

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 3, Μάιος - Ιούνιος 2016

Διμηνιαία έκδοση της  
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας  
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28  
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556  
www.enee.gr info@jneurology.gr

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας  
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυθιντρεάς  
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης  
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ  
Μέλη: Ν. Αρτέμης (π. Πρόεδρος ΔΣ)  
Κ. Βουμβουράκης  
Ν. Τριανταφύλλου

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

## ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Β. Κιμισκίδης  
Γ. Ρούντολφ  
Ε. Δαρδιώτης  
Γ. Δερετζή  
Θ. Αβραμίδης  
Ν. Αρτέμης

## ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τυγκαράκη - Μ. Συντροφίου

## ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ - ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,  
Αθήνα ΤΚ 11528

## ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.  
Ανδραβίδας 7  
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών  
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967  
www.lychnia.com

## ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:  
7159|ISSN 1106 - 3106

## Περιεχόμενα

### ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΚΝΣ  
*Σαφούρης Α., Τέγος Θ., Τσιβγούλης Γ.* 6

- ▲ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ  
ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ  
ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ  
*Χονδρογιάννη Μ., Ρουσσόπουλου Α., Κατσάνος Α., Λιαντινιώτη Χ., Ζόμπολα Χ.,  
Παπαδημητρόπουλος Γ., Δερβενούλης Γ., Τριανταφύλλου Σ., Ιωακειμίδης Μ.,  
Παπά Α., Μπουτάτη Ε., Βουμβουράκης Κ., Τσιβγούλης Γ.* 12

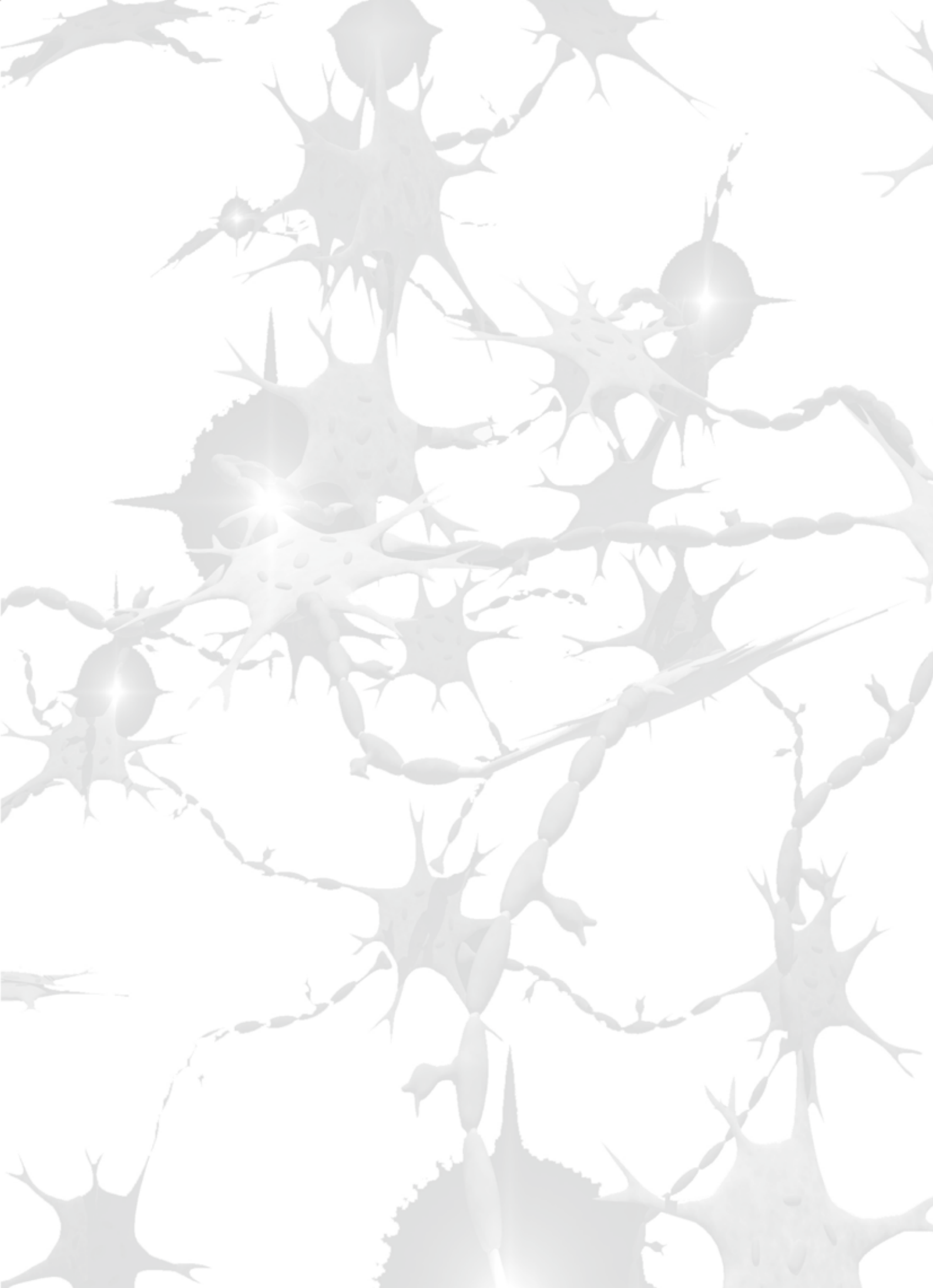
### ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ

