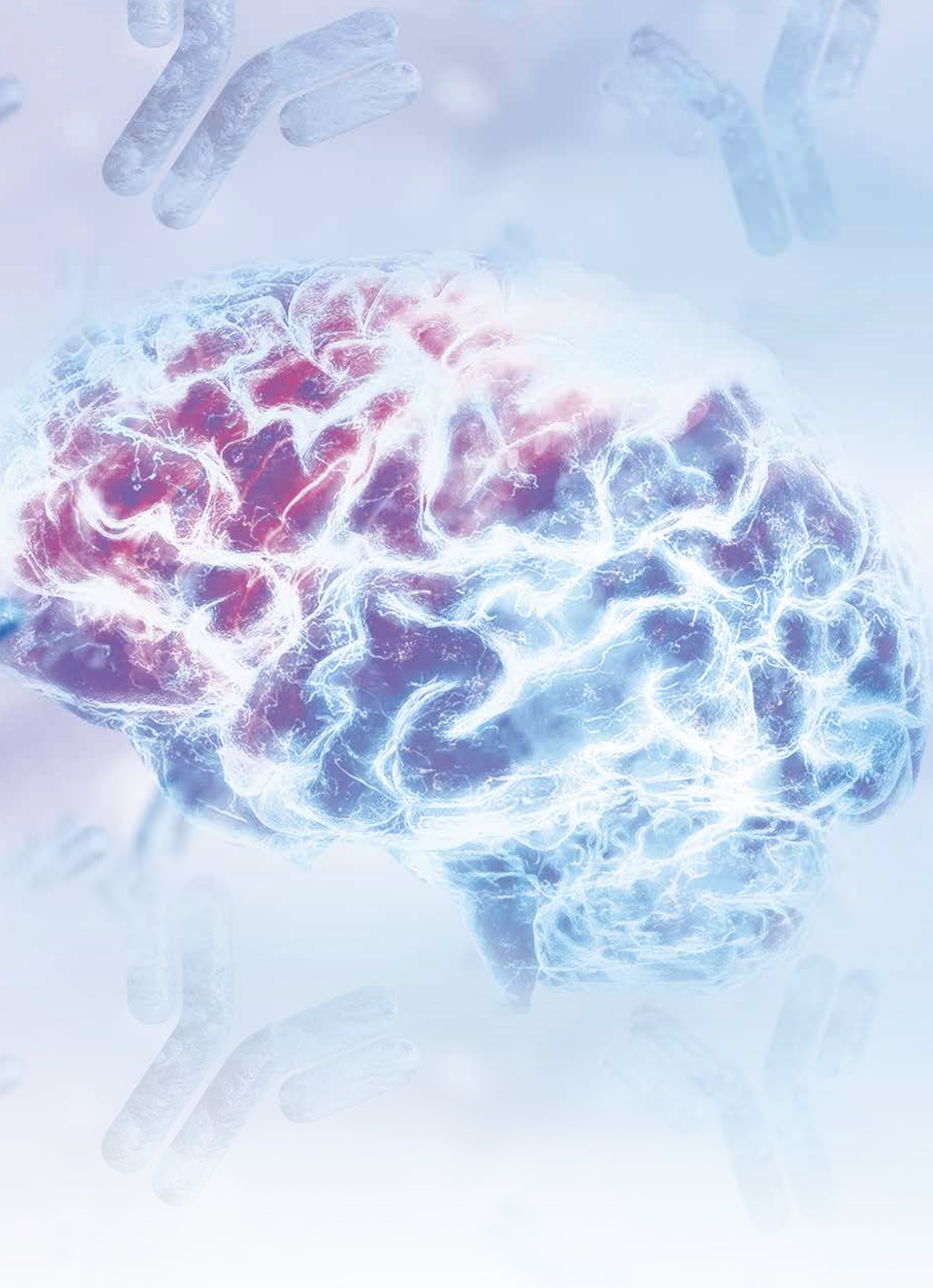
ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ MAKEDONIA PALACE



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:



Θεσσαλονίκη: Σταδίου 50Α, 55534 Πυλαία, Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 247743, 2310 247734, Fax: 2310 247746, e-mail: info@globalevents.gr
Αθήνα: Βαλέρστρα 2 & Λεωφ. Α. Συγγρού 168, 17671 Καλλιθέα, Αθήνα, Τηλ.: 210 3250260, e-mail: athens@globalevents.gr
www.globalevents.gr



δραστηριότητες
συνεδρία
βιβλία

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ (E-POSTERS)

ημερίδες
νευροανοσολογία

«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, κλημάκων 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»

ενημερώση



P01

SUBACUTE CHRONIC INFLAMMATORY POLYNEUROPATHY FOLLOWING CHADOX1-S/NCOV-19 VACCINE

Pitarokoili K., Wodetzki T., Klausewitz J., Ladopoulos T., Gold R., Ayzenberg I.

Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

We report two postvaccinal cases with severe multiple exacerbations over 5 months, requiring a long-term immunotherapy and meeting criteria of subacute chronic inflammatory polyneuropathy.

First previously healthy 40-year-old female patient developed ascending dysesthesia in her legs 9 days after the first ChAdOx1-S vaccine in March 2021 (Fig). She has been admitted to the hospital due to progressive leg weakness 10 days after vaccination. CSF analysis revealed typical cytoalbuminous dissociation and the electrophysiological assessments presented incipient demyelinating damage. Despite initial rapid improvement under intravenous immunoglobulins (IVIG) she was re-admitted due to new tetraparesis and bifacial paresis 5 weeks later and plasma exchange has been started. After the 3rd exacerbation in June, we started a combination of steroid pulse with IVIG and a long-term immunotherapy with 500mg rituximab and oral prednisone taper. After intense rehabilitation she was able to walk with both-sided assistance but relapsed for the 4th time in August. After stabilization under plasma exchange regular IVIG every 4-6 weeks have been added. Our second 66-year-old patient man without evidence of previous polyneuropathy and relevant co-morbidities complained of severe back pain 7 days after his first dose of fChAdOx1-S vaccine in March 2021. Few days later he developed tingling sensations in the hands and feet followed by mild ascending paresis and areflexia in his legs. Despite rapid initial improvement under IVIG he relapsed severely again 10 weeks later. New IVIG treatment remained without effect so that two cycles of therapeutic apheresis had to be conducted. In this case no bifacial paresis occurred, and paresis was proximally accentuated. Ganglioside and paranodal antibodies were negative and other potentially associated infectious diseases were excluded in both cases. SARS-CoV-2 PCR and serological tests (but for low titer postvaccinal anti-Spike antibodies) were also negative.

To sum it up, these cases broaden the spectrum of ChAdOx1-S associated inflammatory polyneuropathies and underline the necessity of closed follow-up observations and long-term immunotherapy in case of chronification.

Figure

Course of severe subacute chronic inflammatory polyneuropathy manifesting 7 and 9 days after the first ChAdOx1-S vaccine





P02

DOSE-DEPENDENT IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF BORTEZOMIB IN EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE NEURITIS

Klimas R.^{*1}, Sgodzai M.^{*1}, Motte J.¹, Blusch A.¹, Grüter T.¹, Pedreiturria X.¹, Fischer D.², Schneider-Gold C.¹, Reinacher-Schick A.³, Tanapfel A.⁴, Yoom M.⁵, Gold R.¹, **Pitarokoili K.**¹

¹ Department of Neurology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany

² Department of Cell Physiology, Faculty of Biology and Biotechnology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany

³ Department of Oncology, St Josef Hospital Bochum, Ruhr University, Bochum, Germany

⁴ Institute of Pathology, Ruhr University, Bochum, Germany

⁵ Department of Neurology, Evangelisches Krankenhaus Hattingen, Germany

Proteasome inhibition with Bortezomib has been reported to exert an immunomodulatory action in chronic autoimmune neuropathies. However, Bortezomib used for the treatment of multiple myeloma induces a painful toxic polyneuropathy at a higher concentration. Therefore, we addressed this controversial effect and evaluated the neurotoxic and immunomodulatory mode of action of Bortezomib in experimental autoimmune neuritis.

Bortezomib-induced neuropathy was investigated in Lewis rats using the von Frey-Hair test, electrophysiological, qPCR, and histological analyses of the sciatic nerve as well as dorsal root ganglia outgrowth studies. The immunomodulatory potential of Bortezomib was characterized in Lewis rats after experimental autoimmune neuritis induction with P2₅₃₋₇₈ peptide. Clinical, electrophysiological, histological evaluation, von Frey-Hair test, flow cytometric, and mRNA analyses were used to unravel the underlying mechanisms.

We defined the toxic concentration of 0.2mg/kg Bortezomib applied intraperitoneally at days 0, 4, 8, and 12. This dosage induces a painful toxic neuropathy but preserves axonal regeneration in vitro. Bortezomib at a concentration of 0.05mg/kg significantly ameliorated experimental autoimmune neuritis symptoms, improved experimental autoimmune neuritis-induced hyperalgesia and nerve conduction studies, and reduced immune cell infiltration. Furthermore, proteasome inhibition induced a transcriptional downregulation of *Nfkb* in the sciatic nerve, while its inhibitor *Ikba* (also known as *Nfkbia*) was upregulated. Histological analyses of bone marrow tissue revealed a compensatory increase of CD138⁺ plasma cells.

Our data suggest that low dose Bortezomib (0.05mg/kg intraperitoneally) has an immunomodulatory effect in the context of experimental autoimmune neuritis through proteasome inhibition and downregulation of NFκB. Higher Bortezomib concentrations (0.2mg/kg intraperitoneally) induce sensory neuropathy; however, the regeneration potential remains unaffected. Our data empathizes, that Bortezomib may serve as an attractive treatment option for inflammatory neuropathies in lower concentrations.

* These authors contributed equally to this work.





P03

THE FREE FATTY ACID RECEPTOR 3 AGONIST PROPIONIC ACID PROTECTS FOR OXIDATIVE STRESS BY HISTONE HYPERACETYLATION IN THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Grüter T.¹, Blush A.¹, Sgodzai M.¹, Pedreiturria X.¹, Gisevius B.¹, Haghikia A.^{1,2}, Motte J.¹, Gold R.¹, **Pitarokoili K.**¹

¹ Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany

² Department of Neurology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Objective: Oxidative stress results in neuronal and Schwann cell damage in inflammatory neuropathies. Treatment with the short-chain fatty acid propionate had a beneficial effect in multiple sclerosis and there is evidence for patients suffering from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), too. This study aims to demonstrate whether propionate exerts an anti-oxidative effect in the peripheral nervous system and to clarify the pathways involved.

Experimental design: Survival of Schwann cells and outgrowth of dorsal root ganglia were evaluated after H₂O₂ treatment on simultaneous propionate treatment. To illustrate potential pathways, expression of the free fatty acid receptor (FFAR) 2 and 3, class 1 histone deacetylase (HDAC) and further antioxidants were investigated as well as histone acetylation. β-hydroxybutyrate were used as a second FFAR3 ligand.

Principal observation: Treatment with both FFAR3 ligands, propionate and β-hydroxybutyrate, resulted in a significantly increased resistance against oxidative stress in Schwann cells and dorsal root ganglia. FFAR3 expression was immunohistochemically evident. The presence of propionate induced a significantly reduced HDAC 2 expression with subsequent histone 3 acetylation and catalase expression.

Conclusions: We were able to demonstrate an anti-oxidative effect of propionate on Schwann cells and dorsal root ganglia based on FFAR3 activation. This might have therapeutical implications for patients with CIDP.





P04

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ C ΙΝΩΝ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Σούφλα Α.¹, Schmelz M.², Κοκκότς Π.¹

¹ ΕΚΠΑ, Αθήνα, Ελλάδα

² Medical Faculty Mannheim, Heidelberg, Germany

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αξιολόγηση της λειτουργικότητας των μηχανοαίσθητων και μηχανοευαίσθητων αλγυποδοχέων τύπου C, μέσω της συσχέτισης της διαδερμικής ηλεκτρικής διέγερσης με τη βιοψία δέρματος.

Μέθοδοι: Αρχικά, διεξάγουμε διαδερμική ηλεκτρική διέγερση, τόσο με ημιτονοειδές ρεύμα για την ενεργοποίηση των μηχανοευαίσθητων C όσο και με μισό ημιτονοειδές ρεύμα για την ενεργοποίηση των ταξοαίσθητων C. Ακολουθεί αξιολόγηση της αίσθησης του πόνου μέσω ψυχομετρικής κλίμακας βαθμονόμησης της αίσθησης του πόνου (NRS scale). Στη συνέχεια, λαμβάνουμε βιοψίες δέρματος πάχους, 3 mm, 10 εκατοστά πάνω από το έξω σφυρό στο δεξιό κάτω άκρο και στη μεσότητα του πήχη του δεξιού άνω άκρου, στην ομάδα των εθελοντών, ενώ στην ομάδα των ασθενών λάβαμε βιοψίες μόνο στο δεξιό κάτω άκρο.

Αποτελέσματα: Συγκρίνοντας το μέσο μεταξύ των ομάδων, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της έντασης του πόνου στο σημείο του θένaros και της έντασης σε όλα τα υπόλοιπα σημεία που εξετάσαμε, με τον πόνο στο σημείο του θένaros να κυμαίνεται σε αρκετά μικρότερες τιμές σε σχέση με τα υπόλοιπα σημεία. Παρομοίως, βρέθηκε μεταξύ των τιμών στην περιοχή του δείκτη με το μέγα δάκτυλο του ποδιού. Βρέθηκε συσχέτιση στην αύξηση έντασης του πόνου στη μέγιστη ένταση αγωγής του ερεθίσματος για όλα τα σημεία εφαρμογής του ερεθίσματος. Στα υπόλοιπα σημεία βρήκαμε συσχέτιση στην ένταση του πόνου του ερεθίσματος.

Όσον αφορά στις βιοψίες δέρματος, συγκρίνοντας το σημείο στη μεσότητα του πήχη και τα αποτελέσματα της βιοψίας, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του IENFD και της έντασης του πόνου στον πήχη στον ημιτονοειδή ερεθισμό. Επίσης, συγκρίνοντας ratio REM και την βαθμολογία πόνου στον πήχη προκύπτει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση. Όσον αφορά το σημείο βιοψίας στο κάτω άκρο, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του ratio BIF και της έντασης του πόνου στο half sine wave.

Συμπεράσματα: Η διαδερμική ηλεκτρική διέγερση αποτελεί πιθανώς ένα εργαλείο εξέτασης των C ινών και του νευροπαθητικού πόνου, καθώς η πυκνότητα των ινών σχετίζεται με την ένταση της αίσθησης του ερεθίσματος.



P05

ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ SARS-COV-2 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ – ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κωνσταντινίδου Ν.¹, Μπακιτζής Χ., Γρηγοριάδου Ε., Νικολαΐδης Ι., Μποζίκη Μ., Συντήλη Σ., Κεσίδου Ε., Τάτση Θ., Γρηγοριάδης Ν.
Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική, ΑΠΘ

Εισαγωγή: Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας, οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση συμμετέχουν στο πανελλήνιο εμβολιαστικό πρόγραμμα έναντι του ιού Sars-CoV-2. Ενδέχεται όμως, σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, να επηρεαστεί η ανοσοαπόκριση κατόπιν του εμβολιασμού, όσον αφορά την παραγωγή IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας II του ιού, από ορισμένες τροποποιητικές της νόσου αγωγές.

Σκοπός: Πρόκειται για προοπτική μελέτη, εν εξελίξει, σχετικά με την παραγωγή IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας II του ιού Sars-CoV-2, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που έχουν εμβολιαστεί.

Υλικό - Μέθοδος: Στην παρούσα ανάλυση περιλαμβάνονται 78 ασθενείς (55 ή 70,5% γυναίκες, με ηλικία 38.5 ± 10.7 έτη, διάρκεια νόσου 8.52 ± 7.15 έτη, διάμεση EDSS 2.0, εύρος 0-8) εκ των οποίων 68 (87.1%) ελάμβαναν κατά τον εμβολιασμό νοσοτροποποιητική αγωγή. Έγινε καταγραφή του τύπου του εμβολίου καθώς και των επιπέδων των IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας II του ιού που διενεργήθηκαν $87,6 \pm 43.1$ ημέρες από την ολοκλήρωση του εμβολιασμού.

Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς άνευ νοσοτροποποιητικής αγωγής ($n:10$), υπό οξική γλιτιραμέρη ($n:13$), ιντερφερόνη Βήτα -1^ο ($n:5$), τεριφλουνομίδη ($n:4$) και φουμαρικό διμεθυλεστέρα ($n:27$) παρουσίασαν ικανοποιητικό τίτλο IgG αντισωμάτων. Επιπλέον, ένας ασθενής υπό κλαδριβίνη, που εμβολιάστηκε περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη αγωγής, ένας ασθενής υπό ναταλιζουμάμνη, ένας ασθενής υπό αλεμτουζουμάμνη που εμβολιάστηκε 22 μήνες μετά τη τελευταία λήψη αγωγής κι ένας ασθενής υπό ριτουξιμάμνη με εμβολιασμό 10 μήνες μετά τη τελευταία λήψη, παρουσίασαν ικανοποιητικό τίτλο αντισωμάτων. Σε 2/7 (28.5%) ασθενείς υπό φιγκολιμόδη, δεν ανιχνεύθηκαν τίτλοι IgG αντισωμάτων κατόπιν του εμβολιασμού τους, ενώ συνολικά ο τίτλος των αντισωμάτων ήταν ανεξάρτητος από τις μέρες από τον εμβολιασμό ($p:0.27$) και τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων στον ορό ($p:0.75$) κατά τον εμβολιασμό. Σε 6/7 (85.7%) ασθενείς υπό οκρελιζουμάμνη, στους οποίους η μέτρηση των επιπέδων IgG διενεργήθηκε 91.4 ± 11.3 ημέρες από την ολοκλήρωση του εμβολιασμού, δεν ανιχνεύθηκαν IgG αντισώματα. Η απουσία αντισωμάτων ήταν ανεξάρτητη του χρόνου από τον εμβολιασμό ($p:0.47$) και τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων στον ορό κατά τον εμβολιασμό ($p:0.13$).

Συμπέρασμα: Τα έως τώρα αποτελέσματα της μελέτης είναι σύμφωνα με τη τρέχουσα βιβλιογραφία, κατά την οποία η οκρελιζουμάμνη και η φιγκολιμόδη ενδέχεται να επηρεάσουν την παραγωγή IgG αντισωμάτων κατόπιν εμβολιασμού έναντι Sars-CoV-2. Ο ρόλος της σχετιζόμενης με T λεμφοκύτταρα ανοσοαπόκρισης κατόπιν εμβολιασμού, δεν έχει έως τώρα πλήρως διαλευκανθεί. Σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας συστήνεται η διενέργεια επαναληπτικού εμβολιασμού και σε αυτούς τους ασθενείς.



P06

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΕΝΥ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ RRMS ΚΑΙ SPMS

Σπυρόπουλος Χ., Δέδε Σ.

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός: Η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) αποτελεί μια νευρολογική ασθένεια που επηρεάζει μεγάλο αριθμό ανθρώπων. Η πλειοψηφία τους διαγιγνώσκεται αρχικά ως υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα MS (RRMS) και πολλοί αναπτύσσουν αναπηρία με την πάροδο του χρόνου οδηγώντας στη δευτερογενή προϊούσα MS (SPMS). Επειδή η αλληλαγή από RRMS σε SPMS είναι αργή, δεν διαγιγνώσκεται εξ'αρχής αλληλά αναδρομικά. Σκοπός μας είναι ο εντοπισμός των παθοφυσιολογικών διαφορών μεταξύ των φαινοτύπων RRMS και SPMS μέσω ανίχνευσης μεταβολικών ανωμαλιών και σύνδεσης τους με βιοχημικά μονοπάτια προκειμένου να αναδυθούν πιθανοί δείκτες της ασθένειας.

Υλικά - Μέθοδοι: Έπειτα από ανασκόπηση που πραγματοποιήσαμε στη μηχανή αναζήτησης PubMed, εστιάσαμε σε μελέτες, όπου διερευνήθηκαν μεταβολίτες δείγματος ΕΝΥ σε ασθενείς με RRMS, με SPMS και υγιή άτομα (Control). Οι κύριες τεχνικές που αξιοποιήθηκαν για τον εντοπισμό και διαχωρισμό των επιμέρους μεταβολιτών ήταν φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης (HRMS) σε συνδυασμό με υγρή χρωματογραφία (LC-HRMS) και με ανάλυση έγχυσης ροής (FIA-HRMS). Τέλος, οι βιοχημικές διαφορές προσδιορίστηκαν μέσω ανάλυσης διάκρισης μερικών ελάχιστων τετραγώνων (PLS-DA).

Αποτελέσματα: Μέσω των μελετών καταδεικνύεται σημαντική αλλοίωση στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης και συγκεκριμένα διαταραγμένα επίπεδα 5-υδροξυϊνδοξικού, κινουρενικού, N-ακετυλσεροτονίνη και 5-υδροξυτρυπτοφάνης μεταξύ ασθενών SPMS σε σύγκριση με ασθενείς RRMS και υγιή άτομα. Ως προς το μεταβολισμό της πυριμιδίνης εντοπίστηκαν αλλοιωμένα επίπεδα ουριδίνης και δεοξουριδίνης σε ασθενείς SPMS σε σύγκριση με ασθενείς RRMS και υγιή άτομα. Μεταξύ ασθενών SPMS και RRMS βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα θυμίνης, κυνουρενίνης και γλουταμίνης στους SPMS. Τέλος μεταξύ ασθενών SPMS και υγιών ατόμων εντοπίστηκαν αυξημένα επίπεδα του ινδοδολ-3-οξικού, γλυκίνης, ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης και γλυκεροφωσφολιπιδίου PC-O στους πρώτους.

Συμπεράσματα: Από τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών εξάγεται ένας σημαντικός μοριακός χαρακτηρισμός της παθοφυσιολογίας της δευτερογενούς προϊούσας πολλαπλής σκλήρυνσης, ενώ υποστηρίζεται έντονα η διερεύνηση των μεταβολών στους μεταβολίτες του ΕΝΥ για τη μετάβαση από την υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση στη δευτερογενή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση.





P07

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΣΠΑΝΙΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΑΡΑΝΕΟ-ΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΠΛΗ ΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ANTI-HU ΚΑΙ ANTI-ZIC4 ANΤΙΣΩΜΑΤΑ

Κουρτέσης Ι., **Αγγέλογλου Σ.**, Jure T., Φιλίππη Α., Μπαρμπαρή Α., Ψαρράς Δ., Γκαντζός Α., Μαητέζου Μ.

Νευρολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα

Σκοπός: Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα είναι μία οντότητα που αναγνωρίζεται σταδιακά όλο και περισσότερο. Οφείλονται σε ανοσολογική απάντηση σε διάφορα ογκονευρωνικά αντισώματα που εκφράζονται στα καρκινικά και τα νευρικά κύτταρα. Μπορεί να προσβάλλουν όλα τα τμήματα του νευρικού συστήματος. Περιγράφουμε ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς με ταυτόχρονη συμμετοχή του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Περιγραφή περιστατικού: Πρόκειται για γυναίκα 62 ετών, καπνίστρια, με σταδιακά επιδεινούμενη κόπωση, ναυτία, δυσφαγία, διπλωπία και αστάθεια βάδισης. Επισκοπικά εμφάνιζε καχεξία και από τη νευρολογική εξέταση διεπιστώθη αμφοτερόπλευρη πάρεση προσωπικού νεύρου, πάρεση δεξιού απαγωγού νεύρου, δυσκαταποσία, υποφωνία, αμφοτερόπλευρος τρόμος τελικού σκοπού, δυσμετρία αριστερού άνω άκρου, δυσμετρικές σακκαδικές κινήσεις και θετική δοκιμασία ανάπαλσης Gordon-Holmes. Μέσω λαρυγγοσκόπησης και γαστροσκόπησης διεπιστώθη αντίστοιχα πάρεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και υποκινησία του ανώτερου οισοφάγου. Η MRI εγκεφάλου, η CT θώρακος και η ΟΝΠ ήταν χωρίς παθολογία. Στον ορό ανιχνεύθηκαν θετικά anti-Hu και anti-Zic4 αντισώματα με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας. Λόγω ισχυρής υποψίας παρανεοπλασματικού συνδρόμου η ασθενής υπεβλήθη σε FDG-PET το οποίο αποκάλυψε δύο υπερμεταβολικές εστίες· στον οισοφάγο και παρασπονδυλικά στο ύψος του Θ12 σπονδύλου. Στην MRI ΘΜΣΣ ανεδείχθη μάζα μαλακού ιστού παρασπονδυλικά κατά μήκος των σπονδύλων Θ11-Ο1, στην οποία έγινε βιοψία με ανάδειξη μετασταστικού μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα. Θεραπευτικά, η ασθενής έλαβε σχήμα ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης και μεθυλπρεδνιζολόνης χωρίς να βελτιωθεί και κατέληξε μετά από 56 ημέρες νοσηλείας.

Συμπεράσματα: Τα anti-Hu και anti-Zic4 αντισώματα ανευρίσκονται συχνά στα παρανεοπλασματικά σύνδρομα που προκαλούνται από μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, κάτι που μας ώθησε να διερευνήσουμε περαιτέρω με PET-SCAN. Η ασθενής μας εμφάνιζε επιπλέον δύο εξαιρετικά ασυνήθιστα στοιχεία· το πρώτο ήταν η κρανιακή ποληλαπή μονονευρίτιδα ως εκδήλωση παρανεοπλασματικού συνδρόμου, κάτι ιδιαιτέρως σπάνιο και το δεύτερο η ταυτόχρονη προσβολή στο πλαίσιο παρανεοπλασματικού συνδρόμου του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος.





P08

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΠΡΟ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΟΜΙΛΙΑ ΠΗΞΗΣ-ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Χατζηαναγίου Μ.¹, Κρασιός Γ.², Χριστοδούλου Χ.², Παντζαράς Μ.¹, Λαμπριανίδη Α.¹

¹ Τμήμα Νευροανοσολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

² Τμήμα Μοριακής Ιολογίας, Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

Σκοπός: Αξιολόγηση της συνομιλίας θρόμβωσης-φλεγμονής στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (Π.Σ.) μέσα από τη λειτουργική ανάλυση χαρακτηρισμένων προ-φλεγμονωδών IgG αντισωμάτων έναντι παραγόντων πήξης και την παραγωγή/ελευθέρωση κυτοκινών που εμπλέκονται στην φλεγμονή. Συσχετισμός της παρουσίας κυτοκινών με το βαθμό βαρύτητας της νόσου και τις διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων.

Υλικά και μέθοδοι: *In vitro* διέγερση ανθρώπινων αστροκυττάρων με IgG αντισώματα έναντι των παραγόντων FII, FXa, πρωτεΐνης C και πλάσμινης, τα οποία απομονώθηκαν με χρωματογραφία συγγένειας από ορό ασθενών με Π.Σ. ($n = 15$). Δείγματα υγιών δοτών ($n=15$) χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ανίχνευση και ποσοτικοποίηση προ-φλεγμονωδών μορίων (GM-CSF, ICAM-1, IFN α , IFN γ , IL-1 α , IL-8, IL-12p70, CXCL10, CCL3, CCL4, TNF α , TREM2) από το κυτταρικό εκχύλισμα με την εφαρμογή της τεχνολογίας ανοσοδοκιμασίας Luminex xMAP. Χρήση του αλγορίθμου Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) για σύγκριση του βαθμού βαρύτητας της νόσου με τα επίπεδα κυτοκινών σε ορό ασθενών με Π.Σ. ($n = 110$). Συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής με τη συγκέντρωση των πιο πάνω μορίων.

Αποτελέσματα: Υψηλή έκφραση των προ-φλεγμονωδών μορίων στα δείγματα αστροκυττάρων, τα οποία διεγέρθηκαν με IgG ασθενών ($p < 0.01$). Ασθενείς με βαθμό βαρύτητας > 4 MSSS κατέδειξαν υψηλή συγκέντρωση της χημειοκίνης CCL4 σε σχέση με ασθενείς με < 4 MSSS ($p < 0.05$). Άτομα που δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή είχαν αυξημένη συγκέντρωση IL-8 και TREM2 σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή ($p < 0.01$). Επιπλέον, υψηλή συγκέντρωση της χημειοκίνης CXCL10 παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ανοσορρυθμιστική αγωγή σε σχέση με ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή ή λάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή ($p < 0.01$).

Συμπέρασμα: Η συνομιλία θρόμβωσης-φλεγμονής έχει πρόσφατα συνδεθεί με την παρουσία παραγόντων πήξης σε προ-απομυελινωτικές περιοχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος ζωικών μοντέλων Π.Σ. Εδώ, έχουμε αποκαλύψει ότι τα αντισώματα έναντι παραγόντων πήξης επάγουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις διαμέσου της παραγωγής/ελευθέρωσης προ-φλεγμονωδών μορίων. Παράλληλα, η παρουσία αυτών των μορίων συνδέεται με την εξέλιξη της Π.Σ., τονίζοντας τη σημασία τους στο σχεδιασμό νέων στρατηγικών τόσο για την πρόγνωση όσο και την παρακολούθηση της νόσου.





P09

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ OCT ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ευσταθίου Γ.¹, Ντασόπουλος Κ.¹, Σμουστόπουλος Γ.², Καμπανάρου Σ.², Ηλιόπουλος Ι.³

¹ Νευρολογική Κλινική ΓΝΑ Κοργιαλένιο-Μπενάκειο, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

² Οφθαλμολογική Κλινική ΓΝΑ Κοργιαλένιο-Μπενάκειο, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

³ Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ που πλήττει κυρίως νεαρούς ενήλικες οδηγώντας συχνά σε σοβαρή αναπηρία. Είναι γνωστό ότι η νόσος προσβάλλει συχνά το οπτικό νεύρο με τρόπο εμφανή κλινικά (οπτική νευρίτιδα) αλλά και υποκλινικά.

Σκοπός: Στην παρούσα εργασία εφαρμόστηκε η OCT αγγειογραφία –μία μέθοδος εξέτασης που εμφανίστηκε τα τελευταία χρόνια– σε έναν πληθυσμό ασθενών με ΠΣ. Η OCT-αγγειογραφία είναι μία νέα αναίμακτη απεικονιστική μέθοδος που αποτελεί επέκταση της παραδοσιακής OCT και αξιολογεί την κατάσταση του αγγειακού δικτύου διαφόρων περιοχών του οπίσθιου πόλου του οφθαλμού (π.χ. οπτική θηλή, ωχρά κηλίδα).

Υλικό και μέθοδος: Η μέθοδος εφαρμόστηκε σε 30 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ που παρακολουθούνται στο νοσοκομείο «Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός». Σε κάθε οφθαλμό καταγράφηκε το RNFL, το GCC, η περιθηλαία και η παραωχρική αγγειακή πυκνότητα.

Αποτελέσματα: Προέκυψε ότι σημαντικό ποσοστό των οφθαλμών παρουσίαζε παθολογικές τιμές των άνωθεν παραμέτρων και ότι οι οφθαλμοί με οπτική νευρίτιδα είχαν μεγαλύτερο ποσοστό παθολογικών τιμών σε σχέση με τους οφθαλμούς χωρίς οπτική νευρίτιδα. Ιδιαίτερα σημαντική διαπίστωση ήταν το ότι η περιθηλαία αγγειακή πυκνότητα ήταν παθολογική σε όλους τους οφθαλμούς, γεγονός που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον ως βιοδείκτης. Τέλος δεν προέκυψε κάποια συσχέτιση των παραμέτρων με το EDSS.

Συμπεράσματα: Η OCT αγγειογραφία είναι μία μέθοδος που τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για ερευνητικούς σκοπούς στην ΠΣ και φαίνεται ότι προσφέρει έναν αξιόπιστο τρόπο για αναίμακτη αξιολόγηση της οφθαλμικής προσβολής που συμβαίνει συχνά κατά τη διάρκεια της νόσου.





P10

Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ TRL2 ΚΙΝΑΣΗΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΡΥΘΜΙΖΕΙ ΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ CLAUDIN-5 ΠΡΟΑΓΟΝΤΑΣ ΤΗ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Νάνου Α.¹, Μπουρμπούλη Μ.¹, Vetrano S.², Schaeper U.³, Ley S.⁴, Κόλλιας Γ.^{1,5}

¹ Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ», Αθήνα, Ελλάδα

² Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy, ³ Silence Therapeutics GmbH, Berlin, Germany

⁴ The Francis Crick Institute, London, UK

⁵ Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Η αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων είναι σύμπτωμα πολλών νόσων και καθορίζει την εξέλιξη και τη σοβαρότητα τους διευκολύνοντας τη φλεγμονώδη και/ή τη μεταστατική κυτταρική διήθηση. Συγκεκριμένα στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ), μια αυτοάνοση απομυελινωτική ασθένεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η βλάβη ή ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι υψίστης σημασίας, γιατί προωθεί την φλεγμονή και τον νευροεκφυλισμό. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν πως η αποσιώπηση της Tpl2, μιας κινάσης MAP3 με πλειοτροπική αντιφλεγμονώδη δράση, μειώνει την φλεγμονή του ΚΝΣ μέσω κυττάρων στρώματος στο ζωικό μοντέλο της ΣΚΠ (mus musculus), την Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ). Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της Tpl2 και η αποσαφήνιση του αντιφλεγμονώδους μηχανισμού της στο ΚΝΣ. Χρησιμοποιώντας ιστοειδική γενετική αποσιώπηση της Tpl2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ΠΑΕ ποντίκια παρουσίασαν μειωμένη φλεγμονή στο ΚΝΣ και σημαντικά καλύτερη κλινική εικόνα. In vivo και ex vivo πειράματα δείχναν πως η αποσιώπηση της Tpl2 μετά από προ-φλεγμονώδες ερέθισμα οδηγεί στην μεταβολή της έκφρασης των πρωτεϊνών claudin-5 και occludin, που είναι υπεύθυνες για την δημιουργία Στενοσυνδέσμων (Tight Junctions) μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και στην μετέπειτα μείωση της διαπερατότητας των αγγείων, επηρεάζοντας την σηματοδότηση μέσω της κινάσης JNK και την λιπιδωτική αποικοδόμηση πρωτεϊνών. Ο ίδιος μηχανισμός επιβεβαιώθηκε και σε μοντέλο μεταστατικού καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο χαρακτηρίζεται από διήθηση καρκινικών κυττάρων. Εξάλειψη της Tpl2 σε ενδοθηλιακά κύτταρα οδήγησε σε σημαντική μείωση του αριθμού όγκων στον πνεύμονα υπογραμμίζοντας ότι ο ρόλος της Tpl2 στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας δεν περιορίζεται στο ΚΝΣ. Τέλος, η αναστολή της Tpl2 μέσω φαρμακολογικού αναστολέα ή μικρών παρεμβαλλόμενων RNA (siRNA) επιβεβαίωσε τα ευρήματά μας και μείωσε τους μεταστατικούς όγκους στον πνεύμονα. Τα αποτελέσματα αυτά καθιερώνουν έναν νέο ειδικό ρόλο της κινάσης Tpl2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναδεικνύουν το θεραπευτικό δυναμικό της ιστοειδικής αναστολής της Tpl2 σε χρόνιες φλεγμονώδεις και μεταστατικές ασθένειες.



P11

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΨΥΧΩΣΗ: ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ Η ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΜΙΑΣ ΝΟΣΟΥ; ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νικολαΐδης Ι.¹, **Καρακάση Μ.**², Μπακιρτζής Χ.¹, Αφράντου Θ.¹, Συντήλα Σ.¹, Βοζίκη Μ.¹, Γρηγοριάδης Ν.¹

¹ Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

² Γ' Ψυχιατρική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Σκοπός: Σκοπός αυτής της παρουσίασης είναι ένα περιστατικό πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) με συνυπάρχουσα επιληψία, περικρισική ψυχωσική διαταραχή και συνύπαρξη ψυχογενών μη επιληπτικών κρίσεων, καθιστώντας έτσι τη διαφορική διάγνωση δύσκολη και κατ' επέκταση τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση.

Παρουσίαση περιστατικού: Μια 42χρονη γυναίκα με ΠΣ, σύνθετες εστιακές κρίσεις και περικρισική ψυχωσική διαταραχή εισήχθη στην κλινική λόγω αύξησης της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων, επιδείνωση της κινητικότητας, αυξημένη κόπωση και επεισόδια ακράτειας ούρων τον προηγούμενο μήνα. Η ασθενής παρουσιάζει ατομικό ιστορικό με συμπτωματολογία κόπωσης και γενικευμένων μυαλγιών, ακολουθούμενη από την εμφάνιση μείζονος ψυχοπαθολογίας με αυτοκαταστροφικότητα στα πλαίσια οπτικών και ακουστικών εντελilhουσών ψευδαισθήσεων. Επιπλέον, παρουσίασε επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, τα οποία αρχικά θεωρήθηκαν «ψυχογενή», ωστόσο, λόγω αύξησης των επεισοδίων και διενέργειας νέου ΗΕΓ, διεγνώσθη με σύνθετες εστιακές κρίσεις με αριστερή κροταφική προέλευση.

Υλικό και Μέθοδοι: Η διεθνής βιβλιογραφία ανασκοπήθηκε μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων έως τον Οκτώβριο του 2021.

Αποτελέσματα: Και οι 3 νοσολογικές οντότητες παρουσιάζουν συννοσηρότητα με εναλλασσόμενο τρόπο. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, 19%-80% των επιληπτικών ασθενών πιθανό να εμφανίσουν ψυχωσικό επεισόδιο στην πορεία της ασθένειας. Ταυτόχρονα, η ψύχωση είναι 2-3 φορές συχνότερη στη ΠΣ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός της επιληψίας αυξάνεται 3-5 φορές όταν συνυπάρχει με ΠΣ, υποδηλώνοντας συσχέτιση μεταξύ συσσωρευμένης εγκεφαλικής βλάβης και επιληψίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, σημειώνεται ότι η ψυχιατρική συμπτωματολογία είναι πιθανό να προηγείται έτη της έναρξης των νευρολογικών συμπτωμάτων και της διάγνωσης της ΠΣ. Φαίνεται, επίσης να υπάρχει μια οικογενειακή διασταυρούμενη συσχέτιση στην προδιάθεση μεταξύ της ΠΣ και της σχιζοφρένειας. Εκτός από πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, τα γενετικά ευρήματα είναι ενδεικτικά ύπαρξης γενετικού πληθοτροπισμού μεταξύ σχιζοφρένειας και ΠΣ.

Συμπεράσματα: Η ψυχιατρική συννοσηρότητα στη ΠΣ μπορεί να περιπλέξει τη διαγνωστική διαδικασία και την ικανότητα των ασθενών να αναζητήσουν θεραπεία, με δυσμενή επίδραση στη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής αυτών.



P12

ΜΥΟΚΛΟΝΙΚΗ ΑΤΑΞΙΑ ΥΠΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΕ ΝΕΑΡΟ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ ΧΩΡΙΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Καλαμποκίνη Σ.¹, Αρτεμιάδης Α.¹, Χιρμπάκη Ρ.², Μπαργιώτας Π.¹, Στυλιανού Ε.³, Χατζηγεωργίου Γ.¹, Χατζηθασιλείου Μ.⁴, Ζns Π.¹

¹ Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

² Νευρολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Λευκωσία, Κύπρος

³ Διαγνωστικό κέντρο «Αθήα Εύρεσις», Όμιλος Βιοιατρικής, Λευκωσία, Κύπρος

⁴ Τμήμα Νευροεπιστημών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Sheffield, Sheffield, United Kingdom

Σκοπός: Οι σχετιζόμενες με την γλιουτένη διαταραχές (gluten-related disorders) περιλαμβάνουν ανοσοδιαμεσολαβούμενες εντερικές και μη εκδηλώσεις που προκαλούνται από κατανάλωση γλιουτένης σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Από τις νευρολογικές, η αταξία αποτελεί την πιο συχνή εκδήλωση. Παρουσιάζεται η περίπτωση ενός 38χρονου άνδρα με παρεγκεφαλιδική αταξία και μυοκλονικό τρόμο άκρων υποξείας έναρξης.

Υλικό και μέθοδοι: Ο ασθενής παρουσιάστηκε στα εξωτερικά ιατρεία με δυσχέρεια βάδισης και τρόμο των άκρων από μηνός. Επίσης ανέφερε πόνο με νευροπαθητικά στοιχεία στο δεξί κάτω άκρο. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε αταξικό βάδισμα ευρείας βάσης, άρρυθμος μυοκλονικός τρόμος (περίπου 7 Hz) κυρίως του δεξιού άνω άκρου, παληλπαισθησία κάτω άκρων και κατηργημένα αχίλλεια αντανακλαστικά.

Αποτελέσματα: Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν φυσιολογικές. Η νευρογραφία έδειξε μια ήπια μηκο-εξαρτώμενη αξονικού τύπου περιφερική νευροπάθεια. Τα αντισώματα γλιαδίνης, τρανσγλουταμινάσης TG2, TG6 IgA και IgG ήταν θετικά. Η βιοψία δωδεκαδακτύλου έδειξε ευρήματα συμβατά με κοιλιοκάκη, παρά την απουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Η μαγνητική φασματοσκοπία εγκεφάλου έδειξε μειωμένο λόγο N-ακετυλασπαρτικού προς κρεατίνη στο σκώληκα της παρεγκεφαλίδας (<0.73, φυσιολογικά >1.0). Τα ευρήματα ήταν συμβατά με μυοκλονική αταξία σχετιζόμενη με γλιουτένη. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με κλοναζεπάμη και λεβετιρακετάμη και ξεκίνησε αυστηρή δίαιτα ελεύθερη γλιουτένης. Στον επανέλεγχο των 6 μηνών παρουσιάζει βελτίωση των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων.

Συμπεράσματα: Η μυοκλονική αταξία σχετιζόμενη με κοιλιοκάκη χωρίς γαστρεντερικές διαταραχές είναι μια σπάνια εκδήλωση. Η προσβολή της παρεγκεφαλίδας είναι ανοσοδιαμεσολαβούμενη με τη μορφή διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των αντιγονικών επιτόπων στα κύτταρα της παρεγκεφαλίδας και του πεπτιδίου γλιουτένης. Αντιμετωπίζεται με καλά αποτελέσματα με δίαιτα ελεύθερη γλιουτένης και σε μη ανταπόκριση με ανοσοκατασταλτικά. Η ευαισθησία στη γλιουτένη και η κοιλιοκάκη πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση παρεγκεφαλιδικής αταξίας με ή χωρίς μυοκλονικό τρόμο σε ασθενείς όλων των ηλικιών, ακόμη και σε απουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων.





P13

RNA EDITING MODIFICATIONS DEFINE DISEASE MANIFESTATIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Dafou D.¹, Kanata E.², Kiriakidis K.¹, Karagianni K.¹, Pettas S.¹, Dimitriadis A.², Bekas N.¹, Theotokis P.³, Kesidou E.³, Lagoudaki R.³, Touloumi O.³, Xanthopoulos K.², Grigoriadis N.³, Sklaviadis T.²

¹ Department of Genetics, Development, and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki

² Neurodegenerative Diseases Research Group, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki

³ Multiple Sclerosis Center, B' Neurological Department AHEPA Hospital Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki

Microglia, the macrophages of the Central Nervous System (CNS), can be polarized either to the M1 type, releasing pro-inflammatory, or to the M2 type, releasing anti-inflammatory cytokines. It is hypothesized that the M1/M2 phenotype balance plays an important role in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) and Multiple Sclerosis (MS) disease progression. The transition from the proinflammatory M1 phenotype to the regulatory or anti-inflammatory M2 phenotype can lead to restoration of homeostasis and improved functional outcomes.

RNA editing, a post-transcriptional mechanism that introduces RNA:DNA differences through ADAR- and APOBEC- mediated deamination of Adenosines (A-I) or Cytidines (C-U) has been implicated with disease progression in EAE and MS. A-I editing is the most common conversion in mammals; ADAR1 is involved in innate immune modulation and is widely expressed in CNS. ADAR1 is overexpressed in inflammation and fittingly in the acute phase of EAE microglia. RNA-seq analysis from naive and EAE (preclinical and clinical) microglia established global RNA editome profiles. Furthermore, A-I and C-U alterations in transcripts implicated in microglia polarization and activation were, for the first time, experimentally validated in EAE- brain tissue and microglia. Our analysis highlighted commonly differentially edited, microglial polarization pathways enriched for A-I edited transcripts, between EAE and MS natural appearing white matter, active and inactive lesions, identifying potential pathogenetic markers and drivers. Subsequent analysis of monoclonal ADAR1 knock-out (KO) microglial cell lines (BV2) following LPS/IL4-treatments established microglia-specific polarization markers that can be associated with specific population subsets enriched for disease-related genes and RNA signatures validated in independent sets of single nucleus data. Thus, identifying microglia profiles and ADAR1 edited transcripts being altered in MS.

Our data advance the understanding of ADAR1 mediated A-I editing in the modulation of microglial response, through identification, experimental and functional validation of novel immune modulatory ADAR1 targets.





P14

Η ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΤΟΥ ΤΝF ΠΡΟΑΓΕΙ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΦΛΟΙΟ

Μπούτου Α.¹, Ρουφαγάλης Η.¹, Πολιτοπούλου Κ.¹, Tesi R.², Barnum C.², Κυραργύρη Β.¹, Probert L.¹

¹ Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα

² INmune Bio, La Jolla, USA

Εισαγωγή: Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια αυτοάνοση νευροεκφυλιστική απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) όπου η επαναμυελίνωση σταδιακά αποτυγχάνει οδηγώντας σε μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες. Ο TNF, ως βασική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, συναντάται ως διαλυτός με επιβλαβή ρόλο, είτε ως διαμεμβρανικός με ευεργετικό ρόλο στην παθολογία της ΣΚΠ.

Σκοπός: Σκοπός είναι η μελέτη της ευεργετικής δράσης της αναστολής του διαλυτού TNF, ως πιθανό θεραπευτικό στόχο για την επαναμυελίνωση στην ΣΚΠ. Για την επίτευξη του εφαρμόστηκε σε C57BL/6 ποντίκια το μοντέλο απομυελίνωσης cuprizone, το οποίο προσομοιάζει βασικά χαρακτηριστικά της ΣΚΠ όπως απομυελίνωση, μικρογλοία και αστροκύτωση. Χορηγήθηκε υποδόρια XPro1595, ένας εκλεκτικός αναστολέας του διαλυτού TNF και μελετήθηκε ο εγκεφαλικός φλοιός με τεχνικές ανοσοφθορισμού και τριδιάστατης απεικόνισης υψηλής ευκρίνειας συγκρίνοντας ομάδες ποντικών που λαμβάνουν θεραπευτικά XPro1595 ή φυσιολογικό ορό (control).

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η εκλεκτική αναστολή του διαλυτού TNF προάγει την επαναμυελίνωση στον εγκεφαλικό φλοιό. Σε κυτταρικό επίπεδο, παρατηρήθηκε πρώιμη αύξηση του πληθυσμού της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων, υποδεικνύοντας πιθανή συσχέτιση της ενεργοποίησής τους ως απόκριση στην απομυελίνωση. Επιπλέον, τριδιάστατη ανάλυση υπέδειξε αυξημένη φαγοκυττάρωση της μυελίνης από τη μικρογλοία, οδηγώντας πιθανόν σε πιο αποτελεσματική εκκαθάριση και πρόωρη επαναμυελίνωση. Τα προαναφερθέντα in vivo ευρήματα επιβεβαιώθηκαν in vitro σε καλλιέργεια μακροφάγων όπου η αναστολή του διαλυτού TNF αύξησε τη φαγοκυττάρωση της μυελίνης. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η θεραπευτική χορήγηση XPro1595 στο μοντέλο της Πειραματικής Αυτοάνοσης Εγκεφαλομυελίτιδας βελτίωσε την κλινική εικόνα των ποντικών στη χρόνια φάση της ασθένειας, ενισχύοντας ωστόσο την έκφραση νευροφλεγμονώδων δεικτών στην έναρξή της.

Συνοπτικά, ενδιαφέρον εγείρει η ανάπτυξη πρώιμων φλεγμονωδών αντιδράσεων της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων στην φλοιϊκή φαιά ουσία, με πιθανή ευεργετική δράση, η οποία οδηγεί σε επαρκή εκκαθάριση της κατεστραμμένης μυελίνης και σε επαναμυελίνωση. Εν κατακλείδι, η αναστολή του διαλυτού TNF αποτελεί έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο για προαγωγή των επιδιορθωτικών μηχανισμών του ΚΝΣ και της επαναμυελίνωσης στη ΣΚΠ.





P15

ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ «ΠΑΓΩΜΑ» ΤΗΣ ΒΑΔΙΣΗΣ (FREEZING OF GAIT) ΣΤΗ ΝΟΣΟ PARKINSON

Στάση Σ., Νοσίρ-Χαννά Σ., Χαλδαιόπουλος Θ.

Ερευνητικό Εργαστήριο Νευρομυϊκής και Καρδιαγγειακής Μελέτης της Κίνησης (LANECASM), Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Σκοπός: Η νόσος του Parkinson είναι μια νευροεκφυλιστική πάθηση που εμφανίζει διαταραχές στάσης, κίνησης και βάδισης. Στην Ελλάδα πάσχουν 24.000 άτομα από τη νόσο. Σε ποσοστό έως 63%, στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται το χαρακτηριστικό «πάγωμα» [freezing of gait (FOG)] κατά την έναρξη και διάρκεια της βάδισης, όπου ο ασθενής αισθάνεται επιτόπιο τρόπο και ανικανότητα εκκίνησης της βάδισης, δυσκολία κατά την αλλαγή κατεύθυνσης και τη διέλευση από διόδους περιορισμένου πλάτους. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την ανεύρεση κατάλληλων φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του FOG.

Υλικό και μέθοδοι: Η βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed, ScienceDirect, PEDro, Scopus, χρησιμοποιώντας κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: Parkinson, gait-freezing, physiotherapy, cueing. Κριτήρια επιλογής των ερευνών ήταν: η συγγραφή τους να έχει πραγματοποιηθεί στην αγγλική γλώσσα και να έχουν δημοσιευθεί τη τελευταία δεκαετία. Αποκλείστηκαν ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.

Αποτελέσματα: Κατά την ανασκόπηση ανευρέθηκαν 149 έρευνες, εκ των οποίων μελετήθηκαν οι 44 και τελικά επιλέχθηκαν 10 έρευνες. Οι φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις για το FOG αποσκοπούν στην ανάκτηση και τον επανασυντονισμό της μειωμένης αντίληψης του ρυθμού και του συγχρονισμού των κινήσεων και κατηγοριοποιούνται σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα, αφορά στη χρήση εξωτερικών διευκολυντικών ερεθισμάτων κατά την εκτέλεση ασκήσεων, δραστηριοτήτων ή βάδιση (Cueing method). Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να είναι ακουστικά (μουσική, μετρονόμος), οπτικά (φωτεινές ενδείξεις, γραμμές ή κώνοι στο δάπεδο), ιδιοδεκτικά (δόννηση) ή φορετοί αισθητήρες ανατροφοδότησης (wearable feedback sensors). Στην δεύτερη ομάδα κατηγοριοποιούνται οι ασκήσεις μέσα στο νερό (υπερπήδηση εμποδίων, αλλαγές κατεύθυνσης). Τέλος, η τρίτη ομάδα αφορά στην παραδοσιακή κινησιοθεραπεία (ασκήσεις αντίστασης, ισορροπίας, τεχνικές χαλάρωσης, ή συνδυασμό αυτών).

Συμπεράσματα: Όλες οι φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις βρέθηκαν να είναι αποτελεσματικές, όμως η μέθοδος Cueing φαίνεται να υπερέχει. Ωστόσο, αναγκαία είναι η διεξαγωγή περισσότερων, συγκριτικών και με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ερευνών για τα οφέλη των φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση του FOG σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.





P16

OCCUPATIONAL THERAPY INTERVENTION FOR ADULTS LIVING WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A LITERATURE REVIEW OVER THE PAST DECADE

Vlotinou P.¹, Τσίπτσιος Δ.¹, Γιοφτσίδου Β.², Καραδάτκου Ρ.², Τσιαούση Κ.², Βαδικόλιας Κ.¹, Ηλιόπουλος Ι.¹

¹ Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ Έβρου, Αλεξανδρούπολη

² ΔΙΕΚ Τμήμα Β. Εργοθεραπείας, Αλεξανδρούπολη

Background: Multiple Sclerosis (MS) has a multidimensional impact on a patient's life, affecting the occupational performance. Not only physical but also cognitive aspects are influenced reflecting negatively on quality of life. MS treatment is carried out by a multidisciplinary team and is based on pharmacological and non pharmacological interventions that aim to maintain daily life skills. Among non-pharmacological interventions, occupational therapy focuses on daily activity, participation and occupational performance.

Objectives: To investigate the efficacy of occupational therapy interventions for adults living with MS.

Methods: A literature research of two databases (The Cochrane and Scopus) was conducted in order to trace all full text, randomized controlled trials and clinical trials published from 2010 to 2021 utilizing. The key words "occupational therapy" AND "multiple sclerosis" AND "adults" were set as search criteria.

Main results: 189 studies were initially identified and 25 met all the inclusion criteria. These studies were divided in four categories: 1. occupational therapy interventions for fatigue management, 2. for physical rehabilitation, 3. cognitive interventions and 4. "other interventions". Most studies exhibited small sample size, low results generalizability and lack of long term evaluation. Only three studies reported no improvement in autonomy and participation post occupational therapy interventions. In the other 22 studies the positive impact of occupational therapy was underlined. Techniques for fatigue management were studied mostly based on the Packer program and the effect of motor imagery was reported. Physical rehabilitation interventions focused on enhancing motor skills to reduce falls and upper limb manual dexterity. Cognitive interventions included new routines and techniques about memory, employment and daily living. The assistive technology was mentioned as well. With regards to "other interventions", the utilization of virtual reality was proposed as complementary to conventional interventions and music therapy in combination with communication and emotional expression techniques for the improvement of quality of life aspects.