- ▲ ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΪΤΣ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ  
ΣΥΣΤΗΜΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ  
*Συντήλα Σ.Α., Αφράντου Θ., Καρακώστας Δ.* 24

- ▲ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ ΘΜΣΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ  
ΜΕ ΛΕΠΤΟΣΠΕΙΡΩΣΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ  
ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ  
*Μήτσογλου Α., Παπαδοπούλου Δ., Στρώππου Π., Καλώστος Γ.,  
Καμπουρίδης Ε., Νικηφορίδης Δ.* 29

### ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

- ▲ ΤΟ ΣΗΜΕΙΟ STRANSKY  
*Συντήλα Σ.Α., Παρίσης Δ., Νασιός Κ., Ιωαννίδης Π., Καρακώστας Δ.* 36



# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 25:3 May - June 2016

Official Journal of the  
Hellenic Neurological Society  
10, Alkmanos str., Athens  
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556  
www.enee.gr info@jneurology.gr  
e-submission: submission@jneurology.gr

## HNS BOARD OF DIRECTORS

President: K. Vadikolias  
Vice President: K. Kilintireas  
Gen Secretary: T. Avramidis  
Treasurer: J. Rudolf  
Members: N. Artemis (ex President)  
K. Voumvourakis  
N. Triantafillou

## EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

## CO-EDITORS

V. Kimiskidis  
J. Rudolf  
E. Dardiotis  
G. Deretzi  
T. Avramidis  
N. Artemis

## HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

## TECHNICAL ASSISTANCE - WEB-EDITION

## OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY  
10 Alkmanos str, Athens  
11528 - Greece

## PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.  
7 Andravidas str., Athens  
136 71, Hamomilo Aharnon  
Tel.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967  
www.lyhnia.com

## SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

## Contents

### REVIEW ARTICLES

- ▲ CNS VASCULITIS DIAGNOSIS  
*Safouris A., Tegos T., Tsivgoulis G.* 6
- ▲ INFLAMMATORY MECHANISMS AND STROKE:  
THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN, AS A BIOMARKER  
*Chondrogianni M., Roussopoulou A., Katsanos A., Liadinioti C., Zompola C.,  
Papadimitropoulos G., Dervenoulas G., Triantafyllou S., Ioakeimidis M.,  
Papa A., Boutati E., Voumvourakis K., Tsivgoulis G.* 12