Conclusion: Occupational therapy interventions are deemed necessary for adults living with MS as they improve occupational performance and activities of daily living.





P17

ΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ CIDP ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ LONG COVID

Φωτιάδου Α., Μαυράκη Ε., Τσίτσας Δ., Τερζούδη Α., Μακρή Ε., Κιαμελίδης Σ., Τσαλκίδης Δ., Μεταξάς Ν., Οσμάντσα Α., Βαδικόλιας Κ., Ηλιόπουλος Ι.

Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

Εισαγωγή: Σύνδρομο Guillain-Barre (GBS) σχετιζόμενο με λοίμωξη από SARS-CoV-2 έχει πρόσφατα περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία, ακολουθώντας το τυπικό μεταλοιμώδες πρότυπο, σπανιότερα παραλοιμώδες, αλλήλ και ως μέρος του συνδρόμου Long Covid.

Παρουσιάζουμε το 1^ο περιστατικό οξείας απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας με ιστορικό λοίμωξης με SARS-CoV-2 προ μηνών και τελική διάγνωση οξείας έναρξης χρόνιας φλεγμονώδους πολυριζονευροπάθειας (A-CIDP).

Περιστατικό: Γυναίκα 52 ετών εισήχθη στην κλινική μας αιτώμενη από δεκαήμερου προοδευτικά επιδεινούμενη δυσχέρεια βάδισης και δυσαισθησίες άκρων. Προ 11 εβδομάδων είχε νοσήσει και ιαθεί λόγω COVID-19, ενώ ήταν ανεμβολίαστη έναντι SARS-CoV-2. Στην εξέταση διαπιστώθηκαν αδυναμία άπω άνω άκρων 4/5 (MRC Grade), εγγύς και άπω κάτω άκρων 2/5, αρεφλεξία άνω και κάτω άκρων και υπαισθησία κατανομής γαντιών-καλτσών. Δεν παρουσιάστηκαν ορθοκυστικές διαταραχές, δυσαυτονομία, προσβολή κρανιακών συζυγιών ή ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών. Στο ENY διαπιστώθηκε λευκωματοκυτταρικός διχασμός (λευκώμα 74mg/dl, 0 κύτταρα), ενώ ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ανέδειξε πρωτοπαθώς απομυελινωτική αισθητικοκινητική πολυριζονευροπάθεια.

Ετέθη η διάγνωση GBS και χορηγήθηκε 5θήμερο σχήμα γ-σφαιρίνης με συνακόλουθη βελτίωση και δυνατότητα βάδισης με βοήθεια βακτηρίας κατά την έξοδο.

5 εβδομάδες μετά το πρώτο επεισόδιο εμφάνισε νέα κλινική και νευροφυσιολογική επιδείνωση και θεωρήθηκε ως σχετιζόμενο με θεραπεία GBS με διακυμάνσεις (GBS-TRF). Αντιμετωπίστηκε με 7 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης και εξήλθε βελτιωμένη.

11 εβδομάδες μετά το πρώτο επεισόδιο παρουσίασε δεύτερη επιδείνωση, οπότε ετέθη η τελική διάγνωση της A-CIDP. Χορηγήθηκε 5θήμερο σχήμα γ-σφαιρίνης και 4ήμερο δεξαμεθαζόνης 40mg/ημέρα pos με επακόλουθη βελτίωση και σταθεροποίηση.

Συζήτηση: Κατά τον WHO, σύνδρομο Long COVID ορίζεται ως εκείνο που εμφανίζεται περίπου 3 μήνες μετά από νόσηση με SARS-CoV-2, με συμπτώματα διάρκειας τουλάχιστον 2 μηνών που δε δύναται να αποδοθούν αλλοιού. Το συγκεκριμένο περιστατικό αποτελεί την πρώτη περιγραφή A-CIDP στη διεθνή βιβλιογραφία ως εκδήλωση συνδρόμου Long COVID μετά από νόσηση και ίαση από SARS-CoV-2 και απουσίας προηγθέντος σχετικού εμβολιασμού.





P18

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF MAJOR MENTAL DISORDERS RELATED TO CARDIOVASCULAR DISEASE

Skavatsos D., Asimakopoulou E., Triantis C., Nobelos P.

Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Cyprus

Aim: The aim of this work is to present the pathophysiological mechanisms of serious mental disorders that may be related to the development of cardiovascular disease.

Methods: A bibliographic research took place, using the terms “depression, bipolar disease, schizophrenia cardiovascular diseases, pathophysiological mechanisms” as key words through PubMed and Scopus.

Results: Mental disorders including depression, bipolar disorder and schizophrenia, appear to be associated with both development and progression of heart disease. The interaction between mental disorders and heart disease, are supported by epidemiological data and by the associated mechanisms. The occurrence of inflammation, oxidative and biological stress as well as hormonal and neurotransmitter disorders in coagulation, tissue perfusion, vascular dysfunction and genetic mechanisms get involved in these mental disorders. The combination of these pathopsychological mechanisms and the general risk factors leads to increased rates of comorbidity and mortality. In studies of patients with comorbid coronary heart disease and depression, there were signs of cardiovascular dysfunction, including increased heart rate, mainly in stress, QT prolongation and ventricular arrhythmia. Moreover, there is a dose-response relationship between the severity of depression and cardiovascular risk, with the presence of even mild symptoms of untreated depression involving some cardiovascular risk. Furthermore, the causes of increased mortality in patients with schizophrenia are similar to those of the general population with metabolic syndrome and diabetes mellitus, while failure to receive antipsychotic medication could lead to obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia.

Conclusion: These data could be used not only as a source for future anti-inflammatory therapeutic approaches, but also as a guideline for the appropriate selection of therapeutic agents, by taking a more comprehensive view of the patient's comorbidity.





P19

ΦΑΡΜΑΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ GABA-B+, SOX1+, ZIC4+ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Λιόλιου Φ., Μητκάνη Κ., Ελευθεριάδου Κ., Βογιατζή Χ., Τσεριώτης Β., Θωμάς Δ., Παπαδόπουλος Π., Κούκου Σ., Γουργιώτης Ι., Νόιστη-Μιχάλη Φ., Μιχάλης Ν.

Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Άγιος Παύλος

Εισαγωγή: Η λιμβική εγκεφαλίτιδα παρουσιάζει ένα φάσμα κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων και είναι αυτοάνοσης ή παρανεοπλασματικής αιτιολογίας. Ειδικότερα η εγκεφαλίτιδα σχετιζόμενη με αντισώματα έναντι του GABA-B συναπτικού υποδοχέα εκδηλώνεται συνήθως με επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές νοητικών λειτουργιών και συμπεριφοράς και αποδίδεται περίπου στις μισές περιπτώσεις σε συνυπάρχουσα κακοήθεια, κατά κύριο λόγο σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκονται επιπλέον αυτοαντισώματα στον ορό ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Παρουσίαση περιστατικού: Άρρεν ασθενής, 63 ετών, παρουσίασε πολλαπλές τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις ανθεκτικές στην αντιεπιληπτική αγωγή, με επακόλουθες διαταραχές συμπεριφοράς και μνήμης. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα, ενώ η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού δεν ανέδειξε πλειοκυττάρωση ή αυξημένο λεύκωμα, αλλήλα υψηλό IgG index. Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα καταγράφηκε παθολογική δραστηριότητα τύπου 'delta brush'. Στον ανοσοολογικό έλεγχο βρέθηκαν αντισώματα έναντι GABA-B υποδοχέων, SOX1 και zic4 στον ορό. Λόγω της ισχυρής συσχέτισης των ανωτέρω με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα πραγματοποιήθηκε CT θώρακος-άνω-κάτω κοιλίας-οπισθοπεριτοναίου και PET/CT με ανάδειξη παθολογικών προτραχειακών και δεξιών πυλαίων λεμφαδένων και μόρφωμα δεξιάς πύλης, αντίστοιχα. Η οριστική διάγνωση μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα τέθηκε κατόπιν βιοψίας μέσω μεσαυθισκόπησης. Ο ασθενής υπεβλήθη σε θεραπεία με στεροειδή ενδοφλεβίως και πλάσμαφαίρεση με μερική ύφεση των συμπτωμάτων. Ακολούθησε χημειοθεραπεία με νετουπιτάνη και ετοποζίδη και ακτινοθεραπείες με περαιτέρω σημαντική βελτίωση των νοητικών λειτουργιών και πλήρη υποχώρηση των επιληπτικών κρίσεων.

Συμπεράσματα: Παρουσιάζεται περιστατικό αυτοάνοσης, λιμβικής αντι-GABA-B εγκεφαλίτιδας με βασική εκδήλωση τις φαρμακοανθεκτικές επιληπτικές κρίσεις και τις διαταραχές μνήμης και συμπεριφοράς που οδήγησε στην διάγνωση συσχετιζόμενου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με βελτίωση της συμπτωματολογίας μετά από ανοσοθεραπεία και ογκολογική θεραπεία. Καταγράφεται η περιστασιακή συνύπαρξη άλλων παρανεοπλασματικών αντισωμάτων και η ενίοτε φυσιολογική απεικόνιση εγκεφάλου. Υπερτονίζεται η αξία της έγκαιρης διάγνωσης και εξονυχιστικής διερεύνησης της παρανεοπλασματικής εγκεφαλίτιδας για την αποτελεσματικότερη θεραπεία και καλύτερη πρόγνωση.





P20

AUTOPHAGY IS NECESSARY FOR OLIGODENDROCYTE MATURATION AND CNS MYELINATION

Ktena N.^{1,2}, Kaplanis S.^{1,2}, Nikolettou V.³, Karagogeos D.^{1,2}, Savvaki M.^{1,2}

¹ Foundation for Research and Technology, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Heraklion, Greece

² School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

³ Department of Fundamental Neurosciences, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Autophagy comprises a major lysosome-dependent degradation mechanism which engulfs, removes, and recycles unwanted cytoplasmic material, including damaged organelles and toxic protein aggregates. Although a few studies implicate autophagy in CNS demyelinating pathologies, its role, particularly in oligodendrocytes and CNS myelin, remains poorly studied.

We will present data on the significance of macroautophagy in the nervous system, focusing on myelinating glia of the CNS and myelin homeostasis. To this end, we have used both *in vitro* and *in vivo* approaches. *In vitro*, pharmacological and genetic inhibition of autophagy have revealed severe defects in myelin sheet formation, delayed maturation and altered cellular distribution of major myelin protein constituents. In parallel, we are currently examining the role of autophagy *in vivo*, utilizing a new conditional mutant mouse line that we have generated, in which a core gene of autophagic machinery (*atg5*) is specifically ablated in the myelinating glial cells after tamoxifen administration (*plp-CreERT2; atg5^{fl/fl}*). Biochemical and ultrastructural analysis of this mouse line has revealed differences in myelin protein levels as well as morphological alterations in conditional mutant animals compared to age-matched controls.

In summary, our data support the novel principle that the progression of myelination in the CNS requires the involvement of a fully functional autophagic machinery.

We acknowledge funding from the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI), the National Multiple Sclerosis Society (NMSS, pilot Research Grant) and from The Company of Biologists (Travelling Fellowship). We are grateful to Dr. Irina Kolotueva for expert assistance at the EM Facility of UNIL.





P21

ΝΟΣΗΣΗ ΑΠΟ COVID-19 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ 401 ΓΣΝΑ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΕΙΣ

Ακριβάκη Α., Γκοτζαμάνης Β., Καρδιάκου Α., Φάκας Ν.

Νευρολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Σκοπός: Καθώς η πανδημία του SARS-CoV-2 εξελίσσεται, παραμένουν ερωτήματα σχετικά με την ευπάθεια, τον κίνδυνο σοβαρής νόσησης ή/και δυσμενούς έκβασης σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), σε σχέση με τα χαρακτηριστικά της νόσου και τις λαμβανόμενες νοσοτροποποιητικές θεραπείες (DMTs). Σκοπός μας ήταν η καταγραφή των περιπτώσεων νόσησης από COVID-19 στον πληθυσμό ασθενών με ΠΣ της Κλινικής μας και η ανάλυση των χαρακτηριστικών και της έκβασής τους.

Υλικό και Μέθοδοι: Η πληροφόρηση προήλθε είτε με απευθείας ενημέρωση από τους ασθενείς είτε κατόπιν εντοπισμού θετικών αντισωμάτων σε έλεγχο πριν τον εμβολιασμό, στα πλαίσια προοπτικής μελέτης ανοσοποίησης στους ασθενείς με ΠΣ. Οι ασθενείς απάντησαν σε σχετικό ερωτηματολόγιο τηλεφωνικά ή ηλεκτρονικά.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν 24 περιπτώσεις νόσησης από COVID-19, 18 (75%) γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν 46 έτη (22-67), η μέση διάρκεια νόσου 10.4 έτη (1-25) και η μέση EDSS 2.5 (0-6.5). Οι 20 (83%) αφορούσαν συμπτωματική ροίμωξη, ενώ 4 διαπιστώθηκαν αναδρομικά σε έλεγχο αντισωμάτων. Από τους 24 ασθενείς, οι 20 (83%) ελάμβαναν DMTs (GA 2, IFN 3, Teriflunomide 3, DMF 7, Natalizumab 2, Ocrelizumab 2, Rituximab 1). Από τους 20 συμπτωματικούς ασθενείς, 3 (15%) νοσηλεύθηκαν, οι 2 σε ΜΕΘ. Αμφότεροι είχαν προϋούσα ΠΣ, ελάμβαναν anti-CD20s, με EDSS 5 και 6.5 και ηλικία 50 και 62, αντίστοιχα, χωρίς συννοσηρότητες. Η πρώτη εξ' αυτών κατέληξε. Υποτροπή της ΠΣ μετά τη νόσηση εκδήλωσαν 8 ασθενείς (35%) και έλαβαν κορτιζόνη. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν 15 (3-50) μέρες. Σε 12 περιπτώσεις (60%) η μετάδοση προερχόταν από την οικογένεια και σε 5 (25%) από την εργασία. Post-COVID συμπτώματα ανέφεραν 6 ασθενείς (30%). Σχετικά με τον εμβολιασμό, 21/24 ασθενείς (88%) ήταν ανεμβολίαστοι.

Συμπεράσματα: Τα ποσοστά επίπτωσης, σοβαρής νοσηρότητας και θνητότητας από COVID-19 στον πληθυσμό των ασθενών μας με ΠΣ είναι 4.8%, 0.6% και 0,2%, αντίστοιχα, χωρίς σημαντικές διαφορές από αυτά του γενικού πληθυσμού. Επισημαίνεται η αναγκαιότητα εμβολιασμού όλων των ασθενών με ΠΣ.





P22

ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ ΜΕ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΜΥΟΣΙΤΙΔΑΣ: ΣΠΑΝΙΑ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (CHECK POINT INHIBITORS) – ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Καρακατσάνη Ε., Σωτηρίου Κ., Καζάκου Μ.

Νευρολογική Κλινική ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς

Σκοπός: Η ανοσοθεραπεία αποτελεί καινοτόμα θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων με ενίοτε θεαματικά αποτελέσματα. Με τη χρήση των αναστολέων σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors-ICI) μπλοκάρονται ανασταλτικοί μηχανισμοί ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων καθιστώντας τα καρκινικά κύτταρα «ορατά» στο ανοσιακό σύστημα. Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το αντιγόνο 4 των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTLA-4) (ipilimumab) ή τον υποδοχέα της πρωτεΐνης 1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1) (nivolumab, pembrolizumab) ή τον συνδέτη της πρωτεΐνης 1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab).

Υλικό: Παρουσιάζουμε γυναίκα 91 ετών με βλεφαρόπτωση, υποφωνία και αδυναμία στήριξης κεφαλής, η οποία διαγνώσθηκε με μυασθένεια, σε έδαφος κακοήθους μεταστατικού μελανώματος, υπό αγωγή με pembrolizumab. Η ασθενής ετέθη σε αγωγή με νεοστιγμίνη και κορτικοειδή με αρχικά βελτίωση της κλινικής εικόνας. Την 3^η ημέρα νοσηλείας παρουσίασε έντονη αναπνευστική δυσχέρεια, ακολούθησε διασωλήνωση και τελικά επήλθε θάνατος λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας. Αυξημένες τιμές κρεατινικής κινάσης (2187 pg/ml) και των καρδιακών βιοδεικτών (τροπονίνη και νατριουριτικό πεπτίδιο) επιβεβαίωσε τη συνύπαρξη μυοσίτιδας και φλεγμονώδους μυοκαρδίτιδας.

Μέθοδοι - Αποτελέσματα: Στον ορό της ασθενούς ανευρέθηκαν θετικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ανέδειξε μυοπαθητικές μονάδες σε στερνοκλειδομαστοειδή και δελητοιδή δεξιά. Από την υπερηχοκαρδιογραφηματική μελέτη δεν αναδείχθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Συμπεράσματα: Οι ICI οδηγούν σε επαγωγή της δράσης των κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων τόσο ενάντια των καρκινικών όσο και υγιών κυττάρων με πιθανή εμφάνιση αυτοανοσίας. Η εκδήλωση ανοσοσχετιζόμενων νευρολογικών επιπλοκών χρήζει επαγρύπνησης και συνεργασίας νευρολόγων και ογκολόγων. Η εμφάνιση μυασθενικού συνδρόμου συνήθως εκδηλώνεται στα αρχικά στάδια θεραπείας ενώ η συνύπαρξη με μυοσίτιδα και μυοκαρδίτιδα έχει επιβαρυμένη πρόγνωση.





P23

ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ SARS-COV-2 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 8 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΜΙΑΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

Ακριβάκη Α.¹, Γκοτζαμάνης Β.¹, Οικονομίδου Χ.², Καρδιάκου Α.¹, Ακάλεστος Α.³, Χαριτάκη Ι.⁴, Πετρίδου Ι.², Σκαγιάκου Ν.², Σφήκας Ε.¹, Τζαβέλλη Δ.¹, Τσιμπονάκης Α.¹, Τέρπος Ε.⁴, Φάκας Ν.¹

¹ 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Affidea Διαγνωστικά Κέντρα, Καλλιθέα, Αθήνα

³ Roche Diagnostics (Hellas) SA

⁴ Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, Γενικό ΓΝΑ Αλεξάνδρα

Σκοπός: Η αξιολόγηση του βαθμού επίτευξης χυμικής ανοσολογικής απάντησης έναντι του SARS-CoV-2 σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), σε σχέση με τη Νοσοτροποποιητική Θεραπεία.

Υλικό και Μέθοδοι: Τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, στη μελέτη είχαν ενταχθεί 260 ασθενείς, άνω των 18 ετών, προγραμματισμένοι να εμβολιασθούν έναντι του SARS-CoV-2 και αντίστοιχος αριθμός υγιών εθελοντών. Διενεργήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός του τίτλου των ολικών αντισωμάτων έναντι της RBD περιοχής της πρωτεΐνης (S) Spike (Anti-SARS-CoV-2S), προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός χυμικής απάντησης, 8 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Ασθενείς με θετικό τίτλο αντισωμάτων προ του εμβολιασμού εξαιρέθηκαν.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 5 ομάδες, ανάλογα με τη θεραπεία: ομάδα 1: anti-CD20s, n = 36 (Ocrelizumab 14, Rituximab 21, Ofatumumab 1), ομάδα 2: S1Ps, n = 39 (Fingolimod 33, Ponesimod 3, Ozanimod 2, Siponimod 1), ομάδα 3: IRTs, n = 19 (Cladribine 4, Alemtuzumab 15), ομάδα 4: IMDs, n = 132 (IFN β 1-α 19, Glatiramer Acetate 17, Teriflunomide 16, DMF 40, Natalizumab 30, άλλα 10), ομάδα 5: χωρίς θεραπεία, n = 34. Συνολικά, 85% των ασθενών και 100% των υγιών ανέπτυξαν τίτλο αντισωμάτων >0.8 U/ml, που αποτελεί το όριο ορομετατροπής. Οι ασθενείς των ομάδων 1 και 2 παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οροθετικότητας συγκρινόμενοι με τις άλλες ομάδες (35% και 66%, αντίστοιχα, έναντι 100%, $p < 0.001$), με σημαντικά χαμηλότερο μέσο τίτλο αντισωμάτων. Στην ομάδα 1, η απόσταση από την τελευταία έγχυση συσχετίστηκε θετικά με την ανάπτυξη αντισωμάτων ($p < 0.001$), καθώς και ο απόλυτος αριθμός CD19+ ($p = 0.002$). Στην ομάδα 2, οι ασθενείς με λεμφοπενία παρουσίασαν χαμηλότερο ποσοστό ανοσιακής απάντησης στον εμβολιασμό (52% vs 100%, $p = 0.014$).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με ΠΣ χωρίς αγωγή ή υπό θεραπεία πλην των anti-CD20s και S1Ps ανέπτυξαν επαρκή χυμική ανοσιακή απάντηση έναντι του SARS-CoV-2, παρόμοια με αυτή των υγιών. Ο απόλυτος αριθμός CD19+ και η παρουσία λεμφοπενίας κατά τον εμβολιασμό, φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία όσον αφορά την ανοσιακή απάντηση σε ασθενείς υπό anti-CD20s και S1Ps αντίστοιχα, με πιθανή κλινική εφαρμογή ενόψει της αναμνηστικής δόσης εμβολίου.





P24

THE ROLE OF NICOTINAMIDE IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM RE/MYELINATION

Kaplanis I.^{1,2}, Ktena N.^{1,2}, Savvaki M.^{1,2}, Karagogeos D.^{1,2}

¹ FORTH/IMBB, Heraklion, Greece

² School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

The purpose of this study is to investigate the mechanism of action of Nicotinamide (NAM), a natural inducer of autophagy which mimics caloric restriction, in CNS remyelination, as well as its possible use as therapeutic molecule against demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS). Caloric restriction induces autophagy, a key catabolic pathway that plays an important role in myelinating glia. Pilot data in our laboratory support the role NAM in the proliferation and differentiation of oligodendrocyte precursors under both normal and remyelinating conditions. For this study we used two different approaches: a) *ex vivo* brain slice cultures and b) *in vivo* experiments. For *ex vivo* studies we used brain slices from postnatal four mice focusing at the motor cortex area and we are investigate the effect of NAM both in normal and demyelinating condition. For *in vivo* studies we used three moth old mice. LPC was injected stereotactically and the level of remyelination was evaluated fourteen days after injection. After colocalization analysis we conclude that NAM enhances myelination of axons during development, while also increase the level of remyelination after LPC demyelination in motor cortex area. Enhanced remyelination observed in *in vivo* model when LPC injection followed by intraperitoneal administration of NAM for fourteen days. Overall our data strongly support that nicotinamide treatment increase the remyelination after LPC demyelination, while also enhance myelination during development. More experiments have been designed to further elucidate the mechanism of action of Nicotinamide and its promising role as an agent against demyelinating diseases.





P25

ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Γουζούασης Β.^{1,4}, Ευαγγελιοπούλου Ε.², Καμπάς Κ.¹, Δημητράκοπούλου Λ.³, Καραθανάσης Δ.², Δαγκωνάκη Α.¹, Τσουκαλά Ε.¹, Γιαννακάκης Α.⁴, Ηλιόπουλος Ι.⁵, Γρηγοριάδης Ν.⁶, Κυθιντήρας Κ.², Κόλλιας Γ.⁷, Πρόμπερτ Λ.¹

¹ Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ

² Τμήμα Νευρολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

³ Τμήμα Ανοσολογίας ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό

⁴ Τμήμα Μοριακής Βιολογίας & Γενετικής ΔΠΘ

⁵ Τμήμα Νευρολογίας ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλέξανδρουπολης

⁶ Μονάδα Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ⁷Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Σκοπός: Στην παρούσα πιλοτική μελέτη εξετάζουμε την υπόθεση ότι η συγκριτική ανάλυση του ανοσοπροφίλ του περιφερικού αίματος και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) μπορεί να αποκαλύψει υπογραφές νευροφλεγμονής που σχετίζονται με τον υπότυπο της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Υλικά και μέθοδοι: Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και ΕΝΥ από 20 ασθενείς άνευ οποιασδήποτε αγωγής κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψής τους στο νοσοκομείο. Η πλειοψηφία των ασθενών διαγνώστηκε με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ με βάση κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια, καθώς και με την ύπαρξη ολιγοκλωνικών μπαντών στο ΕΝΥ (αναθεωρημένα κριτήρια McDonald 2017). Τα κύτταρα συλλέχθηκαν και μονιμοποιήθηκαν σε σωληνάρια Transfix και πραγματοποιήθηκε χρώση με το εξής πάνελ αντισωμάτων για κύτταρα του ανοσοποιητικού: λευκοκύτταρα (CD45), ουδετερόφιλα (CD66b), μονοκύτταρα (CD14), Β λεμφοκύτταρα (CD19), NK (CD56), και Τ λεμφοκύτταρα (CD3, CD4, CD8), και αναλύθηκαν με κυτταρομετρία ροής.

Αποτελέσματα: Από τον συνολικό αριθμό CD45+ λευκοκυττάρων στο αίμα και στο ΕΝΥ ασθενών, ο πληθυσμός των CD3+/CD4+ (Τ) λεμφοκυττάρων βρέθηκε στατιστικά σημαντικά ($p < 0.001$) εμπλουτισμένος στο ΕΝΥ (69.7%) σε σύγκριση με το αίμα (52.8%) (fold change = 32%).

Συμπεράσματα: Τα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα διεισδύουν επιλεκτικά στο ΚΝΣ στα πρώιμα κλινικά στάδια της ΠΣ. Τα παραπάνω αποτελέσματα παρέχουν απόδειξη της αρχής ότι η συγκριτική ανάλυση των ανοσοπροφίλ ανάμεσα στο περιφερικό αίμα και στο ΕΝΥ δείχνει ότι το ΕΝΥ περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ανοσολογική απόκριση εντός του ΚΝΣ στην ΠΣ. Μελλοντικοί στόχοι αποτελούν η επικυροποίηση των παραπάνω αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας δείγματα μαρτύρων και η περαιτέρω ανάλυση των διαφορικά εμπλουτισμένων κυτταρικών πληθυσμών στο ΚΝΣ, καθώς και η συσχέτισή τους με την εξέλιξη και την ετερογένεια της νόσου και με την ανταπόκριση στις υπάρχουσες αγωγές.

Η παραπάνω έρευνα χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.) με τίτλο: «Human multiple sclerosis CNS microenvironment immunoprofiling. Proof-of-principle for establishment of an integrate pipeline for biobank and analysis of MS samples» (10/09/2019).





P26

ΑΝΤΙ-CD20 ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΟΥ ΒΑΛΟ

Τζανετάκος Δ.¹, Βακράκου Α.¹, Ευαγγελιοπούλου Μ.¹, Βελονάκης Γ.², Αναγνωστούλη Μ.¹, Στεφανής Λ.¹, Κυθιντηρέας Κ.^{1,3}

¹ Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

² Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας ΕΚΠΑ

³ Β' Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

Σκοπός: Η Συγκεντρική Σκλήρυνση του Βαλό είναι μια σπάνια μορφή απομυελινωτικής νόσου, με ευμεγέθεις βλάβες με μορφολογία «βοήθου κρεμμυδιού» στο MRI εγκεφάλου. Παθολογοανατομικά παρατηρείται απομυελίνωση τύπου-III κατά Lucchinetti (oligodendrocytopathy) με εναλλασσόμενους δακτυλίου κατεστραμμένης με άθικτης μυελίνης. Σκοπός μας είναι η παρουσίαση της ανταπόκρισης 2 ασθενών με Βαλό στην αγωγή με anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα.

Υλικό και μέθοδοι: Περιγραφή των κλινικο-απεικονιστικών δεδομένων 2 ασθενών με Βαλό, που έλαβαν anti-CD20 θεραπεία μετά από αρχική αντιμετώπιση με iv μεθυπρεδνιζολόνη (IVMP).

Αποτελέσματα: Ασθενής Α, γυναίκα 28 ετών με αιμωδία δεξιού ημιπροσώπου και σύστοιχων άκρων, η MRI ανέδειξε βλάβη τύπου Βαλό (συγκεντρικοί δακτύλιοι σε T2WI) με σκιαγραφική ενίσχυση (Gd+) στην αριστερή έσω κάψα (μέγιστη διάμετρος 1,8 cm) και απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY. Έλαβε IVMP και ετέθη σε σχήματα rituximab iv, χωρίς ενεργότητα νόσου στο follow-up και με σημαντική μείωση διαστάσεων της Βαλό βλάβης (1cm) στο 15μηννο.

Ασθενής Β, γυναίκα 18 ετών με αδυναμία δεξιού κάτω άκρου, με 2 ογκόμορφες (TDL) βλάβες δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, μία μορφολογίας Βαλό (μέγιστη διάμετρος 4,5cm) Gd+ και η 2^η TDL (3,2cm) Gd+, με πολλαπλές εστίες (N > 10, 4Gd+) στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και γέφυρα. Στο ENY ανευρέθησαν ολιγοκλωνικές δέσμες, αντιμετωπίστηκε αρχικά με IVMP και εν συνεχεία με anti-CD20 αγωγή: αρχικά με rituximab για 8 μήνες και μετάβαση σε ocrelizumab από 8 μήνου με σημαντική μείωση μεγέθους βλαβών στη 2ετία από έναρξη νόσου (1,9cm Βαλό βλάβη, 1,2cm η 2^η αρχικά TDL).

Συμπεράσματα: Η anti-CD20 cell depletion αγωγή έχει θέση στη θεραπευτική της Βαλό ως θεραπεία κλιμάκωσης (escalation therapy) μετά την χορήγηση iv κορτικοειδών.





P28

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗΣ ΑΙΣΘΗΤΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΟΞΕΙΑΣ ΕΝΑΡΞΕΩΣ

Μακρή Ε.¹, Κιαμελίδης Σ.¹, Τερζούδη Α.¹, Βαδικόλης Κ.¹, Τσίτσιος Δ.¹, Μαυράκη Ε.¹, Φωτιάδου Α.¹, Τσαλκίδης Δ.¹, Μεταξάς Ν.¹, Οσμάντσα Α.¹, Μητρούλης Ι.², Σκένδρος Π.², Παπαγώρας Χ.², Ηλιόπουλος Ι.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

² Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ, Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή: Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό ασύμμετρης αισθητοκινητικής αξονικής πολυνευροπάθειας, οξείας έναρξης στα πλαίσια Ηωσινοφιλικής Κοκκιωμάτωσης με Πολυαγγείτιδα (ΗΚΠ).

Περιστατικό: Γυναίκα 77 ετών, διεκομίσθη στα ΤΕΠ λόγω εμφάνισης από δεκαήμερου αιμωδίας πελμάτων και ακολούθως προοδευτικής εγκατάστασης ασύμμετρης, πολυεστιακής μυϊκής αδυναμίας άνω και κάτω άκρων. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε: μυϊκή αδυναμία (ΔΕ άνω άκρο: 3/5 κεντρομελικά, 1/5 περιφερικά, ΑΡ άνω άκρο και κάτω άκρα 2/5 κεντρομελικά, 1/5 περιφερικά), υπαίσθησία τύπου «γάντια-κάλτσες», τενόντια αντανάκλαστικά νωθρά στα άνω και κατηργημένα στα κάτω άκρα). CT εγκεφάλου (10ημέρου): χωρίς ευρήματα από το εγκεφαλικό παρέγχυμα, με αμφοτερόπλευρη παχυβληννογονίτιδα στα ιγμόρεια άντρα, CT ΟΜΣΣ (10ημέρου): κήλες μεσοσπονδυλίων δίσκων στο επίπεδο Ο2-Ο3, Ο4-Ο5, Γενική αίματος (15ημέρου): ηωσινόφιλη 9.250/μL. Ατομικό της αναμνηστικό: ΣΔΙΙ, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, δυσλιπιδαιμία, χρόνια βρογχίτιδα, και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Έγινε εισαγωγή για διερεύνηση ως πιθανό σύνδρομο Guillain Barre. ΕΝΥ: κφ. ΗΝΓ: βαριά ασύμμετρη αισθητοκινητική αξονική πολυνευροπάθεια. Ανοσολογικός έλεγχος: θετικά p-ANCA και antiMPO αντισώματα. Η ΩΡΛ εκτίμηση ανέδειξε ελκωτικές βλάβες στο ρινικό βλεννογόνο. Η HRCT θώρακος ανέδειξε συρρέουσες βρογχιεκτασίες σε αμφοτέρους τους πνεύμονες και μικροοζίδια. ΕCHO καρδιάς: μικρού βαθμού περικαρδιακή συλλογή, χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση, με στοιχεία χρονιότητας (ινική). Τέθηκε η διάγνωση Ηωσινοφιλικής Κοκκιωμάτωσης με Πολυαγγείτιδα και έγινε έναρξη θεραπείας εφόδου με από του στόματος κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη. Στη πορεία της νοσηλείας παρατηρήθηκε αρχικά επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας μέχρις εμφάνισης παραπληγίας κάτω άκρων. Ακολούθησε σταθεροποίηση και μερική αποκατάσταση.

Συζήτηση: Η ΗΚΠ είναι μια σπάνια νόσος, με επιπολασμό 10,7-13 περιπτώσεις/εκατομμύριο. Η περιφερική νευροπάθεια επηρεάζει περίπου το 70% των ασθενών. Η αποκατάσταση είναι αργή και μερική. Επομένως, η έγκαιρη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και πιθανή προσθήκη ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων είναι απαραίτητη για την αποτροπή εκτεταμένων βλαβών. Δεδομένης της διαφορετικής θεραπείας από τη συχνή οξεία περιφερική νευροπάθεια Guillain Barre θα πρέπει να εγείρεται η κλινική υποψία στον νευρολόγο, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει ηωσινοφιλία και συμμετοχή του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.





P29

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΥΨΗΛΟΥΣ ΤΙΤΛΟΥΣ IgG4 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ALEMTUZUMAB

Βακράκου Α.¹, Τζανετάκος Δ.¹, Ευαγγελιοπούλου Μ.¹, Φραγκούλης Γ.², Καζάκου Π.³, Τζάρτος Ι.⁴, Ανδρεάδου Ε.¹, Κούτσας Γ.¹, Γιαλάφος Η.¹, Δημητράκοπουλος Α.¹, Τσίποτα Χ.¹, Ζαπάντη Ε.⁵, Σταθόπουλος Π.¹, Αναγνωστούλη Μ.¹, Λεωνίδας Σ.¹, Κυθλητηρέας Κ.¹

¹ Α Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Πολλαπλής Σκλήρυνσης και Απομυελινωτικών Νοσημάτων, ΓΝΑ Αιγινήτειο

² Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό " " ³ Θεραπευτική Κλινική, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

⁴ Β Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Αττικό

⁵ Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Αλεξάνδρα

Σκοπός: Η αγωγή με Alemtuzumab (anti-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα) ενδείκνυται σε ασθενείς με διαλείπουσα-υποτροπιάζουσα μορφή Πολλαπλής Σκλήρυνσης (RRMS) με υψηλή ενεργότητα νόσου και παρουσιάζει υψηλή αποτελεσματικότητα αλλά σημαντικό κίνδυνο πρόκλησης δευτερογενούς αυτοανοσίας. Στην παρούσα μελέτη μελετήσαμε ανοσολογικές παραμέτρους τόσο κυτταρικές (υποπληθυσμούς μονοκύτταρων στο περιφερικό αίμα) όσο και χυμικές (ανοσοσφαιρίνες και συμπλήρωμα) κατά την ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από αγωγή με Alemtuzumab.

Υλικό και μέθοδοι: Στην μελέτη συμμετείχαν συνολικά είκοσι-εννέα ασθενείς με RRMS που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Alemtuzumab. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος πριν από τη χορήγηση αλεμτουζουμάμπης και σε τακτά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Διενεργήθηκαν ανοσοφαινότυπος και μετρήσεις ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος. Αυτοάνοσες ανεπιθύμητες ενέργειες και κλινική ανταπόκριση καταγράφηκαν προοπτικά.

Αποτελέσματα: Τα πρότυπα επαναπληθυσμού των λεμφοκυττάρων δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που ανέπτυξαν ή όχι αυτοάνοσες εκδηλώσεις κατά την μέγιστη διάρκεια των 3-ετών από την έναρξη του Alemtuzumab. Δεν παρατηρήσαμε σημαντική μείωση των επιπέδων C3 ή C4, ενώ τα επίπεδα IgG έδειξαν πτωτική τάση μετά τους δύο πρώτους κύκλους θεραπείας. Σε αντίθεση με τα ολικά IgG-επίπεδα, τα IgG4-επίπεδα αυξήθηκαν μετά τους πρώτους 24 μήνες (μέσα επίπεδα IgG4 ορού: 1060 μg/mL, SD ± 745) από τη χορήγηση του φαρμάκου σε σύγκριση με τα αρχικά (μέσος όρος: 604 μg/mL, SD ± 291, $p = 0,02$). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Alemtuzumab με επίπεδα IgG4 πάνω από τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού ήταν πιο επιρρεπείς σε αυτοάνοσες εκδηλώσεις. Οι ασθενείς αυτοί κυρίως ανέπτυξαν νόσο του Graves με θετικά διεγερτικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα-TSH. Ένας ασθενής ανέπτυξε νόσο του Crohn (52 μήνες μετά το Alemtuzumab), ενώ ένας άλλος ανέπτυξε δύο αιματολογικές ανωμαλίες (ουδετεροπενία και θρομβωτική-θρομβοπενική πορφύρα τον 16^ο μήνα και τον 23^ο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας αντίστοιχα).

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν την παρακολούθηση των επιπέδων IgG4 ως δείκτη της ανοσολογικής ανασύστασης μήνες έως χρόνια μετά τη θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη που σχετίζεται με κίνδυνο αυτοανοσίας ιδιαίτερα όταν τα επίπεδα του είναι παθολογικά.





P3

ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΥΡΩΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΑΞΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟ ΕΝΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ

Βακράκου Α.¹, Τζάρτος Ι.², Στρατάκη Ε.¹, Μπουφίδου Φ.¹, Δήμου Ε.³, Πυργελής Ε.¹, Κωνσταντίνος Β.¹, Παρασκευάς Γ.², Καπάκη Ε.¹

¹ Α Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Αιγινήτειο

² Β Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Αττικό

³ Νευροδιαγνωστική Τζάρτος, Αθήνα

Σκοπός: Να διερευνηθεί η συσχέτιση των βιοδεικτών νευρωνικής βλάβης [νευροϊνίδια (NFL) χαμηλού μοριακού βάρους και ολικής πρωτεΐνης ταυ (T-tau)] στο ΕΝΥ/CSF ασθενών με αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα (ΑΕ) σχετιζόμενης ή μη με την παρουσία υποκείμενης κακοήθειας και να προσδιοριστούν τυχόν συσχετίσεις με κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Υλικό και μέθοδοι: Η μελέτη περιλαμβάνει 21 ασθενείς με εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων (n = 11) και εξωκυττάρων (n = 0) αντιγόνων και υγιείς μάρτυρες (n = 10). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη νευρολογική εξέταση, απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο. Τα επίπεδα T-tau και NFL στο ΕΝΥ μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμες ειδικές ELISA.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα σχετιζόμενη με αυτοαντισώματα έναντι ενδοκυττάρων αντιγόνων παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα CSF-NFL ($p = 0,003$), αλλήλα όχι T-tau σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα CSF-NFL και τα CSF-T-tau ήταν υψηλότερα στις εγκεφαλίτιδες που σχετίζονται με ενδοκυττάρια αντιγόνα σε σύγκριση με αυτές που σχετίζονται με αντιγόνα κυτταρικής επιφανείας/συναπτικά ($p = 0,004$ και $p = 0,0001$). Ωστόσο, μετά από στατιστική διόρθωση για διάφορες παραμέτρους (κλινικές/ακτινολογικές/ορολογικές) μόνο τα επίπεδα T-tau αλλήλα όχι NFL θα μπορούσαν να διαφοροποιήσουν καλύτερα τις αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες σχετιζόμενες με εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια αντιγόνα. Χρησιμοποιώντας την στατιστική καμπύλη ανάλυσης ROC curve, διαπιστώσαμε ότι τα επίπεδα CSF-NFL με τιμή 969 παρουσιάζουν ευαισθησία και ειδικότητα 100% και 76,19%, αντίστοιχα, στην ανίχνευση υποκείμενων κακοηθειών.

Συμπέρασμα: Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι η νευρωνική ακεραιότητα διατηρείται στην αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα που σχετίζεται με εξωκυττάρια αντιγόνα και χωρίς την παρουσία όγκου. Ωστόσο, πολύ αυξημένα επίπεδα NFL παρατηρούνται σε ΑΕ που σχετίζονται με ενδοκυττάρια αντιγόνα και την παρουσία υποκείμενης κακοήθειας. Έτσι, η μέτρηση των νευροϊνιδίων στο ΕΝΥ θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός βιοδείκτης υποκείμενων κακοηθειών σε ασθενείς με κλινική εικόνα αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας.





P31

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΤΟΥ ΚΝΣ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΑ ΜΕ ΜΑΝΝΑΝΗ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΩΝ Ly6Chi ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ

Δαγκωνάκη Α.¹, Αυλωνίτη Μ.¹, Τσέλιος Θ.², Ανδρούτσου Μ.³, Πρόμπερτ Λ.¹

¹ Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ

² Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών

³ Βιανέξ Α.Ε.

Οι αυτοάνοσες απομυελινωτικές ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως η σκληρήνωση κατά πλάκας (ΣΚΠ) διαμεσολαμβάνονται από την διήθηση T και B λεμφοκυττάρων και μυελοειδών κυττάρων, τα οποία συνεργάζονται για την επαγωγή φλεγμονής και νευροεκφυλισμού. Τελευταία διερευνάται η συμμετοχή των ανώριμων Ly6Chi μυελοειδών κυττάρων, στην ανάπτυξη της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (ΠΑΕ), και στην ΣΚΠ. Πρόσφατα δείξαμε ότι το συζευγμένο με οξειδωμένη μαννάνη πεπτίδιο MOG35-55 (OM-MOG) προλαμβάνει και θεραπεύει τα ποντίκια από την ΠΑΕ μέσω της επαγωγής T κυτταρικής ενέργειας και της τύπου 2 μυελοειδούς απόκρισης. Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την εμπλοκή των CD11b⁺Ly6ChiLy6G⁻ (Ly6Chi) και CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low} (Ly6G⁺) κυττάρων, εναλλακτικά γνωστών ως μυελοειδή κατασταλτικά κύτταρα σε μοντέλα καρκίνου, στην επαγωγή της ΠΑΕ και στην ανοσολογική ανοχή του OM-MOG. Χορηγώντας το χημειοθεραπευτικό φάρμακο γεμισταβίνη αναστείλαμε εκλεκτικά την ανάπτυξη των Ly6Chi και Ly6G⁺ πριν και μετά την έναρξη της ΠΑΕ και μελετήσαμε την πορεία της νόσου, και τα ποσοστά των Ly6Chi και Ly6G⁺ στην περιφέρεια (αίμα και σπλήνα) ποντικών θεραπευμένων με OM-MOG. Επιβεβαιώσαμε προηγούμενα ευρήματα που δείχνουν πως τα Ly6Chi κύτταρα είναι απαραίτητα για την έναρξη της ΠΑΕ και ότι μεταναστεύουν από την περιφέρεια στο ΚΝΣ κατά την φάση κορύφωσης της νόσου. Επίσης, δείξαμε πως η ανοσολογική ανοχή του OM-MOG δεν εξαρτάται από τα Ly6Chi και Ly6G⁺ κύτταρα που αναστέλλονται από τη γεμισταβίνη, αλλά η πρόληψη και η θεραπεία της ΠΑΕ συμβαίνει μέσω της εκλεκτικής διατήρησης των Ly6Chi στην περιφέρεια και της παρεμπόδισης της μετανάστευσής τους στο ΚΝΣ. Επιπλέον, το OM-MOG αυξάνει την παραγωγή του ανοσοκατασταλτικού μορίου PD-L1 από τα Ly6Chi, Ly6G⁺ και τα δένδριτικά κύτταρα του σπλήνα, και η *in vivo* αναστολή του PD-L1, έδειξε πως είναι απαραίτητος διαμεσολαβητής της ανοσολογικής ανοχής του OM-MOG. Συμπεραίνουμε πως τα OM-πεπτίδια αναστέλλουν την ΠΑΕ μέσω παρεμπόδισης της μετανάστευσης των Ly6Chi κυττάρων στο ΚΝΣ και πιθανόν μέσω της ωρίμανσής τους στην περιφέρεια.





P32

ΓΛΩΣΣΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΕΚΤΙΚΗ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΗ ΜΝΗΜΗ (ΛΒΜ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ)

Γρηγοριάδης Π.¹, Μπακιρτζής Χ.², Ντελή Έ.², Σταυρακάκη Σ.³

¹ Τμήμα Γερμανικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή, ΑΠΘ

² Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

³ Τμήμα Ιταλικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή, ΑΠΘ

Σκοπός: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που προκαλεί πληθώρα νευρολογικών συμπτωμάτων. Σε ασθενείς με ΠΣ ενδέχεται να παρατηρηθούν και γλωσσικά ελλείμματα. Η ανίχνευσή τους παρέχει ενδείξεις δυσλειτουργίας της νευρωνικής δραστηριότητας σε αντίστοιχα κυκλώματα του ΚΝΣ.

Η παρούσα έρευνα συνιστά προκαταρκτική μελέτη των γλωσσικών ικανοτήτων των ασθενών με ΠΣ σε επίπεδο Μορφολογίας και Σύνταξης. Επιπροσθέτως, μελετάται η Λεκτική Βραχύχρονη Μνήμη (ΛΒΜ), με απώτερο στόχο την διερεύνηση των σχέσεων γλωσσικών και μνημονικών ικανοτήτων.

Υλικό και Μέθοδοι: Εξετάσθηκαν συνολικά πέντε ασθενείς θηλικού φύλου ηλικίας 26-50 ετών. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής δοκιμασίες:

Α) Δοκιμασία Παραγωγής Αορίστου: Στοχεύει στην αξιολόγηση μορφολογικών ικανοτήτων. Απαρτίζεται από 20 συνολικά ρήματα που σχηματίζουν τόσο ομαλό (σιγματικό), π.χ. «χτυπώ-χτύπησα», όσο και ανώμαλο (μη σιγματικό) αόριστο, π.χ. «βλέπω-είδα».

Β) Δοκιμασία Συντακτικής Κατανόησης: Στοχεύει στην αξιολόγηση συντακτικών ικανοτήτων. Απαρτίζεται από 36 προτάσεις (αναφορικές, παθητικές, και προτάσεις με αυτοπαθή ρήματα). Για καθεμία πρόταση υπάρχουν 4 φωτογραφίες, όμως μια απεικονίζει αυτό που η κάθε πρόταση περιγράφει. Οι εξεταζόμενοι καλούνται να αναγνωρίσουν τη σωστή ανά πρόταση εικόνα.

Γ) Δοκιμασία Λεκτικής Βραχύχρονης Μνήμης (ΛΒΜ): Στοχεύει στην αξιολόγηση της ΛΒΜ. Περιλαμβάνει 24 ψευδολέξεις, τις οποίες οι εξεταζόμενοι καλούνται να επαναλάβουν το δυνατόν ακριβέστερα (ακρίβεια επανάληψης) και συντομότερα (χρόνος επανάληψης).

Αποτελέσματα και Συμπεράσματα: Οι προκαταρκτικές παρατηρήσεις από τις εξετασθείσες ασθενείς κατέδειξαν συχνές ελλειμματικές επιδόσεις αλληλά και εμφανέστερες ατομικές διαφορές. Χαρακτηριστικό είναι ότι η δοκιμασία που έδειξε να δυσκολεύει περισσότερο είναι εκείνη της ΛΒΜ, ιδίως όσο αύξανε ο αριθμός των συλλαβών των ψευδολέξεων, όπου και παρατηρήθηκαν τα περισσότερα λάθη. Στις δοκιμασίες της Παραγωγής Αορίστου αλληλά και της Συντακτικής Κατανόησης υπήρχαν αισθητά υψηλότερες επιδόσεις.

Η εξέταση των γλωσσικών δυνατοτήτων δύναται να παράσχει επιπλέον πληροφορίες για τη συνολική κατάσταση του ατόμου με ΠΣ, συμβάλλοντας στην εξατομίκευση του θεραπευτικού πλάνου. Μέσω της συγκριτικής προσέγγισης, βάσει αυτών των στοιχείων, είναι δυνατόν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με τον εκάστοτε βαθμό σοβαρότητας της νόσου αλληλά και τον τύπο γλωσσικών και μνημονικών ελλειμμάτων. Προς αυτήν την κατεύθυνση είναι απαραίτητη η συλλογή επαρκέστερου δείγματος ασθενών, καθώς η περαιτέρω διερεύνηση των γλωσσικών προβλημάτων και της συσχέτισής τους με μνημονικά ελλείμματα θα επιτρέψει την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.





P33

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ Ή ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΘΗΣΗ: ΜΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ STIFF-PERSON-SYNDROME ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ anti-GLY-R-IgG

Σαμαρά Ε., Δαβόρα Φ., Καραφυλές Γ., Δερετζή Γ.

Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Εισαγωγή: Το σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου (Stiff-Person-Syndrome, SPS) είναι μία εξαιρετικά σπάνια νευρολογική διαταραχή με κυμαινόμενη και ασυνήθιστη συμπτωματολογία, που συχνά εκλύεται υπό συνθήκες ψυχικού stress. Παρουσιάζουμε την περίπτωση μίας 40χρονης γυναίκας, η οποία προσήλθε προς διερεύνηση μίας διαταραχής βάδισης από τριμήνου, με συνοδά άλγη κάτω άκρων και αγχώδη συμπτωματολογία.

Παρουσίαση περιστατικού: Η ασθενής προσήλθε λόγω προοδευτικά επιδεινούμενης συμπτωματολογίας με δυσαισθησίες και άλγος των άκρων, δυσκαμψία και συχνές πτώσεις. Κατά την εισαγωγή εμφάνιζε κλόνιο κάτω άκρων άμφω με καμπτικά πελματιαία αντανάκλαστικά, χωρίς λοιπή εστιακή σημειολογία. Ο απεικονιστικός έλεγχος, η οσφυονωτιαία παρακέντηση καθώς και ο ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος επίσης ανέδειξαν παθολογία. Λόγω έντονης αγχώδους συνδρομής η ετέθη σε αγχολυτική αγωγή με βενζοδιαζεπίνες, με σημαντική βελτίωση. Μετά τη διακοπή των βενζοδιαζεπινών, ωστόσο, τα συμπτώματα επανήλθαν. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, τα οποία εκλύονταν κυρίως σε συνθήκες έντονου ψυχικού stress ή θορύβου, εμφάνιζε πλέον δυστονικές θέσεις των κάτω άκρων και πτώσεις, οπότε και ετέθη η υποψία του SPS. Από τον έλεγχο των αντισωμάτων προέκυψαν θετικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της γλυκίνης (GlyR-IgG). Στην ασθενή προτάθηκε η έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής από του στόματος, την οποία εκείνη αρνήθηκε. Ο έλεγχος προς διερεύνηση πιθανής παρανεοπλασματικής αιτιολογίας απέβη αρνητικός. Δύο μήνες αργότερα η ασθενής προσήλθε εκ νέου με επιδείνωση της βάδισης, διαλείπουσα διπλωπία, δυσκαταποσία και λαρρυγόσπασμος. Υπεβλήθη σε σειρά πλάσμαφαιρέσεων ενώ τροποποιήθηκε και η φαρμακευτική αγωγή με συστηματική χορήγηση διαζεπάμης, βιπεριδένης και μπακλοφαίνης. Εξήλθε βελτιωμένη με από του στόματος ανοσοκατασταλτική αγωγή με κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη.

Συμπέρασμα: Η παροξυσμική εμφάνιση νευρολογικής συμπτωματολογίας υπό συνθήκες ψυχικού stress, παρά το γεγονός ότι συνήθως παραπέμπει σε λειτουργική διαταραχή, θα πρέπει να θέτει και την κλινική υποψία και σπάνιων νευρολογικών οντοτήτων όπως το Σύνδρομο Δύσκαμπτου Ατόμου (Stiff-Person-Syndrome). Το SPS οφειλόμενο σε anti-GlyR-IgG αποτελεί μία ακόμη σπανιότερη υποομάδα του SPS, στην οποία συχνά προεξάρχουν τα στελεχιαία συμπτώματα.





P34

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ SARS-COV-2 ΛΟΙΜΩΞΗ: ΣΕΙΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΓΝΘ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Σαμαρά Ε., Λιάπτη Ε., Καραλής Φ., Δερετζή Γ.

Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Παπαγεωργίου

Εισαγωγή: Υπάρχουν ολοένα αυξανόμενες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία συμμετοχής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) στη λοίμωξη από SARS-CoV2. Εδώ παρουσιάζεται μία σειρά ασθενών από την εμπειρία της Νευρολογικής Κλινικής του ΓΝΘ «Παπαγεωργίου» το τελευταίο έτος.

Περιστατικό 1: Άνδρας 29 ετών εμφάνισε την 14^η ημέρα της νόσησης υπαισθησία κάτω άκρων άμφω με ανιούσα πορεία σταδιακά και στον κορμό και στο δεξιό άνω άκρο. Κλινικά διαπιστώθηκε σπαστική παραπάρεση, επίπεδο υπαισθησίας Θ5, έκπτωση της εν τω βάθει αισθητικότητας και ορθοκυστικές διαταραχές. Η μαγνητική τομογραφία ανέδειξε διάχυτα αυξημένο σήμα στο νωτιαίο μυελό στα επίπεδα Α2-6 και Θ4-5 με ήπιο οίδημα και μικροαιμορραγικά στοιχεία. Από την οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Ο ασθενής έλαβε σχήμα κορτιζόνης ενδοφλεβίως με σταδιακή βελτίωση.

Περιστατικό 2: Γυναίκα 58 ετών την 3^η ημέρα της νοσηλείας της εγκατέστησε παραισθησίες κάτω άκρων με ανιούσα πορεία και προοδευτική επιδείνωση της μυικής ισχύος. Κλινικά διαπιστώθηκε σπαστική παραπληγία με μη εξαντλούμενο κλόνιο άμφω και επίπεδο υπαισθησίας Θ5, επίσχεση ούρων και δυσκοιλιότητα. Ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία ανέδειξε διάχυτα αυξημένο σήμα κατά μήκος της ΑΜΣΣ, με οίδημα και μικροαιμορραγικά στοιχεία. Η ΟΝΠ ανέδειξε αυξημένο πλεύκωμα στο ΕΝΥ χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Έλαβε ενδοφλέβιο σχήμα κορτιζόνης και στη συνέχεια υπεβλήθη σε συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης, με πενιχρά αποτελέσματα.

Περιστατικό 3: Γυναίκα 17 ετών εμφάνισε την 5^η ημέρα της νόσησης σταδιακά επιδεινούμενη αδυναμία των μιμικών μυών του προσώπου αρχικά αριστερά και στη συνέχεια άμφω. Κλινικά διαπιστώθηκε διπληγία του προσωπικού νεύρου, χωρίς λοιπή εστιακή συμπτωματολογία. Η ασθενής υπεβλήθη σε ΟΝΠ χωρίς παθολογικά ευρήματα και έλαβε σχήμα κορτιζόνης από του στόματος, με σταδιακή αποκατάσταση.

Συμπεράσματα: Από την εμπειρία μας οι νευρολογικές επιπλοκές του SARS-CoV2 έχουν την τάση να επιδεινώνονται ταχέως, προκαλώντας σημαντικό βαθμού αναπηρία και απαιτούν έγκαιρη αναγνώριση και παραπομπή για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένο κέντρο.





P35

ΚΟΙΝΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΜΕΤΑΞΥ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΙ ΑΕΕ

Σταυροπούλου Ντε Λορέντζο Σ., Κουτσοδόντη Δ., Ντόσκας Τ.

Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Σκοπός: Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που πάσχουν από Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) ανέδειξαν αυξημένη επίπτωση ΑΕΕ στους ασθενείς με ΠΣ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η πλειονότητα των στοιχείων αφορά σε ισχαιμικά ΑΕΕ, καθώς αποτελούν το 80% των ΑΕΕ συνολικά. Ευρείας-κλίμακας GWAS που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ΠΣ και ΑΕΕ έχουν αναδείξει την ύπαρξη γονιδίων τα οποία σχετίζονται με την προδιάθεση στην εμφάνιση ΠΣ και ΑΕΕ αντίστοιχα. Το μόνο κοινό γονίδιο που είχε ανευρεθεί, μέχρι πρότινος, ήταν το SLC44A2, λόγω περιορισμένου αριθμού δεδομένων. Η ύπαρξη κοινού γονιδίου σε συνδυασμό με τα μειονεκτήματα και τους περιορισμούς στη χορήγηση ατεπιδάσης σε ασθενείς με ισχαιμικά ΑΕΕ δημιούργησαν την ανάγκη ανεύρεσης και άλλων κοινών γονιδιακών μονοπατιών μεταξύ των δύο νόσων, αποσκοπώντας στη δημιουργία νέων στοχευμένων θεραπειών τόσο για τους ασθενείς με ΑΕΕ όσο και για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ στους ασθενείς με ΠΣ.

Υλικό και μέθοδοι: Η μετα-ανάλυση ευρείας-κλίμακας GWAS των Li et al. (2019) η οποία στόχευε στην ανεύρεση κοινών γονιδιακών μονοπατιών και στη συνέχεια, η μετα-ανάλυση των Tian et al. (2020) η οποία διερευνούσε τις διαφορές στη μετάφραση των κοινών γονιδίων στους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ΠΣ και ΑΕΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Αποτελέσματα: Η μετα-ανάλυση των Li et al. (2019) ανέδειξε 220 κοινά γονιδιακά μονοπάτια μεταξύ ΠΣ και ΑΕΕ, εκ των οποίων η πλειονότητα επηρεάζει μονοπάτια του ανοσοποιητικού συστήματος. η μετα-ανάλυση των Tian et al. (2020) εντόπισε 5 γονίδια τα οποία παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στη μετάφρασή τους και επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, τη νευρογένεση και την νευρωνική πλαστικότητα σε περιπτώσεις αιμορραγίας, ισχαιμίας και επαναιμάτωσης.

Συμπεράσματα: Τα νέα αυτά δεδομένα μπορούν να βοηθήσουν στην βαθύτερη κατανόηση των δύο νόσων και στην δημιουργία νέων θεραπειών, τόσο για τους ασθενείς με ΠΣ όσο και για τους ασθενείς με ΑΕΕ.





P36

ΕΝΑΡΞΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΜΕ ΓΝΩΣΙΑΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΞΑΡΧΟΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΤΟΝ ΜΕΣΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΤΡΟΜΟ

Κωσταδήμα Β., Καραμήτσου Β.

ΠΓΝ Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), είναι μια χρόνια απομυελιενωτική νόσος, αυτοάνοσης αιτιολογίας. Εμφανίζεται σε νεαρές ηλικίες, μεταξύ 20-40 ετών με ποικίλη συμπτωματολογία ενάρξεως. Τα συχνότερα συμπτώματα που παρουσιάζονται αρχικά είναι: οπτική νευρίτιδα, διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, αισθητικές διαταραχές (αιμωδίες, παραισθησίες), κινητικά συμπτώματα, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δυσαρθρία, γνωστικές διαταραχές, αταξία, τρόμος κ.ά.

Τρόμος Holmes ή μεσεγκεφαλικός τρόμος, ασυνήθιστη μορφή τρόμου στα άνω ή/και κάτω άκρα κατά την ηρεμία, που επιδεινώνεται κατά τη θέση και ιδίως κατά την κίνηση. Οφείλεται συνήθως σε ΑΕΕ,ΚΕΚ,ΠΣ κ.ά.

Σκοπός: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού Πολλαπλής Σκλήρυνσης άτυπης μορφής και συμπτωματολογίας.

Παρουσίαση Περιστατικού: Θήλυ ασθενής ετών 47 εμφάνισε ήδη από το 2019 διαταραχές μνήμης και συμπεριφοράς με σταδιακή επδείνωση. Στο νοσοκομείο διενεργήθηκε πλήρης κλινικοεργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος. Από τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου-ΑΜΣΣ αναδείχθηκαν απομυελινωτικού τύπου βλάβες στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και ιδίως στον θάλαμο-μεσεγκέφαλο αλληλά και στον αυχένα. Από τη νευρολογική κλινική εξέταση η ασθενής ήταν, αρχικά, ελεύθερη εστιακής σημειολογίας, με έντονα γνωσιακά συμπτώματα (επηρεασμένη βραχυπρόθεσμη μνήμη, μεταστροφή συμπεριφοράς με απάθεια, απραξία). Στη συνέχεια προστέθηκαν κινητικά συμπτώματα και περαιτέρω έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών, ενώ ο μεσεγκεφαλικός τρόμος αποτέλεσε ένα προεξάρχον και ενδιαφέρον εύρημα που εμφανίστηκε ένα έτος μετά τη διάγνωση. Η ασθενής έλαβε αγωγή με ριτουξιμάμη και περιστασιακά συμπτωματική θεραπεία με στεροειδή ενδοφλεβίως, ενώ παρακολουθείται τακτικά κλινικά και απεικονιστικά. Ο τρόμος προεξάρχει ως σύμπτωμα, δεν απαντά στις αγωγές που δοκιμάστηκαν και παρακωλύει σημαντικά τη λειτουργικότητά της.

Συμπεράσματα: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση ως διάγνωση καλύπτει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων άτυπων ή τυπικών για τη νόσο. Είναι αξιοσημείωτο ότι γνωσιακά συμπτώματα και σημεία από την ψυχική σφαίρα μπορεί να αποτελούν τα εναρκτήρια ενοχλήματα ενός απομυελινωτικού νοσήματος και δε θα πρέπει να διαλύθουν της προσοχής του κλινικού ιατρού. Επιπλέον, μερικές φορές τα συμπτώματα που προεξάρχουν είναι ασυνήθιστα και ποικίλουν ανάλογα με την εντόπιση της εκάστοτε απομυελινωτικής εστίας.





P37

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΑΣΕΟ-ΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (VGCC)

Νικολακάκης Ι., Petrou M., Chrysoula A., Mpoura I.

Γενικό Νοσοκομείο Χανίων

Σκοπός: Παρουσιάζουμε την περίπτωση μίας ασθενούς με αυτοάνοση παρεγκεφαλίτιδα, πιθανά μη παρανεοπλασματικής αρχής, και αυξημένο τίτλο αντισωμάτων έναντι των τάσεο-ευαίσθητων διαύλων ασβεστίου (VGCC) που απάντησε ικανοποιητικά σε κορτιζόνη και ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIg).

Αποτελέσματα: Γυναίκα 68 ετών, με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συστηματικού ερυθρεματοειδούς υπό μεθοτρεξάτη και Embrel (αντι-TNF βιολογικός παράγοντας), προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του νοσοκομείου μας με υποξεία εγκατάσταση αστάθειας βάδισης από εβδομάδας και δεκατική πυρετική κίνηση. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε αταξία κορμού, δεξιού άνω άκρου και κάτω άκρων αμφοτερόπλευρα. Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε ήπια παρεγκεφαλιδική ατροφία και περιορισμό της διάχυσης στο σκώληκα, στην οσφυονωτιαία παρακέντηση βρέθηκαν 40 εμπύρνα (λεμφοκυτταρικός τύπος), αυξημένη πρωτεΐνη, εντοπίστηκαν ολιγοκλωνικές ζώνες σε ENY και ορό. Η εστιακή νευρολογική σημειολογία της ανοσοκατεσταλμένης ασθενούς και τα στοιχεία υποκείμενης φλεγμονής έθεσαν αρχικά την υπόνοια ληιμώδους εγκεφαλίτιδας και η ασθενής έλαβε σχήμα ενδοφλέβιας αντιβίωσης. Ωστόσο, η αρνητική καλλιέργεια και η απουσία απάντησης στην αγωγή έστρεψαν τη διαγνωστική σκέψη σε αυτοάνοσα αίτια. Πράγματι, διαπιστώθηκε αυξημένος τίτλος αντι-VGCC αντισωμάτων στον ορό και η ασθενής βελτιώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση υψηλής δόσης κορτιζόνης και ακολούθως σχήματος IVIg. Στη διερεύνηση με αξονική θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας, μαστογραφία, υπέρηχο έσω γεννητικών οργάνων, κολινοσκόπηση, κυτταρολογική ENY, καθώς και βιοψία διογκωμένου μασχαλιαίου λεμφαδένα, δεν τεκμηριώθηκε υποκείμενη κακοήθεια.

Συμπέρασμα: Παρουσιάζουμε τη σπάνια περίπτωση ασθενούς με αυτοάνοση παρεγκεφαλίτιδα επί εδάφους αυξημένου τίτλου αντι-VGCC αντισωμάτων, χωρίς τη συνύπαρξη κλινικών ή εργαστηριακών ευρημάτων του μυασθενικού συνδρόμου Lambert-Eaton. Αντίθετα με την πλειονότητα των λίγων περιστατικών της διεθνούς βιβλιογραφίας, η ασθενής μας είχε σημαντική απάντηση σε κορτιζόνη και IVIg. Ο αρνητικός έλεγχος για κακοήθεια απομακρύνει, αλλά δεν αποκλείει, το ενδεχόμενο παρανεοπλασματικής νόσου, οπότε η ασθενής προγραμματίστηκε για ολόσωμο σπινθηρογράφημα και ενημερώθηκε για συνέχιση του τακτικού ελέγχου για υποκείμενη κακοήθεια σε βάθος 5ετίας.





P38

ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ CLIPPERS ΥΠΟ ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κουμασόπουλος Ε.¹, Κούτσας Γ.¹, Αργυράκος Θ.², Ευαγγελιοπούλου Μ.¹, Αναγνωστούλη Μ.¹

¹ Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

² Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, ΓΝΑ Ευαγγελισμός

Εισαγωγή: Το σύνδρομο CLIPPERS πρωτοπεριγράφηκε το 2010. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασθενών διαγνωσμένων με CLIPPERS, υπό χρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή που εμφάνισαν χωροκατακτητική εξεργασία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, εγείροντας ερωτήματα για τη φύση του συνδρόμου.

Περιγραφή περιστατικού: Θήλυ, 67 ετών, με από μηνός κεφαλαλγία, ζάλη, αστάθεια βάδισης, ναυτία, εμέτους και περιστασιακά θάμβος όρασης άμφω και διπλωπία. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, υποθυρεοειδισμός, διάγνωση συνδρόμου CLIPPERS από το 2017 για το οποίο έλαβε ενδοφλέβια αγωγή με Μεθυλπρεδνιζολόνη για 5 ημέρες, με ύφεση των συμπτωμάτων, στη συνέχεια 6 κύκλους Κυκλοφωσφαμίδης λόγω απεικονιστικής επιδείνωσης και έπειτα αγωγή συντήρησης με Αζαθειοπρίνη με μείωση της δόσης λόγω αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Στον τακτικό έλεγχο με MRIs έως και 3 μήνες προ της εμφάνισης των συμπτωμάτων, φαίνεται πλήρης ύφεση των βλαβών. Από την κλινική εξέταση παρουσιάζει έκπτωση οπτικής οξύτητας άμφω, επηρεασμένη λεπτή κινητικότητα της αριστερής άκρας χειρός με συνοδό ήπια έκπτωση της μυϊκής ισχύος δυσδιαδοχοκινησία και δυσμετρία σύστοιχα, ήπια υποπαλψισθησία στα κάτω άκρα, ήπια πυραμιδική συνδρομή δεξιά. Σε μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου που πραγματοποιήθηκε απεικονίζεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία στο αριστερό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο που πιέζει την 4^η κοιλία και σκιαγραφείται ανομοιογενώς μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας που διενεργήθηκε είναι ενδεικτικά λεμφώματος του κεντρικού νευρικού. Από την απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία του θώρακα και της κοιλιάς δεν ανευρέθη κάτι παθολογικό. Διενεργήθηκε βιοψία που ανέδειξε EBV θετικό μη Hodgkin λέμφωμα διάχυτου τύπου από μεγάλα Β κύτταρα, έλαβε ενδοφλεβίως δεξαμεθαζόνη με βελτίωση της κλινικής εικόνας και παραπέμφθηκε στους αιματολόγους.





P39

ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN-BARRÉ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ SARS-COV-2

Γκυράι Χ., Κωσταδήμα Β., Κονιτσιώτης Σ.

ΠΓΝ Ιωαννίνων

Το σύνδρομο Guillain-Barré (GBS) είναι μια ανοσομεσοληβούμενη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια που χαρακτηρίζεται από προοδευτική συμμετρική αδυναμία των άκρων και μειωμένα ή απόντα εν τω βάθει τενόντια αντανάκλαστικά. Εμφανίζεται τυπικά στη μεταλοιμώδη φάση μετά από βακτηριακή ή ιογενή προσβολή, ενώ στην πλειονότητα προηγούνται αναπνευστικά ή γαστρεντερικά συμπτώματα. Το GBS έχει περιγραφεί κατά τη διάρκεια ή μετά από λοίμωξη από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο από κοροναϊό 2 (SARS-CoV-2). Επιπλέον, το GBS σχετίζεται επίσης με οποιονδήποτε εμβολιασμό. Καθώς η εκστρατεία εμβολιασμού κατά του COVID-19 εξελίσσεται παγκοσμίως, τα GBS που σχετίζονται με εμβόλια έχουν ολοένα και περισσότερες αναφορές. Το GBS με χρονική στενή συσχέτιση με τους εμβολιασμούς κατά του COVID-19 έχει περιγραφεί τόσο για το εμβόλιο mRNA όσο και για το εμβόλιο COVID-19 με φορέα αδενοϊού.

Περιγράφουμε μια περίπτωση συνδρόμου Guillain-Barré, μετά από εμβολιασμό της ασθενούς με την δεύτερη δόση του εμβολίου έναντι SARS-COV-2 της εταιρείας AstraZeneca. Έγινε ανάλυση του ιστορικού της ασθενούς μέχρι και πριν τον εμβολιασμό της και δεν διαπιστώθηκε προηγθείσα λοίμωξη ή άλλη αξιοσημείωτη πληροφορία και διενεργήθηκαν μια σειρά από εξετάσεις για τον αποκλεισμό λοιπών παθογενετικών παραγόντων. Η ασθενής εμφάνισε σταδιακή εγκατάσταση αιμωδιών αρχικά στα κάτω άκρα, με συνοδό έκπτωση μυϊκής ισχύος και ακολούθως επέκταση στα άνω άκρα, 15 ημέρες μετά τον εμβολιασμό της με τη δεύτερη δόση. Εμφάνισε βαριά τετραπάρεση, με πάρεση προσωπικού νεύρου αμφοτερόπλευρα περιφερικού τύπου και δυσκαταποσία. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος πιστοποίησε τη διάγνωση της οξείας πολυρριζονευρίτιδας. Διενεργήθηκε πλάσμαφαίρεση, και ολοκληρώθηκαν 7 συνεδρίες, με σταδιακή βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Μεταφέρθηκε σε κέντρο αποκατάστασης, όπου 2 εβδομάδες αργότερα, επιδεινώθηκε εκ νέου με αιμωδίες άνω και κάτω άκρων, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, πάρεση αριστερού προσωπικού νεύρου περιφερικού τύπου και δυσαρθρία. Η ασθενής έλαβε στη συνέχεια υπεράνοση γ-σφαιρίνη σε δόση 2g/kg σωματικού βάρους με άμεση ανταπόκριση στην θεραπεία και βελτίωση της κλινικής εικόνας. Μεταφέρθηκε στο κέντρο αποκατάστασης, όπου η ασθενής έδειξε μεγάλη πρόοδο με βελτίωση όλων των συμπτωμάτων της και δύο μήνες μετά δεν ελέγχεται σημειολογία.

Είναι σημαντικό για τους κλινικούς ιατρούς να αναγνωρίζουν έγκαιρα τις νευρολογικές επιπλοκές που πιθανώς συνδέονται με τους εμβολιασμούς κατά του COVID-19 και να τις αναφέρουν στους φορείς φαρμακοεπαγρύπνησης.





P4

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΥΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ SUSAC ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ 1ου ΚΛΑΔΟΥ ΤΡΙΔΥΜΟΥ

Μακρυδής Μ., Περίδου Ε., Κωσταδήμα Β., Κονιτσιώτης Σ.

ΠΓΝ Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Το σύνδρομο Susac είναι μια σπάνια ανοσομεσοληβούμενη ενδοθηλιοπάθεια που επηρεάζει κυρίως νεαρές γυναίκες. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία εγκεφαλοπάθειας, αγγειοαποφρακτικής νόσου του αμφιβληστροειδούς και απώλειας της ακοής. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα, στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, στην αγγειογραφία του αμφιβληστροειδούς με φλουοροσκεϊν και την ακουομετρία. Θεωρείται, στις περισσότερες περιπτώσεις, μια αυτοπεριοριζόμενη ασθένεια. Λιγότερο συχνά μπορεί να εμφανιστεί με πολυκυκλική ή χρόνια-συνεχή πορεία. Η πρόγνωση είναι καλή με την έγκαιρη θεραπεία, παρά την αρχική εμφάνιση. Οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικά επακόλουθα, με έως και 50% των ασθενών να αναπτύσσουν γνωστική εξασθένηση.

Σκοπός: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού εγκεφαλοπάθειας άτυπης μορφής και συμπτωματολογίας.

Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής ετών 51, καπνιστής, χωρίς αξιοσημείωτο προηγούμενο ιστορικό εμφάνισε κεφαλαλγία και εξάνθημα δεξιά μετωπιαία, που διαγνώσθηκε μετά τριήμερο ως έρπης ζωστήρας του 1^{ου} κλάδου του τριδύμου. Δέκα ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ο ασθενής παρουσίασε δυσκαταποσία και έντονη ψυχοκινητική ανησυχία οπότε διεγνώσθη ως ψυχωσική κατάθλιψη και έλαβε αντι-ψυχωσικά και βενζοδιαζεπίνες. Ακολούθως προστέθηκε δυσχέρεια στη βάρδιση οπότε εισήχθη, 20 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων αρχικά στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας λόγω ΟΝΑ και ακολούθως στην Κλινική μας όπου υποβλήθηκε σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο. Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αναδείχθηκαν πολλαπλές αλλοιώσεις στην περικολιιακή λευκή ουσία με τον άξονά τους κάθετο στον επιμήκη άξονα των κοιλιών αλληλά και ευμεγέθεις βλάβες σε αμφοτέρους τους ινιακούς λοβούς. Στη νευρολογική εξέταση ο ασθενής παρουσίαζε δυσαρθρία, βαριά δυσκαταποσία με σιελόρροια, δεξιά ημιπάρεση και αταξία καθώς και έντονη ψυχοκινητική ανησυχία. Διαπιστώθηκε επίσης αρτηριακή υπέρταση με συχνές υπερτασικές αιχμές. Στην ΟΝΠ δεν πιστοποιήθηκε διάσπαση OCBs (εικόνα καθρέπτη) και στην επαναληπτική ΟΝΠ τα ευρήματα ήταν παρόμοια. Δεν διαπιστώθηκε προσβολή του αμφιβληστροειδούς ούτε της ακοής. Ο ασθενής υποβλήθηκε εκ νέου σε MRI εγκεφάλου όπου διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού και του μεγέθους των βλαβών. Στη συνέχεια ο ασθενής έλαβε συμπτωματική θεραπεία με στεροειδή ενδοφλεβίως και σταδιακά παρουσίασε πλήρη υποχώρηση της συμπτωματολογίας. Η διάγνωση Σ. Susac δεν κατέστη δυνατό να οριστικοποιηθεί.





P41

ΓΟΝΙΔΙΑ-ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ IFNβ-1Α ΣΕ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, ΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Βαθουγιός Γ.¹, Μαυρίδης Θ.², Μπρέζα Μ.², Καλαμποκίνη Σ.¹, Μπαργιώτας Π.¹, Αρτεμιάδης Α.¹, Ζής Π.¹, Χατζηγεωργίου Γ.¹

¹ Πανεπιστήμιο Κύπρου

² Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός: Μελέτες της ομάδας μας αλληλά και ανεξάρτητων ερευνητών έχουν αναδείξει την ύπαρξη κοινών διαταραχών γονιδιακών δικτύων φυσικής ανοσίας μεταξύ νόσου Alzheimer και COVID-19. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση γονιδιακών δικτύων σχετιζόμενων με την ανταπόκριση στην IFNβ-1α σε ιογενείς λοιμώξεις, στην πολλαπλή σκλήρυνση και στην νόσο Alzheimer. Επιπρόσθετος στόχος είναι ο χαρακτηρισμός βιολογικών διεργασιών κοινών μεταξύ των τριών αυτών κατηγοριών νοσημάτων.

Υλικό και μέθοδοι: Αξιοποιήθηκαν μέθοδοι επισημείωσης δεδομένων γονιδιακής έκφρασης με δεδομένα που ανακτήθηκαν από διεθνείς βάσεις δεδομένων για πολλαπλή σκλήρυνση, COVID-19 και νόσο Alzheimer. Τα γονίδια ανταπόκρισης στην IFNβ-1α αναζητήθηκαν με αναλύσεις ωθούμενες από τα δεδομένα, και αντίστοιχα εκτιμήθηκε η συμμετοχή τους σε γονιδιακά δίκτυα. Πραγματοποιήθηκε επιβεβαιωτική ανασκόπηση δημοσιευμένων δεδομένων λοιμώξεων προκειμένου να διαπιστωθεί η ειδικότητα των εν λόγω γονιδίων και του δικτύου τους πέρα από το COVID-19.

Αποτελέσματα: Τα γονίδια OAS1, OAS2, MX1, γνωστά ως στόχοι της IFNβ-1α εντοπίστηκαν εντός δικτύων ανταπόκρισης σε Τύπου Ι Ιντερφερόνες σε δεδομένα γονιδιακής έκφρασης (α) Νόσου Alzheimer (β) Πολλαπλής Σκλήρυνσης (γ) COVID-19. Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση δημοσιευμένων γονιδιακών υπογραφών από ιογενείς λοιμώξεις στην διεθνή βάση δεδομένων MEDLINE, και τα εν λόγω γονίδια εντοπίστηκαν επιπροσθέτως στις λοιμώξεις DENV, HIV-1 και EBV, ανάμεσα σε άλλες.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη τεκμηριώνει την διαταραχή γονιδίων και βιολογικών δικτύων στόχων σε ένα σύνολο ιογενών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και του SARS-CoV-2, της πολλαπλής σκλήρυνσης και της νόσου Alzheimer. Δεδομένης της προηγούμενης χρήσης της IFNβ-1α και στις τρεις κατηγορίες νοσημάτων, η μελέτη μας θέτει τις βάσεις για περαιτέρω έρευνα της χρησιμότητας της IFNβ-1α στην προστασία από νευροφλεγμονή στα πλαίσια του LongCOVID.





P42

ΚΟΙΝΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ ΤΟΥ IFITM3 ΜΕΤΑΞΥ ΡΙΝΙΚΩΝ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ, ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΩΝ, ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΓΛΟΙΑΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Βαθουγιός Γ.¹, Μαυρίδης Θ.³, Μπρέζα Μ.³, Ντόσκας Τ.², Καλαμποκίνη Σ.¹, Μπαργιώτας Π.¹, Αρτεμιάδης Α.¹, Ζης Π.¹, Χατζηγεωργίου Γ.¹

¹ Πανεπιστήμιο Κύπρου

² Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

³ Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός: Μία σειρά αναλύσεων από την ομάδα καθώς και ανεξάρτητες ομάδες έχουν αναδείξει την ύπαρξη κοινών διαταραχών δικτύων απόκρισης στην ιντερφερόνη Ι, τα οποία συμπεριλαμβάνουν το γονίδιο IFITM3, μεταξύ της Νόσου Alzheimer και της COVID-19. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση για ύπαρξη αντίστοιχων διαταραχών σε κύτταρα ρινικού επιθηλίου μολυσμένα με SARS-CoV-2, ως ενδεχόμενη θέση επινέμεσης του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Υλικό και μέθοδοι: Αξιοποιήθηκαν οι μέθοδοι over-representation analysis (ORA) και Gene Venn σε μεταγραφώματα από επιθηλιακά κύτταρα μολυσμένα με SARS-CoV-2 καθώς και μεταγραφώματα από νευρικά, ενδοθηλιακά κύτταρα και γλοία από ασθενείς με νόσο Alzheimer. Για κάθε ανάλυση, τιμές False Discovery Rate <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα: Η συγκριτική μετα-ανάλυση ανέδειξε εκ νέου τα δίκτυα απόκρισης σε τύπου Ι ιντερφερόνης και τα υποδίκτυα του IFITM3 ειδικά. Παράλληλα, αναδείχθηκε ότι η διαφορική έκφραση των εν λόγω δικτύων και η επισημείωση τους είναι παρόμοια μεταξύ νευρώνων, ενδοθηλιακών κυττάρων και γλοίας.

Συμπεράσματα: Η μελέτη μας αναδεικνύει κοινά δίκτυα σηματοδότησης τύπου Ι ιντερφερόνης σε μία ανατομική θέση ενδεχόμενης επινέμεσης του κεντρικού νευρικού συστήματος από SARS-CoV-2. Παράλληλα, διαπιστώνουμε πως η εν λόγω διαταραχή ανοσίας αφορά τόσο νευρικά όσο και μη νευρικά κύτταρα, και ενδέχεται να δεικνύει πως η επιστράτευση της φυσικής ανοσίας αποτελεί το υπόβαθρο αλληλεπίδρασης νόσου Alzheimer και COVID-19.





P43

ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ

Αλεθεσοπούλου Σ.¹, Μαυραγάνη Κ.², Αναγνωστούλη Μ.¹, Ευαγγελιοπούλου Μ.¹

¹Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

²Εργαστήριο Φυσιολογίας ΕΚΠΑ

Εισαγωγή: Απομυελινωτικές βλάβες στο Κεντρικό Νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) δύνανται να αποτελούν πρώτη εκδήλωση συστηματικών αυτοανόσων νοσημάτων και είναι αναγκαίος ο αποκλεισμός αυτών προ της διάγνωσης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ).

Περιγραφή περιστατικού: Άνδρας 28 ετών προσήλθε αιτώμενος αδυναμία δεξιού άνω άκρου και αιμωδίες στη δεξιά παλάμη από διμήνου. Αναφέρεται στο παρελθόν επεισόδιο διπλωπίας διάρκειας 3 μηνών καθώς επίσης και επεισόδιο επιτακτικότητας ούρησης διάρκειας δέκα ημερών, τα οποία υφέθηκαν αυτόματα. Από την ανασκόπηση συστημάτων αναφέρθηκε η παρουσία κόπωσης, αρθραλγιών και ξηροφθαλμίας. Από την κλινική εξέταση, διαπιστώθηκε πυραμιδική συνδρομή άμφω, κατεξοχήν στα άνω άκρα αδυναμία στο δεξιό άνω άκρο και ήπια παρεγκεφαλιδική συνδρομή και οίδηματώδη, αγγειοκινητικά χέρια. Έλαβε πενήνθερο σχήμα με ενδοφλέβιες ώσεις κορτιζόνης 1 gr με σαφή βελτίωση των συμπτωμάτων.

Προς τη διερεύνηση απομυελινωτικού νοσήματος, διενεργήθηκε εκτενής απεικονιστικός έλεγχος, με ευρήματα συμβατά με ΠΣ, με εστίες υψηλής έντασης σήματος στον εγκέφαλο (περικοιλιακή, παραφλοιώδη, και υποσκληριδιακή χώρα) και στο νωτιαίο μυελό, κάποιες εκ των οποίων με πρόσληψη σκιαγραφικού. Κατόπιν άρνησης του ασθενούς, δεν πραγματοποιήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Ο έλεγχος για χρόνιες λοιμώξεις (HIV, σύφιλη) ήταν αρνητικός, τα επίπεδα φυλλικού οξέος και B12 καθώς επίσης και ο θυρεοειδικός έλεγχος ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο ανοσολογικός έλεγχος ανέδειξε την παρουσία αντισωμάτων κατά ριβοσωμιακής Ρ πρωτεΐνης και ετέθη η διάγνωση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου. Ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με υδροξυχλωροκίνη 400mg και αζαθειοπρίνη 150mg καθημερινά, και βρίσκεται σε πλήρη ύφεση.

Συμπέρασμα: Η διάγνωση της ΠΣ είναι μια διάγνωση που τίθεται επι πληρότητας των κριτηρίων κατά MacDonald 2017, αφότου όμως ο ασθενής έχει διερευνηθεί πλήρως για αποκλεισμό συστηματικών αυτοανόσων νοσημάτων με προσβολή του ΚΝΣ.





P44

ΑΝΤΙ-MAG ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗΣ IGM ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΙΜΩΔΙΕΣ ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Τσιμπικισιόγλου Α.¹, Ασλανίδου Κ.¹, Καψάλη Ι.¹, Στασινού Σ.¹, Μανωλά Μ.¹, Νακκάς Γ.¹, Περίδου Σ.², Ντόσκας Τ.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Οι παραπρωτεϊναιμικές πολυνευροπάθειες αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες πολυνευροπάθειας στους ενήλικες. Αν και η παρουσία της παραπρωτεΐνης συνήθως έχει καλή πορεία, υπάρχει 1% κίνδυνος το χρόνο για εμφάνιση πολλαπλού μυελώματος ή άλλου αιματολογικού νοσήματος, θέτοντας τον ασθενή υπό συνεχή ιατρική παρακολούθηση.

Περιγραφή περιστατικού: Πρόκειται για ασθενή θήλυ 73 ετών, η οποία προσήλθε στο εξωτερικό Νευρολογικό ιατρείο του ΝΝΑ λόγω αιμωδιών άνω και κάτω άκρων. Οι αιμωδίες εντοπίζονται κυρίως στην άκρα χείρα, στην κνήμη και τον άκρο πόδα αμφοτερόπλευρα. Από την αντικειμενική νευρολογική εξέταση παρατηρείται υπαισθησία στα κάτω άκρα με συνοδό ήπια υποπαθηλαισθησία και διατήρηση της αίσθησης των μελών στο χώρο. Τα τενόντια αντανάκλαστικά είναι ζωηρά αμφοτερόπλευρα, με απουσία των αχιλλείων αντανάκλαστικών και εκτατική πελματιαία αντίδραση. Το ΗΜΓ παρουσιάζει παράταση των τελικών κινητικών χρόνων όλων των ελεγχθέντων νεύρων, ενώ απομονώνονται anti-MAG αντισώματα σε υψηλούς τίτλους στο ΕΝΥ. Η ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών αποκάλυψε την παρουσία IgM παραπρωτεΐνης στον ορό της ασθενούς, με αμφίβολη προς το παρόν κλινική σημασία. Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος πρόκειται να πραγματοποιηθεί προ της απόφασης για την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Συμπεράσματα: Η anti-MAG πολυνευροπάθεια χαρακτηρίζεται από την προοδευτική προσβολή των μεγάλων αισθητικών και κινητικών ινών, κυρίως στα κάτω άκρα, συχνά με παρουσία αισθητικής αταξίας. Η απόφαση της έναρξης ανοσοκατασταλτικής αγωγής αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό και στηρίζεται στην συνύπαρξη ή όχι αιματολογικού νοσήματος, καθώς και την παρουσία κινητικών συμπτωμάτων ήδη από την εισβολή της νόσου. Θεραπεία εκλογής θεωρείται σήμερα η ριτουξιμάμπη (anti-CD20 Ab), ενώ πολλές πειραματικές θεραπείες βρίσκονται υπό κλινικές δοκιμές.





P45

ΣΠΑΝΙΟΙ ΜΙΜΗΤΕΣ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ: ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΔΕΚΑΕΤΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Τσιμπικτσιόγλου Α.¹, Γκρίνιας Β.¹, Πελλίδου Σ.², Ντόσκας Τ.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Κλινικά σημεία και συμπτώματα, καθώς και ακτινολογικές εικόνες συμβατές με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), χωρίς όμως να πληρούνται τα κριτήρια McDonald, χρειάζεται να στρέφουν το ενδιαφέρον του κλινικού ιατρού σε άλλες πιθανές διαγνώσεις, συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής νόσου του ΚΝΣ, ανεξαρτήτως της ηλικίας του ασθενούς.

Περιγραφή περιστατικού: Πρόκειται για άρρενα ασθενή 43 ετών, ο οποίος νοσηλεύτηκε στη Νευρολογική Κλινική του ΝΝΑ προ 10ετίας περίπου λόγω υπαισθησίας ΔΕ ημισώματος από το επίπεδο του Θ5 και κάτω. Ο απεικονιστικός έλεγχος που διενεργήθηκε αποκάλυψε ολιγόριθμες εστίες αυξημένης έντασης σήματος σε T2/FLAIR ακολουθίες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, καθώς και μια παρόμοια εστία στον θωρακικό μυελό, καμία από τις οποίες δεν ενισχυόταν μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικής ουσίας. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) δεν ανέδειξε την παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ΕΝΥ, ενώ ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Τέθηκε, έτσι, η διάγνωση του κλινικώς μεμονωμένου συνδρόμου (CIS) και ο ασθενής έλαβε αγωγή αρχικά με Ιντερφερόνη βήτα-1α και στη συνέχεια με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Μια δεκαετία αργότερα, η κλινική εικόνα παραμένει αμετάβλητη, χωρίς ύπαρξη νέων συμπτωμάτων. Ο απεικονιστικός και ο εργαστηριακός έλεγχος παραμένουν αμετάβλητοι (αρνητική ΟΝΠ), με αδυναμία υποστήριξης της διάγνωσης της ΠΣ. Η παρουσία αγγειακών παραγόντων κινδύνου (μεταβολικό σύνδρομο) σε συνδυασμό με την πλήρη έλλειψη του ενζύμου G6PD, που έχει ο ασθενής, θέτουν πλέον ως πιθανότερη τη διάγνωση της μικροαγγειακής ισχαιμικής νόσου. Έγινε πλήρης διερεύνηση του ασθενούς προς αυτή την κατεύθυνση.

Συζήτηση - Συμπεράσματα: Παθήσεις που λειτουργούν ως «μιμητές» ΠΣ αποτελούν ιδιαίτερη πρόκληση για τον κλινικό νευρολόγο, ιδιαίτερα σε νεαρούς ασθενείς. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, αυτοάνοσες διαταραχές με κυρίαρχο το Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, καθώς και η νόσος μικρών αγγείων του ΚΝΣ. Πρόσφατες μελέτες ενοχοποιούν την έλλειψη του ενζύμου G6PD, ως πιθανό παράγοντα κινδύνου για αγγειακή νόσο. Η έλλειψη αυτή αποτελεί προθρομβωτικό παράγοντα και εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου επηρεάζοντας τον μέσο χιτώνα των αγγείων, και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες οδηγεί στη θρόμβωση των μικρών αγγείων. Τέλος, τονίζεται η ανάγκη εγρήγορσης του θεράποντος ιατρού και η εκ νέου διερεύνηση του ασθενούς, όταν η κλινική πορεία δεν είναι συμβατή με την αρχική διάγνωση.





P46

ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN-BARRE ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟ-ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ 75 ΕΤΩΝ 15 ΗΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ SARS COV-2

Καψάλη Ι., Ασλανίδου Κ., Στασινού Σ., Τσιμπικτσιόγλου Α., Ιωακειμίδης Μ., Νακκάς Γ., Γκρίνιαν Β., Ντόσκας Τ.

Νευρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εισαγωγή: Η εμφάνιση του συνδρόμου Guillain-Barre μπορεί να αποτελεί μεταλοιμώδες φαινόμενο ή σπανιότερα, να ακολουθεί τον εμβολιασμό με πληθώρα χορηγούμενων εμβολίων, μεταξύ των οποίων και αυτά έναντι του SARS Cov-2. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί περιστατικά εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου μετά από εμβολιασμό με πολλά από τα γνωστά εμβόλια. Εντούτοις, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν έχει περιγραφεί η σύγχρονη εμφάνιση συνδρόμου Guillain-Barre και νεφρωσικού μετά τον εμβολιασμό έναντι του SARS Cov2.

Περιγραφή περιστατικού: Ασθενής 75 ετών, με ιστορικό υπέρτασης διεκομίσθη στο ΤΕΠ λόγω προοδευτικής αδυναμίας ορθοστάτησης από τριημέρου. Επιπλέον στο αναμνηστικό της ασθενούς αναφέρεται εμβολιασμός με λήψη της δεύτερης δόσης mRNA εμβολίου έναντι του SARS Cov-2, περίπου 15 ημέρες νωρίτερα. Από την αντικειμενική νευρολογική εξέταση στο ΤΕΠ/ΝΝΑ αναδείχθηκε κεντρομελική αδυναμία κάτω άκρων και πλήρης κατάργηση των αντανakλήσεων στα κάτω άκρα. Δεν αναδείχθηκε επίπεδο υπαισθησίας και δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές από τους σφιγκτήρες. Από την εξέταση του ENY προέκυψαν λεύκωμα 120 mg/dl, 0 κύτταρα κ.κ.κ. (λευκωματοκυτταρικός διχασμός), γλυκόζη 68. Η ασθενής ετέθη άμεσα θεραπεία με γ-σφαιρίνη (25g ημερησίως για 5 ημέρες).

Από την ανάλυση επαναληπτικού δείγματος ENY προέκυψαν λεύκωμα 250 mg/dl, κύτταρα 18κ.κ.κ. γλυκόζη 79 mg/dl. Επιπλέον εκ του εργαστηριακού ελέγχου αναδείχθηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη 2.23 mg/dl, κυστατίνη-C 2.20 mg/dl) και λευκωματουρία νεφρωσικού επιπέδου (λευκωματουρία 7548 mg/24ωρο). Από την ιστολογική εξέταση τεμαχίου ληφθέντος από το δεξιό νεφρό αναδείχθηκε ποδοκυτταροπάθεια, χωρίς να τεκμηριωθεί ανοσοσυμπλεγματική βλάβη. Η νευρολογική εικόνα της ασθενούς παρουσίασε σταδιακή βελτίωση και επανήλθε πλήρως μετά την παρέλευση 6 περίπου εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η νευρική λειτουργία και η λευκωματουρία βελτιώθηκαν σημαντικά χωρίς να βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων πέντε μήνες μετά τη νοσηλεία.

Συμπέρασμα: Η εμφάνιση συνδρόμου Guillain-Barre μετά από τη χορήγηση mRNA έναντι του SARS Cov-2 είναι δυνατό να συνυπάρξει με τουλάχιστον μερικώς αναστρέψιμη βλάβη των σπειραματικών ποδοκυττάρων.





P47

ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΥ, ΑΝΙΧΝΕΥΕΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΑΛΦΑ-3 ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΓΑΓΓΛΙΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Καραγιώργου Κ.^{1,2}, Δανδουλάκη Μ.¹, Mantegazza R.³, Andreetta F.³, Furlan R.⁴, Lindstrom J.⁵, Ζισμονούλου Π.⁶, Χρόνη Ε.⁷, Κοκότης Π.⁸, Αναγνώστου Ε.⁸, Τζανετάκος Δ.⁸, Μπρέζα Μ.⁸, Κατσαρού Ζ.⁹, Αμοιρίδης Γ.¹⁰, Μαστοροδμήμος Β.¹⁰, Μπρεγιάνη Μ.¹¹, Μπινάκης Α.¹¹, Γιαννόπουλος Σ.¹¹, Τσιβγούλης Γ.¹¹, Βουμβουράκης Κ.¹¹, Τζάρτος Σ.^{1,6}, **Τζάρτος Ι.**¹¹

¹ Τζάρτος ΝευροΔιαγνωστική, Αθήνα

² Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

³ Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Μιλάνο, Ιταλία

⁴ Department of Biomedical Sciences Humanitas University, Μιλάνο, Ιταλία

⁵ Department of Neuroscience, Medical School, University of Pennsylvania, Philadelphia, ΗΠΑ

⁶ Τμήμα Νευροβιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα, Ελλάδα

⁷ Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

⁸ Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, Αθήνα, Ελλάδα

⁹ Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Ελλάδα

¹⁰ Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ, Ελλάδα

¹¹ Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΘ Αττικό, Ελλάδα

Σκοπός: Αυτοαντισώματα έναντι της α3-υπομονάδας του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (α3-nAChR), συνήθως ανιχνεύονται με τη μέθοδο της ραδιοανοσοκαθίζησης (RIPA), σε ασθενείς με αυτοάνοση αυτόνομη γαγγλιονοπάθεια (AAG). Ωστόσο, χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά α3-nAChR ανιχνεύονται συχνά και σε άλλες νευρολογικές ασθένειες με αμφισβητήσιμη σημασία. Ο κύριος στόχος μας ήταν να αναπτύξουμε μια μέθοδο για την επιλεκτική ανίχνευση μόνο των δυνητικά παθογόνων αντισωμάτων α3-nAChR, παρόντων μόνο σε ασθενείς με AAG.

Υλικό και μέθοδοι: οροί από 55 ασθενείς από την Ελλάδα, με πιθανότητα διαταραχής του αυτόνομου, και 13 ασθενείς από την Ιταλία με επιβεβαιωμένη διαταραχή του αυτόνομου, οι οποίοι ήταν θετικοί για αντισώματα κατά του α3-nAChR με την RIPA. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν οροί από 2628 ασθενείς με άλλα αυτοάνοσα νευρολογικά νοσήματα ως αρνητικούς μάρτυρες. Αναπτύχθηκε μια πρωτοποριακή, ευαίσθητη δοκιμασία κυτταρικού ανοσοφθορισμού (CBA), με κύτταρα επιμορφωμένα με τον α3-nAChR για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της εξωκυτταρικής περιοχής του α3-nAChR.

Αποτελέσματα και συμπεράσματα: Είκοσι πέντε ασθενείς βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα κατά του α3-nAChR με τη μέθοδο της RIPA. 15/25 ήταν θετικοί και με το CBA. Είναι ενδιαφέρον ότι και οι 15 θετικοί ασθενείς με το CBA είχαν AAG, ενώ οι 10 αρνητικοί με το CBA ασθενείς είχαν άλλες νευρολογικές ασθένειες. Κανένας ορός δεν δεσμεύτηκε σε κύτταρα χωρίς τον α3-nAChR και κανένας από τους 2628 ασθενείς μάρτυρες με άλλα αυτοάνοσα νευρολογικά νοσήματα δεν ήταν θετικός με το CBA.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη έδειξε ότι σε αντίθεση με την καθιερωμένη RIPA για τα αντισώματα κατά α3-nAChR, η οποία σε χαμηλούς τίτλους είναι μέτριας εξειδίκευσης για την AAG, το CBA μας φαίνεται ότι είναι ειδικό για την ανίχνευση αντισωμάτων ειδικών για την AAG, και τουλάχιστον εξίσου ευαίσθητο με την RIPA.





P48

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ PARSONAGE-TURNER

Μανωλά Μ., Τσιμπικτισόγλου Α., Καψάλη Ι., Ασλανίδου Κ., Νακκάς Γ., Ιωακειμίδης Μ., Ντόσκας Τ.

Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Σκοπός: Ασθενής 34 ετών με άλγος στον ΑΡ ώμο και βραχίονα και επακόλουθη αδυναμία κεντρομελικών κυρίως μυών του σύστοιχου άκρου προσήλθε προς διερεύνηση. Είχε προηγηθεί χειρουργική επέμβαση χοηλοκυστεκτομής προ εικοσαημέρου. Η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει τραυματισμό αυχενικών ριζών και αυχενική πολυριζιτιδα. Κατόπιν εκτεταμένου ελέγχου τέθηκε η διάγνωση της αυτοάνοσης βραχιόνιας πλεγματοπάθειας (σύνδρομο Parsonage-Turner),

Υλικό και Μέθοδοι: Ο ασθενής νοσηλεύτηκε σε ηλικία 6 έτων (1992) στο Γ.Π.Ν. Παίδων «Α. Κυριακού» με κλινική εικόνα και ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα βραχιονίου πλεγματοπάθειας ΑΡ, η οποία αποκαταστάθηκε έξι μήνες μετά. Σε ηλικία 9 ετών (1995) νοσηλεύτηκε στο Γ.Π.Ν. Παίδων «Αγ. Σοφία» για πάρεση ΔΕ άνω άκρου, η οποία αποδόθηκε σε τραυματισμό αυχενικών ριζών. Το 2007 νοσηλεύτηκε στη Νευρολογική Κλινική του ΝΝΑ με έντονο άλγος και αδυναμία ΔΕ άνω άκρου, η οποία αποδόθηκε σε υποτροπιάζουσα αυχενική πολυριζιτιδα.

Αποτελέσματα: Κατά την εν λόγω νοσηλεία (2020) διενεργήθηκε λεπτομερής έλεγχος της μυικής ισχύος και οσφυονωτιαία παρακέντηση. Διαπιστώθηκε κεντρομελική αδυναμία των μυών του ΑΡ άνω άκρου με τη μυική ισχύ να βαθμολογείται από 1 έως 4. Στο ΔΕ άνω άκρο δεν παρουσιάζαν ψηλαφητή σύσπαση (0/5) ο δεξιόχειρς και ο δικεφάλος βραχιόνιος. Από τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε υπεραλγησία της ΑΡ ωμικής ζώνης και του άνω άκρου, κατηρημένα τα αντανακλαστικά του ΔΕ δικεφάλου, του ΑΡ δικεφάλου, του ΑΡ βραχιονοκερκιδικού και του ΑΡ τρικεφάλου. Τέθηκε σε πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιας αγωγής γ-σφαιρίνης με συνολική δόση 2 gr/kg ΒΣ χωρίς ουσιαστική ανταπόκριση.

Συμπεράσματα: Ο ενδελεχής αρνητικός παρακλινικός έλεγχος με μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου, ΑΜΣΣ και ώμων και έλεγχος ΕΝΥ με ΟΝΠ κατά τα προηγούμενα επεισόδια σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα της βραχιονίου πλεγματοπάθειας σε καθένα από αυτά όσο και στο εν λόγω επεισόδιο έθεσαν ως πιθανή διάγνωση την αυτοάνοση βραχιόνια πλεγματοπάθεια (σύνδρομο Parsonage-Turner).





P50

ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ Kv1.3 ΣΤΑ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΔΙΑΧΩΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΜΟΡΦΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΩΣ ΠΡΟΪΟΥΣΑ

Γαλιάνη Μ.¹, Χαριτάκης Ι.¹, Ρεπούση Ε.^{1,2}, Μαρκάκης Ι.^{1,2}, Πουλλιοπούλου Κ.¹

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Νευροφυσιολογίας, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο

² Νευρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιώς Άγιος Παντελεήμων

Σκοπός: Οι διαύλοι καλίου των ανθρώπινων Τ-λεμφοκυττάρων είναι η κύρια πηγή ηλεκτρεγερτικής δύναμης για την εισροή ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα, και κατ' επέκταση οι κύριοι ρυθμιστές της ενεργοποίησης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυτών μετά από ένα αντιγονικό ερέθισμα. Για το λόγο αυτό, πολλές *in vivo* και *in vitro* μελέτες έχουν διερευνήσει την εμπλοκή των διαύλων αυτών στην παθοφυσιολογία διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων. Η συγκεκριμένη έρευνα έχει σκοπό την *ex vivo* διερεύνηση των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων και της μεταγραφικής και μεταφραστικής έκφρασης των διαφορετικών διαύλων καλίου σε Τ-λεμφοκύτταρα από περιφερικό αίμα ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ).

Υλικό και Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκαν Τ-λεμφοκύτταρα από περιφερικό αίμα υγιών, ασθενών μαρτύρων και ασθενών με ΠΣ (20 Υποτροπιάζουσα/Διαλείπουσα-ΥΔ, 18 Δευτεροπαθώς Προϊούσα-ΔΠ). Η έκφραση των επιπέδων mRNA των διαύλων καλίου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ημι-ποσοτικής PCR. Η έκφραση του Kv1.3 στο επίπεδο της πρωτεΐνης μελετήθηκε με κυτταρομετρία ροής με τη χρήση του ειδικού μορίου ShK-F6CA. Η δραστηριότητα των διαύλων καλίου μελετήθηκε με την τεχνική patch clamp σε ολόκληρα κύτταρα, με συγκεκριμένα πρωτόκολλα δυναμικού.

Αποτελέσματα: Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει την ύπαρξη σημαντικά αυξημένου ύψους ρευμάτων σε Τ-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΠΣ και κυρίως σε ασθενείς με ΔΠ, οι οποίοι εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερα ύψη ρευμάτων Kv1.3 και μεγαλύτερη πυκνότητα διαύλων από την ομάδα ελέγχου αλληά και από την υπο-ομάδα ασθενών με ΥΔ ΠΣ ($p < 0,001$). Οι διαφορές αυτές αντικατοπτρίζονται στο μεταγραφικό και μεταφραστικό επίπεδο.

Συμπεράσματα: Δεδομένης της ρυθμιστικής δράσης των διαύλων Kv1.3 στις ασβεστιο-εξαρτώμενες κυτταρικές διεργασίες, τα αποτελέσματά μας προβλέπουν και εν μέρει εξηγούν τις αλλαγές στη λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων στην ΠΣ. Ταυτόχρονα, αναδεικνύουν τους διαύλους Kv1.3 ως πιθανούς περιφερειακούς βιοδείκτες για τη νόσο και κυρίως ως θεραπευτικούς στόχους, ειδικά για τη ΔΠ ΠΣ όπου οι θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι περιορισμένες.

* Τμήμα αυτής της έρευνας έχει δημοσιευτεί πρόσφατα.





P51

Η ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Γιωνοπούλου Ε.Α., Μαυρίδης Μ., Μαστοροδμήμος Β., Μήτσιος Π.

ΠαΓΝΗ

Περιγραφή Περιστατικού: Ασθενής 68 ετών, καπνίστρια, με ιστορικό υπέρτασης και Δυσλιπιδαιμίας εμφάνισε υποξεία έναρξη ανώδυνης απώλειας όρασης ΑΟ, χωρίς μοτίβο ελλείμματος οπτικών πεδίων, χωρίς συνοδά συμπτώματα. Η βυθοσκόπηση ανέδειξε οίδημα οπτικής θηλής άμφω, η οπτική οξύτητα (ΟΟ): 20/400 ΔΑΟ και Ishihara 1/10 ΔΑΟ. Η Φλουοραγγειογραφία αποκάλυψε αγγείτιδα μικρών αγγείων ΑΡΟ.

Στη διαφορική διάγνωση τέθηκαν: η πρόσθια ισχαιμική οπτικοπάθεια αρτηριοιδικής (χαμηλή ΤΚΕ (16), CRP (0.5), ανώδυνη συμπτωματολογία) ή μη αρχής (υποξεία εισβολή, λόγω αδυναμίας αποκλεισμού τέθηκε προφυλακτική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή). Η MRI απέκλεισε την παρουσία εξεργασίας, ενώ αποκάλυψε διόγκωση και λευκομηνιγγική πρόσληψη του ΑΡ (και λιγότερο του ΔΕ) οπτικού νεύρου και εικόνα περινευρίτιδας. Η ΟΝΠ ανέδειξε 12 κύτταρα/κκx, πρωτεΐνη 118 mg/dL, >60% γλυκόζη ΕΝΥ/ορού, IgG-Index 1.24, ενώ ο ανοσοφαινότυπος και η κυτταρολογική ΕΝΥ ήταν αρνητικά για λέμφωμα ή καρκινωμάτωση διήθηση. Ο εκτενής παρακλινικός έλεγχος για λοιπές λοιμώδεις, αυτοάνοσες φλεγμονώδεις οπτικοπάθειες ή στα πλαίσια κοκκιωματώδους νόσου ή αιματολογικής κακοήθειας ήταν αρνητικός. Η Αξονική Θώρακος και κοιλίας εμφάνισε βλάβη 0.5εκ. στο ΔΕ πνεύμονα με στοιχεία κακοήθειας. Στάλθηκε έλεγχος παρανεοπλασματικών αντισωμάτων και το CV2/CRMP-5 ήταν θετικό. Συνεπώς, η παρανεοπλασματική οπτική νευρίτιδα (ΠΟΝ) σε έδαφος πιθανής κακοήθειας, θεωρήθηκε η πιθανότερη διάγνωση.

Η ασθενής έλαβε πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιας μεθυληρεδνιζολόνης και υποβλήθηκε σε 2 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης παρουσιάζοντας κλινική και απεικονιστική βελτίωση. Λόγω ανεπιτυχούς προσπάθειας FNA, υποβλήθηκε σε χειρουργική αφαίρεση της βλάβης, ΧΜΘ και ΑΚΘ. Η ιστολογική επιβεβαίωσε μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Με την ολοκλήρωση της θεραπείας, αναμένεται η νευρολογική επανεκτίμηση και ο επανέλεγχος του CV2/CRMP-5 αντισώματος.

Συμπεράσματα: Η ΠΟΝ με CV2/CRMP-5(+) μπορεί να εμφανιστεί με ανώδυνη απώλεια όρασης, οίδημα οπτικών θηλών και αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, προσβολή και του έτερου οφθαλμού. Είναι σημαντικό να συμπεριλαμβάνεται η ΠΟΝ και ο έλεγχος του CV2/CRMP-5 στη διαφοροδιάγνωση της οπτικής νευρίτιδας, ακόμη και επί απουσίας γνωστής κακοήθειας, καθώς μπορεί να αποτελέσει την πρώτη και μοναδική εκδήλωση.



δραστηριότητες
συνεδρία
βιβλία

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
8^{ΟΥ} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ
ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ημερίδες
νευροανοσολογία

«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, κλημάκων 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»

ενημερώση



ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN-BARRE (GBS) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΜΠΩΜΑΤΙΚΗ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ

Κατσούλη Ε., Τζαβέλλα Δ., Παρδαλή Ρ., Τσιμπονάκης Α., Σφήκας Ε., Τριανταφύλλου Α., Γκοτζαμάνης Β., Ακριβάκη Α., Καραγιώργης Γ., Τριανταφύλλου Σ., Βαμβακάρης Ι., Παπαδόπουλος Γ., Λυγερός Χ., Φάκας Ν.

401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εισαγωγή: Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Guillain-Barré (GBS) μετά από λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2. Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν φαίνεται να διαφέρει από τις κοινές περιπτώσεις του συνδρόμου.

Σκοπός: Η περιγραφή σπάνιας περίπτωσης βαρύτατου GBS, του υποτύπου της Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy (AMSAN) και της θεραπευτικής του αντιμετώπισης με συνδυασμό πλάσμαφαίρεσης (PLEX), ανοσοσφαιρίνης (IVIG) και Eculizumab.

Περιστατικό: Άρρεν 29 ετών, εισήχθη εκτάκτως λόγω προοδευτικής έκπτωσης μυϊκής ισχύος σε αμφότερα τα άνω και κάτω άκρα από 4ημέρου. ANE: τετραπάρηση (MRC 2/5), κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά και αισθητικές διαταραχές επιπολής και εν τω βάθει αισθητικότητας σε όλα τα άκρα. ΟΝΠ: απουσία κυττάρων και ρεύκωμα 580g/dl. Είχε προηγηθεί ολιγοήμερη νοσηλεία λόγω SARS-CoV-2 λοίμωξης, με παρατεταμένο εμπύρετο (έως 40°C), χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια και είχε λάβει εξιτήριο 6 μέρες πριν την εκδήλωση του συνδρόμου.

Υλικό και μέθοδοι: Εκτεταμένος ορολογικός, ιολογικός-βακτηριολογικός έλεγχος σε ορό και ENY, αντισώματα έναντι γαγγλιοσιδίων και RT-PCR SARS-CoV-2 test ήταν αρνητικά. Δεν ανιχνεύθηκαν SARS-CoV-2 IgM abs στον ορό. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος κατέδειξε μεικτή απομυελινωτική και αξονική βλάβη. Παρά την άμεση έναρξη IVIG από την ημέρα εισαγωγής, παρουσίασε σταδιακή επιδείνωση, με προσβολή των προμηνικών και λοιπών κρανιακών νεύρων και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια – διασωλήνωση. Σε διάστημα δύο μηνών στη ΜΕΘ, υπεβλήθη διαδοχικά σε 6 συνεδρίες PLEX και 2 πενήνήμερα σχήματα με IVIG, χωρίς καμία ανταπόκριση, σε απόλυτη εξάρτηση από τον αναπνευστήρα και με ελάχιστη μόνο οφθαλμοκινητικότητα. Λόγω της κρίσιμης κατάστασης, αποφασίστηκε η off-label χορήγηση Eculizumab, σε 4 εβδομαδιαίες εγχύσεις, με παράλληλη αντιβιοτική κάλυψη. Ακολούθησε σταδιακή βραδεία βελτίωση της μυϊκής ισχύος, αποσωλήνωση και τελικά αφαίρεση της τραχειοστομίας και ανάκτηση ομιλίας και κατάποσης.

Συμπεράσματα: Αν και η συχνότερα περιγραφείσα μορφή του post-COVID GBS είναι αυτή της Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP), ο ασθενής μας παρουσίασε βαρύτατη AMSAN, με εμμένουσα υψηλή τιμή ρευκώματος στο ENY. Η επιτυχής χορήγηση Eculizumab σε συνδυασμό με IVIG, χρήζει περαιτέρω μελέτης.





ΟΞΕΙΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΑΤΑΞΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ANTI-GD2 ΚΑΙ ANTI-GM2 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ CMV

Καλύβας Α.

Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝ Σερρών

Η οξεία αισθητική αταξική νευροπάθεια θεωρείται μία σπάνια παραλλαγή του συνδρόμου Guillain-Barre και χαρακτηρίζεται από προεξάρχουσα αταξία. Ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να προκαλέσει πολυσυστημική φλεγμονή και είναι το δεύτερο πιο συχνό αίτιο συνδρόμου Guillain-Barre. Αν και ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, είναι σπάνιο οι ανοσοεπαρκείς ασθενείς να εμφανίσουν σοβαρά συμπτώματα. Πρόσφατα, η εξελισσόμενη έρευνα έχει συνδέσει τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό με επιπλοκές από το νευρικό σύστημα με την ανίχνευση των αντιγαγγλιοσιδικών αντισωμάτων. Το περιστατικό αφορά μία ανοσοεπαρκή ασθενή με οξεία λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, η οποία παρουσιάστηκε στο νοσοκομείο με οξεία αισθητική αταξική νευροπάθεια με συνοδό ηπατίτιδα, περιοδοντίτιδα και εξάνθημα στην οποία ανιχνεύτηκαν θετικά anti-GM2 και anti-GD2 αντισώματα.



PML ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΥΠΟ ΦΙΓΚΟΛΙΜΟΔΗ

Τερζάκης Α.

Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) αποτελεί μία καταστροφική και απειλητική ζωή κατάσταση, που παρουσιάζεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών για την πολλαπλή σκλήρυνση, ιδίως της νатаλιζουμάμπης. Παρ' όλη αυτά, έχουν περιγραφεί σπάνια περιστατικά PML σε ασθενείς υπό αγωγή με φινγκολιμόδη ή φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η PML οφείλεται σε έναν ιό, τον ιό John Cunningham (JCV), ο οποίος μπορεί να απομονωθεί και σε υγιή άτομα, ωστόσο στο πλαίσιο ανοσοκαταστολής ή λεμφοπενίας μπορεί να επανενεργοποιηθεί προκαλώντας καταστροφική πολυεστιακή φλεγμονή της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Τυπικά συμπτώματα αποτελούν η αλλαγή συμπεριφοράς, το επηρεασμένο επίπεδο συνειδήσεως καθώς και η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Μολιταύτα ως αρχική εκδήλωση μπορεί να εμφανιστεί η επιδείνωση των ήδη επηρεασμένων πυραμιδικών ή παρεγκεφαλιδικών λειτουργιών, γεγονός που μπορεί λανθασμένα να εκληφθεί ως υποτροπή της νόσου. Η τομογραφία εγκεφάλου αποκαλύπτει τυπικά πολλαπλές συρρέουσες ασύμμετρες εστίες, οι οποίες στα αρχικά στάδια της νόσου δεν παρουσιάζουν εμπλουτισμό. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την PML, και η αντιμετώπιση του ασθενούς είναι κυρίως συμπτωματική. Στα τελευταία στάδια της νόσου, και καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα ανακάμπτει, είναι πιθανή η εμφάνιση του συνδρόμου IRIS.

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η παρουσίαση ενός κλινικού περιστατικού, μιας 48χρονης γυναίκας, η οποία είχε διαγνωστεί με πολλαπλή σκλήρυνση το 2000 και βρισκόταν υπό αγωγή με φινγκολιμόδη από το 2018, και η οποία χωρίς να εμφανίσει λεμφοπενία σε βαθμό <400 λεμφοκύτταρα, εκδήλωσε PML με προοδευτική αταξική αρχικά συνδρομή, καθώς και υποσπινίδια εντόπιση των βλαβών στα αρχικά στάδια της νόσου. Η ασθενής είχε διαγνωστεί με πολλαπλή σκλήρυνση το 2000, και από το 2002 έως το 2014 βρισκόταν υπό αγωγή με ιντερφερόνη βήτα 1β. Από το 2014 έως το 2017 παρέμεινε άνευ αγωγής, ενώ το 2017 έλαβε θεραπεία για 6 μήνες με φουμαρικό διμεθυλεστέρα την οποία όμως διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, και έγινε έναρξη αγωγής με φινγκολιμόδη, χωρίς την εμφάνιση λεμφοπενίας <400 λεμφοκύτταρα σε κάποιο σιγμιότυπο. Τον Μάιο του 2021 η ασθενής άρχισε να εμφανίζει επιδείνωση της εικόνας της, κυρίως κορμική αταξία και αταξική συνδρομή δεξιού άνω και κάτω άκρου, upbeat νυσταγμό, και η εικόνα της αποδόθηκε αρχικά σε υποτροπή της νόσου, όποτε και έλαβε per os μεθυλπρεδνιζολόνη, χωρίς ανταπόκριση. Διενεργήθη απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου που ανέδειξε νέες T2/FLAIR εστίες στα παρεγκεφαλιδικά σκέλη. Η ασθενής εισήχθη στην κλινική μας τον Ιούνιο 2021 αφού εμφάνισε διαταραχή των γνωστικών της λειτουργιών και κυρίως της προσοχής και του προσανατολισμού. Λόγω της άτυπης εικόνας, καθώς και της αγωγής με φινγκολιμόδη, τέθηκε η υπόνοια της PML η οποία και τεκμηριώθηκε μετά από ΟΝΠ, καθώς ανευρέθη ο JCV σε αυξημένο αριθμό αντιγράφων (1010 copies/μl). Η ασθενής εξήλθε έπειτα από 4 μήνες νοσηλείας με μόνιμο βαρύ έλλειμμα στις γνωστικές της λειτουργίες και στην κινητικότητα της (EDSS 9).

Συμπερασματικά, η φινγκολιμόδη, μια δεύτερης γραμμής θεραπεία, θεωρείται χαμηλού αλλά υπαρκτού κινδύνου για την εμφάνιση PML. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν ασθενείς που λάμβαναν ως θεραπεία νатаλιζουμάμπη προ της έναρξης φινγκολιμόδης. Η λεμφοπενία βαθμού 4 (<300 λεμφοκύτταρα) θεωρείται ως παράγων κινδύνου για την εμφάνιση PML στους ασθενείς αυτούς. Υπάρχουν ωστόσο περιπτώσεις, όπως η ασθενής μας, που η PML εμφανίζεται χωρίς να υπάρχει ιστορικό λήψης νатаλιζουμάμπης ή κριτικής λεμφοπενίας. Κατόπιν όλων αυτών, θεωρείται σκόπιμο να τίθεται η υπόνοια συνδρόμου PML σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συσχετιζόμενη με αυτό, ακόμη και χωρίς την ύπαρξη χαμηλού αριθμού λεμφοκυττάρων ή των τυπικών συμπτωμάτων αυτού, προς αποφυγή της συσσώρευσης υψηλού βαθμού αναπηρίας.



ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΓΚΑΡΣΙΑΣ ΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΓΙΑ COVID-19

Δεθράνης Π., Κουτσουράκη Ε., Παπατώλης Ε., Πέττας Χ., Κιμισκίδης Β.

Α' Νευρολογική Κλινική, ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Άρρεν ασθενής, 24 ετών, προσήλθε στα επείγοντα ιατρεία λόγω υπαισθησίας κάτω άκρων έως το ύψος του Θ9-Θ10 με έναρξη συμπτωμάτων από πενθημέρου με μέγιστη επιδείνωση το τελευταίο 24ωρο και εννέα ημέρες μετά την πρώτη δόση mRNA εμβολίου για COVID-19. Επιπλέον παρουσίαζε σημείο Babinski και ζωηρότερα τενόντια αντανakλαστικά κάτω άκρων δεξιά καθώς και επιτακτική ούρηση από τετραμήνου. Ο ασθενής είναι νοσηλευτής και είχε νοσήσει από COVID-19 εννέα μήνες νωρίτερα χωρίς να χρειαστεί νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Οι μαγνητικές τομογραφίες (MRI) νωτιαίου μυελού και εγκεφάλου κατέδειξαν περιοχή υψηλού σήματος στο ύψος του Θ8 που προσλάμβανε σκιαστικό και ποληλαπλές εστίες υψηλού σήματος στον εγκέφαλο καθώς και μία μεγάλη αραχνοειδή κύστη με πιεστικά φαινόμενα επί της 3^{ης} κοιλίας. Μετά το πενθήμερο ενδοφλέβιο σχήμα 1.000mg μεθυλπρεδνιζολόνης βελτιώθηκε αλλιά δεν υποχώρησαν πλήρως τα αισθητικά προβλήματα, παραμένοντας η υπαισθησία «δίκην σέλας» και η επιτακτική ούρηση. Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος κατέδειξε αυξημένο μετατρεπτικό ένζυμο (ACE), έλλειψη βιταμίνης D3, χαμηλό ασβέστιο και αυξημένο μαγνήσιο ούρων 24ώρου. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση κατέδειξε ολιγοκλωνικές ζώνες τύπου 4 και συνεχίζεται ο έλεγχος για την παρουσία συστηματικού νοσήματος που μιμείται την ποληλαπλή σκλήρυνση.

Με βάση τη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εγκάρσιας μυελίτιδας που συνδέονται με όλους τους τύπους εμβολίων έναντι του COVID-19 παρουσιάζοντας συχνότητα 1-4 περιπτώσεις ανά ένα εκατομμύριο εμβολιασθέντων ατόμων, ποσοστό που είναι πλήρως αποδεκτό σε σχέση με το μεγάλο όφελος των συγκεκριμένων εμβολίων.



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΗΣ ΕΣΧΑΤΗΣ ΠΤΕΡΥΓΑΣ (AREA POSTREMA SYNDROME) ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΘΕΤΙΚΑ AQP4-IgG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Δεθράνης Π., Κουτσοράκη Ε., Σπηλιώτη Μ., Νώτας Κ., Κιμισκίδης Β.

Α' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Η έσχατη πτέρυγα (*area postrema*) αποτελεί μία αγγειακή δομή στον πυθμένα της 4^{ης} κοιλίας στο εγκεφαλικό στέλεχος, η οποία, μεταξύ άλλων, σχετίζεται με τη λειτουργία του κέντρου του εμέτου. Η δομή αυτή είναι πλούσια σε υποδοχείς AQP4, αποτελώντας συχνό στόχο των AQP4-IgG αντισωμάτων σε ασθενείς με νόσο του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD). Στο 30% περίπου των ασθενών, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με μεμονωμένο στελεχιαίο σύνδρομο και συχνότερη κλινική έκφανση την ζάλη, έμετο και ιδόξυγχα, τα οποία συνιστούν το σύνδρομο της έσχατης πτέρυγας.

Παρουσιάζουμε περιστατικό θήλεος ασθενούς, 21 ετών, με πρόσφατη διάγνωση NMOSD με θετικά AQP4-IgG αντισώματα, η οποία προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω εμμένουσας ναυτίας και ολοήμερων εμέτων. Η διάγνωση της νόσου είχε τεθεί προ τριμήνου, μετά από διερεύνηση επεισοδίου εγκάρσιας μυελίτιδας, όπου παράλληλα με τα θετικά αντισώματα είχαν ανευρεθεί από την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI) εστίες αυξημένου σήματος σε T2 ακολουθία τόσο στο νωτιαίο μυελό, όσο και στον υποθάλαμο. Στην ασθενή είχε ολοκληρωθεί ο προβλεπόμενος εμβολιασμός έναντι της COVID-19 προ 4 εβδομάδων και είχε προγραμματιστεί η έναρξη θεραπείας με rituximab, το οποίο προτιμήθηκε έναντι του eculizumab για λόγους ασφαλείας κατά τη διάρκεια της πανδημίας.

Η νέα απεικόνιση εγκεφάλου της ασθενούς με 3T MRI κατέδειξε, μετά από ειδική στόχευση και επεξεργασία, την παρουσία μιας νέας εστίας αυξημένου σήματος στην περιοχή της έσχατης πτέρυγας. Οι έμετοι της ασθενούς, παρότι αρχικά ήταν εξαιρετικά ανθεκτικοί σε χορήγηση υψηλών δόσεων ονδασετρόνης, υποχώρησαν εντυπωσιακά ήδη από τη 2^η ημέρα χορήγησης 5νθήμερου σχήματος ενδοφλέβιας 1.000mg μεθυληρεδνιζολόνης.

Ακολούθως, η ασθενής έλαβε τον πρώτο κύκλο θεραπείας με rituximab, χωρίς επιπλοκές, και παραμένει ελεύθερη συμπτωμάτων για 4 μήνες έκτοτε. Η αρχική αναμονή για την ανοσοποίηση της ασθενούς έναντι της COVID-19 στα πλαίσια της πανδημίας αποδείχθηκε ορθή, καθώς νόσησε μετά τη λήψη της θεραπείας, χωρίς να εκδηλώσει σοβαρά συμπτώματα.



ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΑΝΤΙ-MOG ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Σταυδέλη Θ., Σμυρνή Ν., Γιαντζή Β., Ιωαννίδης Π., Γρηγοριάδης Ν.

Β' Νευρολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Η νόσος με θετικά αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOGAD) αποτελεί κλινική οντότητα απομυελινωτικών νευρολογικών συνδρόμων, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία IgG anti-MOG και παρουσιάζει ετερογενές φάσμα κλινικών εκδηλώσεων.

Οι βλάβες του στελέχους ανευρίσκονται στο 30% των ενήλικων ασθενών και αφορούν πτωχά περιγεγραμμένες βλάβες με προτίμηση στη γέφυρα πέριξ της τέταρτης κοιλίας συνήθως σε συνδυασμό με βλάβες στο οπτικό νεύρο ή/και στο νωτιαίο μυελό. Οι μεμονωμένες στελεχιαίες βλάβες είναι σπάνιες, όπως και η κλινική ή/και απεικονιστική συμμετοχή των κρανιακών νEURων.

Γυναίκα, 52 ετών, νοσηλεύτηκε λόγω διπλωπίας στην οριζόντια βλεμματική θέση. Από το ιστορικό προκύπτουν, θυρεοειδοπάθεια, υποτροπιάζοντα επεισόδια οπτικής νευρίτιδας με πλήρη αποκατάσταση με κορτικοστεροειδή από το 2007 έως το 2016, δεύτερη δόση mRNA εμβολίου έναντι του SARS-CoV2 δέκα ημέρες πριν. Κλινικά ανευρίσκεται πάρεση απαγωγού νEURου δεξιά. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου ανέδειξε εστία αυξημένου T2 σήματος στο δεξιό ημιμόριο της γέφυρας με οζώδη και γραμμοειδή εμπλουτισμό. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση ανέδειξε 18 κύτταρα με στοιχεία φλεγμονώδους απόκρισης και ολιγοκλωνικές ζώνες τύπου I. Ο έλεγχος για αντισώματα έναντι AQP4 και MOG ήταν αρνητικός. Η ασθενής έλαβε πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης με κλινική και απεικονιστική βελτίωση. Η επαναληπτική MRI εγκεφάλου δύο μήνες αργότερα ανέδειξε υποχώρηση της προϋπάρχουσας βλάβης αλλήλα παρουσία νέας βλάβης στο αριστερό ημιμόριο της γέφυρας χωρίς συνοδό νευρολογική σημειολογία.

Μετά την πάροδο ενός μηνός η ασθενής επανήλθε λόγω πάρεσης απαγωγού και περιφερικής πάρεσης προσωπικού νEURου αριστερά. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε αύξηση του μεγέθους της βλάβης στο αριστερό ημιμόριο της γέφυρας και εμπλουτισμό αυτής. Διενεργήθηκε έλεγχος για αντισώματα έναντι GFAP, με αρνητικό αποτέλεσμα και επανέλεγχος αντισωμάτων έναντι της MOG με δείγμα ορού από το πρώτο και το δεύτερο επεισόδιο (σε διαφορετικό εργαστήριο), ο οποίος ανέδειξε θετικό τίτλο 1/160 και 1/80 αντίστοιχα. Η ασθενής τέθηκε σε πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης και στη συνέχεια από του στόματος πρεδνιζολόνη με αργή αποκλιμάκωση. Κατά τον κλινικό επανέλεγχο διαπιστώθηκε πλήρης αποκατάσταση της σημειολογίας. Η απεικόνιση αποκάλυψε επέκταση της βλάβης στον προμήκη με στοιχεία εμπλουτισμού και μείωση του μεγέθους και του εμπλουτισμού της βλάβης στο αριστερό ημιμόριο της γέφυρας. Η ασθενής τέθηκε σε μυκοφαινολάτη μοφετίλ με αργή μείωση των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι σε ασθενείς με αντισώματα έναντι της MOG ενδέχεται της υποτροπής να προηγείται ηλοίμωξη ή εμβολιασμός. Η συμμετοχή του στελέχους μπορεί να καταδεικνύει μία περισσότερο επιθετική πορεία και επιτάσσει έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση της υποτροπής, ώστε να προληφθεί η αναπηρία. Ενδείκνυται η τακτική παρακολούθηση των ασθενών την περίοδο της σταδιακής απόσυρσης των κορτικοστεροειδών και ο εξατομικευμένος σχεδιασμός της θεραπευτικής στρατηγικής.





ΜΟΓΑΔ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΠΙΜΗΚΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΜΥΕΛΟΠΑΘΕΙΑ:

Νατσής Κ., **Θεοχάρη Ε.**, Κουρτέση Γ., Παπαμιχάλης Ε., Καλύβας Α.-Χ., Παπαστοιγιάννης Τ.

Νευρολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών

Εισαγωγή: Η νόσος που σχετίζεται με MOG αντισώματα (MOGAD) είναι μια πρόσφατα αναγνωρισμένη οντότητα. Μέχρι πρότινος θεωρούνταν υπότυπος της οροαρνητικής NMO. Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία χαρακτηρίζεται από επεισόδια ανοσολογικά μεσολαβούμενης απομυελίνωσης η οποία αφορά πρωτίτως αφορά τα οπτικά νεύρα, τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται IgG αντισώματα έναντι της MOG πρωτεΐνης. Η MOG πρωτεΐνη είναι ένα μικρό συστατικό της μυελίνης και εκφράζεται στην επιφάνεια των ολιγοδενδροκυττάρων. Η νόσος έχει αυξημένη επίπτωση στην παιδική ηλικία. Εκδηλώνεται συνήθως ως οπτική νευρίτιδα, συχνά αμφοτερόπλευρη, ως εγκάρσια μυελίτιδα συχνά εκτεταμένη (περισσότερα από 3 σπονδυλικά σώματα), ως οπτική νευρομυελίτιδα και ως εγκεφαλομυελίτιδα. Παρακάτω θα σας παρουσιάσω ένα κλινικό περιστατικό της κλινικής μας με μια ασθενή με εγκάρσια μυελίτιδα στις οποίες τον ορό ανιχνεύτηκαν anti MOG IgG αντισώματα.

Κλινικό περιστατικό: Γυναίκα 60 ετών παραπέμφθηκε στο ΓΝ Σερρών από ιδιώτη νευρολόγο με σκοπό την διερεύνηση απομυελινωτικής βλάβης σχετικά μακροσκελούς στο επίπεδο Α4-Α5 του νωτιαίου μυελού με συμμετοχή κυρίως των κεντρικών δεσμών. Η ασθενής είχε υποβληθεί σε MRI ΑΜΣΣ λόγω επεισοδίου πάρεσης αριστερού άνω άκρου και αιμωδιών των περιφερικών τμημάτων των άκρων. Κατά την κλινική εξέταση, η ασθενής δεν παρουσίασε αντικειμενική νευρολογική σημειολογία, ενώ ανέφερε εμμένον αίσθημα αιμωδίας στα περιφερικά τμήματα των άκρων. Από το ατομικό της ιστορικό ήταν υπό αγωγή με δισκία για σακχαρώδη διαβήτη. Στην MRI ΑΜΣΣ που έφερε μαζί της απεικονιζόταν στένωση του νωτιαίου σωλήνα στα επίπεδα Α4-Α5, Α5-Α6, Α6-Α7 λόγω εκφύλισης των μεσοσπονδύλιων δίσκων και των τελικών πετάλων των σπονδυλικών σωμάτων. Παρά την ύπαρξη, πιεστικού φαινομένου που θα μπορούσε να ευθύνεται για την βλάβη στον νωτιαίο μυελό, στάθηκε έλεγχος για ολιγοκλωνικές ζώνες, αντισώματα έναντι της AQP4 και της MOG. Στον ορό της ασθενούς ανιχνεύτηκαν Anti- MOG IgG Ab με CBA. Στην ασθενή έγινε σύσταση για τακτική παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία και δεν έγινε, ακόμη, έναρξη φαρμακευτικής αγωγής λόγω του χαμηλού τίτλου αντισωμάτων που παρουσίαζε, της συχνά μονοφασικής πορείας της νόσου και της μη αποδεδειγμένης αποτελεσματικής φαρμακευτικής αγωγής για την νόσο αυτή.

Συμπέρασμα: Είναι μεγάλης κλινικής σημασίας να εντάσσεται στην διαφοροδιαγνωστική σκέψη μιας εγκάρσιας μυελίτιδας, ιδίως εκτεταμένης, η MOGAD καθώς είναι μια νόσος με καλοηθέστερη πορεία από την NMO. Επίσης ανοσοτροποποιητικές αγωγές που χρησιμοποιούνται κλασικά στην MS, επιδεινώνουν την κλινική πορεία της MOGAD και είναι βασικό αυτή να έχει αποκλειστεί πριν την έναρξη μιας τέτοιας αγωγής.





ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΚΡΑΝΙΑΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΥΨΗΛΟ ΤΙΤΛΟ IGG4 ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ (ΑΥΤΟΙΜΜΥΝΕ/ INFLAMMATORY SYNDROME INDUCED BY ADJUVANTS-ASIA)

Μουσταφέλλου Α., Σπανού Ι., Κατσαβός Σ., Μανώλη Δ., Τσαγκαρόπουλος Α., Κουρεμένος Ε.

Νευρολογική Κλινική, 251 ΓΝΑ

Σκοπός: Περιστατικά περιφερικής πάρεσης προσωπικού έχουν αναφερθεί μετά από εμβολιασμό τόσο με αδρανοποιημένους όσο και με ζώντες εξασθενημένους ιούς, ενώ υπάρχουν επιπλέον αναφορές για παρέςεις άλλων κρανιακών νευρών, ιδίως των οφθαλμοκινητικών. Παρουσιάζουμε περιστατικό πολλαπλής κρανιακής νευροπάθειας μετά από mRNA εμβόλιο έναντι Covid-19.

Υλικό και μέθοδοι: Παρουσίαση περιστατικού. Αποτελέσματα: Άνδρας 49 ετών με ιστορικό δυσλιπιδαιμίας εμφάνισε εμβοές πέντε ημέρες μετά τον εμβολιασμό του με τη 2η δόση BNT162b2. Σύντομα προστέθηκαν πτώση γωνίας στόματος και λαγόφθαλμος αριστερά, υπογευσία και ανοσμία, βράγχος φωνής, δυσαρθρία και δυσκολία κατάποσης στα στερεά. Εκ της κλινικής εξέτασης προέκυψε επιπλέον υπαισθησία αριστερού ημιπροσώπου, νυσταγμός 3ου βαθμού με ταχεία φάση αριστερά, ενώ η ΩΡΛ εξέταση αντικειμενοποίησε πτώση ακουστικής οξύτητας και πάρεση γλωσσοφαρυγγικού αριστερά (curtain sign, πάρεση φωνητικής χορδής). Ο ασθενής έλαβε 3ήμερο σχήμα iv κορτιζονοθεραπείας με διάγνωση πάρεσης Bell σε Παθολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου, με βελτίωση των συμπτωμάτων. Προσήλθε στη Νευρολογική Κλινική για επανεξέταση ενάμιση μήνα μετά, όπου διαπιστώθηκε υπολειμματική υπαισθησία ΑΡ ημιπροσώπου, νευροαισθητήριος βαρηκοΐα και επιπέδωση ρινοχειλικής αύλακας ΑΡ. Ο έλεγχος του ΕΝΥ ήταν φυσιολογικός, ενώ η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε εικόνα πάχυνσης των μηνίγγων. Από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο προέκυψαν αυξημένες τιμές IgG4 (2,71g/L). Το ΗΝΜΓ ήταν χωρίς ενδείξεις περιφερικής νευροπάθειας. Στη δεύτερη επανεκτίμηση 2 μήνες μετά το επεισόδιο, διαπιστώθηκε περαιτέρω κλινική βελτίωση, ενώ στην επαναληπτική Μ.Τ. εγκεφάλου απουσίαζε η πάχυνση των μηνίγγων.

Συμπεράσματα: Η μονοφασική πορεία, η βελτίωση με κορτικοστεροειδή, η χρονική συσχέτιση με τον εμβολιασμό, και ο αρνητικός λοιπός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος θα μπορούσε να κατευθύνει προς την πιθανότητα αυτοάνοσου/φλεγμονώδους συνδρόμου επαγόμενου από ανοσοενισχυτικά (ASIA). Η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) που υπάρχει ως έκδοχο στο BNT162b2 έχει πιθανολογηθεί ότι σχετίζεται με το σύνδρομο σε άλλα όργανα, ωστόσο είναι η τεκμηρίωση αυτής της συσχέτισης χρήζει περαιτέρω έρευνας.





ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Δημητριάδου Α.¹, Αβδελλίδου Ε.¹, Χρίστου Ν.¹, Παγκοπούλου Ε.², Κούγκας Ν.², Δημητρούλης Θ.², Καραχριστιανού Σ.¹, Λιασιδής Χ.¹

¹ Νευρολογική Κλινική ΓΝΘ Ιπποκράτειο

² Δ' Παθολογική Κλινική ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας αντιμεταβολίτης, ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος με γνωστή χημειοθεραπευτική, αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση πολλών κακόνθων και αυτοάνοσων νοσημάτων. Πρόκειται για ουσία που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συγχορηγείται με φυλλικό οξύ ή λευκοβορίνη προς αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης συγκαταλέγεται και η τοξίκωση του ΚΝΣ. Αυτή εμφανίζεται συνήθως ως λευκοεγκεφαλοπάθεια οξέως, υποξέως ή όψιμα και εξαρτάται από τη δόση, τη συχνότητα, την οδό χορήγησης αλληλ και την ηλικία του ασθενούς. Παρουσιάζει μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων από ασυμπτωματική μορφή, εστιακή σημειολογία μέχρι διαταραχή επιπέδου συνείδησης και κώμα. Οι βλάβες μπορεί να είναι αναστρέψιμες, μη αντιστρεπτές μέχρι θανατηφόρες. Υπεύθυνοι μηχανισμοί θεωρούνται κυρίως απομυελίνωση, μικροαγγειοπάθεια, RCVS και PRES.

Παρουσιάζουμε άνδρα ασθενή 57 ετών που ελάμβανε μεθοτρεξάτη από 10ετίας επί εδάφους ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το τελευταίο έτος η λήψη MTX γινόταν σε υποδόρια έγχυση (20mg/εβδομάδα), χωρίς συγχορήγηση προστατευτικού παράγοντα. Στα πλαίσια τακτικού ελέγχου και επί παρουσίας αμβληχρής συμπτωματολογίας (επεισόδια κεφαλαλγίας, διαταραχές μνήμης-συμπεριφοράς) διενεργήθηκε MRI εγκεφάλου που ανέδειξε πολυηλαπλές, αμφοτερόπλευρες, μη συμμετρικές εστίες ενισχυμένου μαγνητικού σήματος στις T2/FLAIR ακολούθιες στην περικολιιακή-παραφλοιώδη και υποφλοιώδη λευκή ουσία, στα βασικά γάγγλια, στα ημιορειδή κέντρα και στον ακτινωτό στέφανο. Μετά από ενδελεχή διερεύνηση (αγγειογραφικός και καρδιολογικός έλεγχος, αποκλεισμός κακοήθειας, απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών, αποκλεισμός λοιμωδών αιτιών συμπεριλαμβανομένου του JCV) οι εν λόγω βλάβες αποδόθηκαν σε νευροτοξίκωση από μεθοτρεξάτη. Αποφασίσθηκε απόσυρση του φαρμάκου και συστηματική χορήγηση φυλλικού οξέος. Παρατηρήθηκε άμεση βελτίωση της κλινικής και απεικονιστικής του κατάστασης.

Συμπερασματικά, η νευροτοξικότητα είναι καθιερωμένη επιπλοκή που σχετίζεται με τη λήψη μεθοτρεξάτης και επηρεάζει κυρίως το ΚΝΣ. Μπορεί να εμφανισθεί ποικιλοτρόπως και είναι σημαντική η αναγνώριση της κατάστασης για την κατάλληλη και έγκαιρη αντιμετώπιση. Πολύ σημαντική για την αποφυγή τοξίκωσης είναι η συγχορήγησης της με φυλλικό οξύ. Ως αντίδοτο μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμινοφυλλίνη, λευκοβορίνη ή δεξτρομεθορφάνη. Η απόφαση για απόσυρση ή μη της μεθοτρεξάτης από τη συστηματική αγωγή του ασθενούς βαραίνει τον/τους θεράποντα/-ες ιατρό/-ούς, θα πρέπει να λαμβάνεται ανάλογα με την κάθε περίπτωση ξεχωριστά και προϋποθέτει στενή παρακολούθηση και καλή συνεργασία με τον ασθενή διά βίου.





ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

Σφήκας Ε., Τσιμπονάκης Α., Τριανταφύλλου Α., Παρδάλη Ρ., Τζαβέλλα Δ., Κατσούλη Ε.-Χ., Τσανούλα Σ., Γκοτζαμάνης Β., Ακριβάκη Α., Καραγιώργης Γ., Βαμβακάρης Ι., Τριανταφύλλου Σ., Παπαδόπουλος Γ., Φάκας Ν.

Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

Εισαγωγή: Οι αυτοάνοσες παθήσεις οφείλονται στην απώλεια της ανοσιακής ανοχής σε αυτό-αντιγόνα. Η παρουσία μίας αυτοάνοσης διαταραχής αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης μίας δεύτερης, ενώ σε πολλές περιπτώσεις η θεραπευτική προσέγγιση παραμένει πρόκληση. Η συσχέτιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις έχει τεκμηριωθεί και αναδύει έναν ρόλο πολύ-συστηματικής παθογένειας της νόσου, με την κυτταρική και χυμική ανοσία να συμμετέχουν εξίσου στους παθογενετικούς μηχανισμούς.

Ασθενής θήλυ 38 ετών εμφάνισε αιφνίδια αριστερή ημιπάρεση, ημιπαρησισία και δυσχέρεια βάδισης (EDSS 3.5). Από το πρόσφατο ιστορικό της προέκυψε εμβολιασμός για COVID-19 προ 10 ημερών με εμβόλιο m-RNA και διαρροϊκό σύνδρομο προ 15 ημερών. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 (ΑΗ) από 8ετίας, υπό αγωγή με κυκλοσπορίνη και πρεδνιζολόνη, με φτωχή ανταπόκριση, επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας το 2006 και θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπό αγωγή.

Υλικά και μέθοδοι: Από τον απεικονιστικό έλεγχο με MRI εγκεφάλου-ΑΜΣΣ-ΘΜΣΣ εντοπίστηκαν δύο εστίες παθολογικής έντασης σήματος, χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση, εντός του αυχενικού μυελού, στα επίπεδα Α4 και Α5. Διενεργήθηκε εκτεταμένος εργαστηριακός έλεγχος, χωρίς παθολογικά ευρήματα. Από την ανάλυση του ΕΝΥ, δεν ανιχνεύτηκαν ειδικές ολιγοκλωνικές ζώνες. Η ασθενής πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια της ΠΣ, με διασπορά στον χώρο και στον χρόνο.

Αποτελέσματα: Η ασθενής έλαβε πενήνήμερο σχήμα 1g ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης, με καλή ανταπόκριση και μικρή βελτίωση της κλινικής εικόνας (EDSS 3). Τρεις εβδομάδες αργότερα εμφάνισε κεραυνοβόλο υποτροπή της ΑΗ, χωρίς θετικοποίηση των υπεύθυνων αντισωμάτων στον ορό και με απουσία ανταποκρίσεως στα κορτικοστεροειδή. Για το λόγο αυτό, κατόπιν ηπατολογικής συνεκτίμησης, τέθηκε σε αγωγή με Ριτουξιμάμπη, η οποία επέφερε σταθεροποίηση της κλινικής της εικόνας.

Συμπεράσματα: Η συνύπαρξη δύο σοβαρών και σε ταυτόχρονη έξαρση αυτοάνοσων διαταραχών εγείρει ερωτήματα. Συζητούνται πιθανοί κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Η συνδυαστική θεραπευτική αντιμετώπισή τους, δεδομένης και της ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε προηγηθέντα θεραπευτικά σχήματα, αποτελεί πρόκληση και απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση.





ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚΠ ΚΑΙ ΣΥΝ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΡΕΣ: ΡΙΣΚΟ Ή ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ;

Καλλιγιάννη-Σοφικίτη Μ.-Ε.¹, Krüger-Κρασσάκη Σ.², Κούγκας Ν.³, Παπαδάκη Ε.^{4,5}, Μαστοροδήμος Β.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ

² Δερματολογική Κλινική, ΠαΓΝΗ

³ Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, ΠαΓΝΗ

⁴ Τομέας Ακτινολογίας, Μονάδα Μαγνητικού Τομογράφου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

⁵ Ινστιτούτο Πληροφορικής, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο Κρήτης

Εισαγωγή: Η Σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ) είναι μία αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ. Η συν-νοσηρότητα με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η ψωρίαση μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτική πρόκληση και δίλημμα στην επιλογή του κατάλληλου βιολογικού παράγοντα και για τις δύο κλινικές οντότητες.

Σκοπός / Υλικά / Μέθοδοι: Παρουσίαση δύο ασθενών με ΣκΠ και ψωρίαση/ψωριασική αρθρίτιδα, με συγχορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων

Περιστατικά: Άνδρας 53 ετών, με ιστορικό ΣκΠ από το 2009 και συνοδό διάγνωση ψωρίασης, υπό αγωγή με φιγκολιμόδη από το 2015, εμφάνισε κλινική και απεικονιστική επιδείνωση τον 11/2018. Έγινε διακοπή της φιγκολιμόδης και έναρξη νатаλιζουμάμπης τον 01/2019, ενώ λόγω έξαρσης της ψωρίασης, έγινε έναρξη ουστεκινουμάμπης (ustekinumab, anti IL12/23) τον 03/2019. Ο ασθενής παρέμεινε υπό διπλή αγωγή επί δύο έτη με σχετική σταθεροποίηση της νευρολογικής του σημειολογίας και ύφεση της ψωρίασης.

Γυναίκα 31 ετών με ιστορικό ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας υπό ανταλιμουμάμπη (anti-TNFα) και μεθοτρεξάτη, διαγνώστηκε με ΣκΠ τον 06/2016. Έγινε διακοπή της ανταλιμουμάμπης και έναρξη φουμαρικού διμεθυλεστέρα με στόχο την αντιμετώπιση και των δύο υποκείμενων νοσημάτων με έναν παράγοντα, με ταυτόχρονη συνέχιση της μεθοτρεξάτης. Ωστόσο, λόγω επιδείνωσης της ψωρίασης έγινε διακοπή της μεθοτρεξάτης και του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και έναρξη οξικής γλιτιραμέρης και σεκουκινουμάμπης (secukinumab, anti IL-17). Λόγω κλινικής και απεικονιστικής επιδείνωσης της ΣκΠ, αποφασίστηκε η αλλαγή νοσοτροποποιητικής αγωγής σε νатаλιζουμάμπη (ασθενής αρνητική στον JCν), ταυτόχρονα με τη συνέχιση χορήγησης της σεκουκινάμπης. Οκτώ μήνες αργότερα, με την επίτευξη ύφεσης της ψωρίασης και σταθεροποίηση της ΣκΠ, έγινε αλλαγή της σεκουκινάμπης σε μεθοτρεξάτη. Η ασθενής παραμένει νευρολογικά σταθερή έως και σήμερα, ενώ η ψωρίαση παραμένει σε ύφεση και η ψωριασική αρθρίτιδα σε ήπια ενεργότητα.

Συμπέρασμα: Η συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικών βιολογικών παραγόντων (εν προκειμένω δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων της νатаλιζουμάμπης - ustekinumab ή secukinumab) εάν κριθεί αναγκαία λόγω μη επαρκούς ελέγχου των υποκείμενων νοσημάτων είναι ασφαλής (σε ότι αφορά σε ανεπιθύμητες ενέργειες) και κλινικώς αποτελεσματική. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για την ασφάλεια του μακροχρόνιου συνδυασμού.





NEW ONSET REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS (NORSE) ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ ΠΙΘΑΝΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΡΧΗΣ

Τσιμπονάκης Α., Σφήκας Ε., Τριανταφύλλου Α., Τσανούλα Σ., Παρδάλη Ρ., Κατσούλη Ε.-Χ., Γκοτζαμάνης Β., Ακριβάκη Α., Τζαβέλλα Δ., Λυγερός Χ., Στέβης Κ., Βαμβακάκης Ι., Καραγιώργης Γ., Παπαδόπουλος Γ., Τριανταφύλλου Σ., Φάκας Ν.

Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

Σκοπός: Το NORSE αποτελεί κλινική εκδήλωση σε ασθενείς χωρίς ενεργή επιληψία ή άλλες σχετιζόμενες προϋπάρχουσες νευρολογικές διαταραχές, με οξεία εμφάνιση επιληπτικής κατάστασης, χωρίς σαφές οργανικό, τοξικό ή μεταβολικό υπόστρωμα. Το φάσμα της διαταραχής περιλαμβάνει ιογενή ή αυτοάνοσα αίτια. Εφόσον κανένα αίτιο δεν προσδιορίζεται μετά από ενδελεχή έλεγχο, το NORSE χαρακτηρίζεται «κρυπτογενές».

Ασθενής 19 ετών με πρόσφατη διαταραχή συμπεριφοράς και πρωτοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή υπέρταση, εμφάνισε επεισόδια εστιακών κρίσεων εν σειρά, με διατήρηση του επιπέδου συνείδησης. Κατά την διάρκεια της νοσηλείας του οι κρίσεις μετέπεσαν σε φαρμακοανθεκτική εστιακή επιληπτική κατάσταση, που οδήγησαν σε φαρμακευτική καταστολή και διασωλήνωση.

Υλικό και Μέθοδοι: Το ΗΕΓ, προ της επιληπτικής κατάστασης, εμφάνισε καταγραφή συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος στις κροταφικές απαγωγές άμφω. Η MRI εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Ο βιοχημικός, τοξικολογικός και θυρεοειδικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Πλήρης ανοσοολογικός έλεγχος σε ορό και ENY απέβη αρνητικός. Στα πλαίσια ελέγχου παρανεοπλασματικής εκδήλωσης διενεργήθηκε ολοσωματικό PET-scan, το οποίο δεν ανέδειξε παθολογικό σήμα, ο δε έλεγχος σε ορό και ENY για το panel των σχετιζόμενων με αυτοάνοση επιληψία αντισωμάτων ήταν αρνητικός.

Αποτελέσματα: Παρά τον αρνητικό έλεγχο, πιθανολογήθηκε η ύπαρξη αυτοάνοσης επιληψίας. Για την αντιμετώπιση της επιληπτικής κατάστασης ο ασθενής ετέθη σε βαρβιτουρικό κώμα, με ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και μεθυλπρεδνιζολόνης. Από την έναρξη χορήγησης παρατηρήθηκε μείωση των κρίσεων, έως την πλήρη διακοπή τους την 5^η ημέρα, με καταγραφή εγκεφαλοπαθητικού ΗΕΓ. Η αφύπνιση του ασθενούς πραγματοποιήθηκε με δεξμεδετομιδίνη και έκτοτε παρέμεινε ελεύθερος κρίσεων με φυσιολογική ΗΕΓγραφική δραστηριότητα, υπό μακροχρόνια αγωγή με αζαθειοπρίνη και μειούμενη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης. Παράλληλα, οι διαταραχές συμπεριφοράς υφέθησαν και δεν έρχεζε πλέον αντι-υπερτασικής αγωγής.

Συμπεράσματα: Στον ασθενή πληρούνται τα κριτήρια πιθανής οροαρνητικής αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας, άποψη που ενισχύεται από την ανταπόκριση στην ανοσοτροποποιητική αγωγή. Παρότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν προσδιορίζεται αιτιολογικός παράγοντας, η επιληψία αυτοάνοσης αρχής αποτελεί το συχνότερο αίτιο NORSE.





ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΝΜΟ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ SATRALIZUMAB ΣΕ ΤΡΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Προβάτας Α.

Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ Λάρισας

Η θεραπευτική φαρέτρα για την Οπτική Νευρομυελίτιδα (ΝΜΟ) πρόσφατα εμπλουτίστηκε με το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο για την νόσο με θετικά αντισώματα έναντι της AQP4, το satralizumab. Πρόκειται για ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL6R), μιας κυτταροκίνης με σημαίνοντα ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Οι κλινικές μελέτες έγκρισης του satralizumab ανέδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα τόσο όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η Νευρολογική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας χορήγησε το φάρμακο σε τρεις ασθενείς μέσω του προγράμματος πρώιμης πρόσβασης. Πρόκειται για τρεις ασθενείς με Οπτική Νευρομυελίτιδα με θετικά αντισώματα έναντι της AQP4. Από αυτούς η μία ασθενής εμφάνισε μόνο οπτική νευρίτιδα, ο δεύτερος ασθενής συμπτωματολογία από την εσχάτη πτέρυγα και ο τρίτος εκτεταμένη μυελίτιδα και οπτική νευρίτιδα. Οι δύο ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν rituximab και από του στόματος στεροειδή, ενώ η ασθενής με οπτική νευρίτιδα λάμβανε στεροειδή. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το satralizumab σε συνδυασμό με από του στόματος στεροειδή. Μετά την τιτλοποίηση σε όλους τους ασθενείς άρχισε σταδιακή μείωση των στεροειδών έως μία ελάχιστη δόση 10mg/ημέρα. Έχουν συμπληρωθεί 9 μήνες χορήγησης και παρακολούθησης και οι ασθενείς είναι σε ύφεση, κλινικά και ακτινολογικά, έχουν καλή ανοχή του φαρμάκου και δύο επεισόδια λοιμώξεων δέρματος και μαλακών ορίων στον ένα εξ αυτών με πλήρη ύφεση μετά από αντιμετώπιση. Συμπερασματικά, αν και πρόκειται για μικρό αριθμό ασθενών η μέχρι τώρα πορεία τους ήταν πολύ καλή, χωρίς υποτροπές επιβεβαιώνοντας το υψηλό ποσοστό αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που παρατηρήθηκε κατά τις κλινικές μελέτες, γεγονός που καθιστά το φάρμακο από τις πρώτες επιλογές στην θεραπευτική της ΝΜΟ με θετικά αντισώματα έναντι της AQP4.





ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑΣ LGI1 ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ RITUXIMAB: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Τσούπης Ζ.

Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ Λάρισας

Η αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα αποτελεί ένα σύνολο διαταραχών στις οποίες το ανοσιακό σύστημα στρέφεται εναντίον αυτοαντιγόνων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτία εγκεφαλίτιδας μετά τις λοιμώδεις και παραλοιμώδεις εγκεφαλίτιδες. Οι πιο κοινές κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συμπεριφορικές και γνωσιακές διαταραχές, ψύχωση, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές μνήμης καθώς και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Τα συμπτώματα εγκαθίστανται προοδευτικά μέσα σε διάρκεια ημερών ή εβδομάδων, αλλά μπορεί να έχουν και πιο αργή εγκατάσταση. Στο πλαίσιο της διερεύνησης, τα απεικονιστικά και τα εργαστηριακά ευρήματα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μπορούν να ομοιάζουν με αυτά άλλων εγκεφαλιτίδων. Η παρούσα παρουσίαση περιστατικού αφορά γυναίκα 53 ετών η οποία προσήλθε με διαταραχές μνήμης, τρόμο άκρων και επεισόδια δυσαισθησιών αριστερού ημίσεος σώματος από 15ημέρου. Από την MRI εγκεφάλου αναδείχθηκε αυξημένο T2 σήμα στην περιοχή του δεξιού κροταφικού λοβού και του δεξιού ιπποκάμπου, και ο περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αυξημένο τίτλο LGI1/ CASPR2 αντισωμάτων στον ορό. Περαιτέρω έλεγχος με PET-CT scan ανέδειξε υπερμεταβολικές περιοχές δεξιά κροταφοβρεγματικά, ενώ απέκλεισε την παρουσία υποκείμενου νεοπλασματος. Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα χορηγήθηκε IVIg και ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη με ήπια βελτίωση. Ακολούθησε έναρξη ανοσοθεραπείας με ριτουξιμάμπη με καλή ανταπόκριση και βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών καθώς και των απεικονιστικών ευρημάτων. Συμπερασματικά, η έγκαιρη και επιθετική χορήγηση ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, όπως καταδεικνύεται από σειρά αναδρομικών μελετών, κρίνεται απαραίτητη για την καλύτερη έκβαση της νόσου.





ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΥ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Τσιαμάκη Ε.

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Παναγία Η Βοήθεια»

Εισαγωγή: Ενώ οι κύριοι φαινότυποι της σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ), είναι σαφώς προσδιορισμένοι, η υποομάδα των ασθενών με οξεία, επιθετική και ταχεία επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας και συχνά κακοήθη πορεία νόσου, παραμένει πρόκληση καθώς δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη διαχείριση και τη θεραπευτική τους προσέγγιση.

Παρουσίαση Περιστατικού: Παρουσιάζουμε τις περιπτώσεις 2 ασθενών με επιθετική, κεραυνοβόλο μορφή ΣΚΠ και τις διαφορετικές προσεγγίσεις τόσο στην οξεία όσο και στην μακροχρόνια θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

Η πρώτη περίπτωση αφορά σε γυναίκα 18 ετών που νοσηλεύτηκε λόγω εμφάνισης οξείας, ταχέως επιδεινούμενης αριστερής ημιπάρεσης και αστάθειας βάδισης. Εκ του ατομικού αναμνηστικού, του απεικονιστικού και ενδελεχούς κλινικοεργαστηριακού ελέγχου και εφόσον αποκλείστηκαν άλλες νόσοι, τέθηκε ως πιο πιθανή η διάγνωση της κεραυνοβόλου, επιθετικής μορφής ΣΚΠ. Μετά από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών και πλάσμαφαίρεσης χωρίς σημαντική κλινική και απεικονιστική βελτίωση, η ασθενής έλαβε τον πρώτο κύκλο θεραπείας με αλεmtουζουμάμπη με συνέπεια σαφή κλινική και απεικονιστική βελτίωση. Έκτοτε παρέμεινε ελεύθερη συμπτωματολογίας, ενώ προσφάτως έλαβε θεραπεία με κλαδριβίνη.

Ο δεύτερος ασθενής είναι άνδρας 47 ετών, που νοσηλεύτηκε λόγω εμφάνισης υποξίας εγκατάστασης αστάθειας βάδισης και διαταραχής λόγου. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε πολλαπλές παθολογικές εστίες στη λευκή ουσία αμφοτέρων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων με ήπια σκιαγραφική ενίσχυση μερικών εξ' αυτών. Εκ του λοιπού κλινικοεργαστηριακού ελέγχου δεν προέκυψε άλλη παθολογία. Ο ασθενής, παρουσίαζε συνεχή κλινική επιδείνωση με διαταραχή επιπέδου συνείδησης και ακτινολογική επιδείνωση χωρίς ανταπόκριση σε θεραπεία με στεροειδή, γ-σφαιρίνη και 2 δόσεις κυκλοφωσφαμίδης ως θεραπεία διάσωσης. Τελικά διασωληνώθηκε λόγω οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Κατά την παραμονή του στην ΜΕΘ έγινε βιοψία βλάβης λευκής ουσίας δεξιού ημισφαιρίου που ανέδειξε ευρήματα συμβατά με απομυελίνωση οπότε έγινε έναρξη θεραπείας με ριτουξιμάμπη. Ακολούθησε σταδιακή κλινική βελτίωση, αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό και ο ασθενής εξήλθε της νοσηλείας περιπατητικός.

Συμπέρασμα: Η θεραπεία ασθενών με επιθετική, κεραυνοβόλο μορφή ΣΚΠ αποτελεί πρόκληση και οι βέλτιστες στρατηγικές δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση με υψηλής αποτελεσματικότητας ανοστροποιοποιητικούς παράγοντες φαίνεται ότι μπορεί να προστατεύσει τους ασθενείς από μη αναστρέψιμες βλάβες και αναπηρία. Το γεγονός ότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι πτωχά, καθιστά την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών πρόκληση.