### CASE REPORTS

- ▲ ADAMANTIADIS-BEHÇET SYNDROME AND CNS:  
CASE-REPORT  
*Syntila S.A., Afrantou Th., Karakostas D.* 24
- ▲ EPIDURAL HEMATOMA OF THORACIC SPINAL CORD  
AT A PATIENT SUFFERING FROM LEPTOSPIROSIS:  
REPORT OF A CASE AND DIGEST OF THE LITERATURE  
*Mitsoglou A., Papadopoulou D., Stroppou P., Kalostos G., Kampouridis E.,  
Nikiforidis D.* 29

### NEUROLOGICAL IMAGES

- ▲ THE STRANSKY SIGN  
*Syntila S.A., Parisis D., Natsis K., Ioannidis P., Karakostas D.* 36

# Νευρολογία

[www.jneurology.gr](http://www.jneurology.gr)

Τόμος 25, Τεύχος 3, Μάιος - Ιούνιος 2016

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

**Alexis Artzimanoglou**

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

**Constantin Bouras**

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

**George Dellatolas**

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologie

**Ludwig Kappos**

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,  
University Hospital, Basel, Switzerland

**Spyros Kollias**

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

**Michalis Koutroumanidis**

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas  
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

**Dimitrios S. Monos**

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University  
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

**Nikolaos Rombakis**

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

**Anton Valavanis**

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

δραστηριότητες  
συνεδριολογία  
βιβλία

## Ανασκοπήσεις



ημερίδες  
νευρολογικά  
νεύρα  
ενημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

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

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

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΚΝΣ

Σαφούρης Α.<sup>1,2</sup>, Τέγος Θ.<sup>3</sup>, Τσιβγούλης Γ.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Μονάδα Εγκεφαλικών, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν, Πειραιάς

<sup>2</sup> Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα

<sup>3</sup> Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

<sup>4</sup> Διεθνές Κλινικό Ερευνητικό Κέντρο, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο St. Anne's, Μπρνο, Τσεχία

### Περίληψη

Η αγγειίτιδα του ΚΝΣ (ΑΚΝΣ) αποτελεί ένα ετερογενές σύνολο σπάνιων νοσολογικών οντοτήτων που μπορούν να προσβάλλουν όλο το εύρος των ηλικιών και συνήθως συνοδεύονται από βαριά πρόγνωση. Η ΑΚΝΣ μπορεί να επέλθει δευτερογενώς συνεπεία συστηματικής νόσου ή, σπανίως, πρωτοπαθώς. Η βαρύτητα της νόσου και η απουσία παθολογικών ευρημάτων στις μη επεμβατικές εξετάσεις καθιστούν σε ορισμένες περιπτώσεις αναγκαία την προσφυγή σε επεμβατικές μεθόδους όπως η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία και η βιοψία του εγκεφάλου. Η τελευταία είναι η μόνη παρακλινική παθολογική εξέταση. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις η διάγνωση τίθεται με το συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών και άλλων παρακλινικών δεδομένων και συνιστά αληθινή πρόκληση για τον κλινικό νευρολόγο. Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποσκοπεί να προσεγγίσει με συστηματικό τρόπο τις παρακλινικές εξετάσεις και τη διαφορική διάγνωση της ΑΚΝΣ.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αγγειίτιδα ΚΝΣ, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, αρτηριογραφία εγκεφάλου, βιοψία εγκεφάλου

## CNS VASCULITIS DIAGNOSIS

Safouris A.<sup>1,2</sup>, Tegos T.<sup>3</sup>, Georgios Tsvigoulis G.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Piraeus

<sup>2</sup> Second Department of Neurology, University of Athens, "Attikon" University Hospital

<sup>3</sup> First Department of Neurology, University of Thessaloniki, "AHEPA" University Hospital

<sup>4</sup> International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

### Abstract

Angiitis of the CNS (ACNS) is a heterogeneous group of rare diseases that affect any age group and usually carry a grave prognosis. The severity of the disease along with the paucity of pathognomonic findings in non-invasive investigations, occasionally dictate invasive techniques such as brain arteriography or biopsy. Brain biopsy is the gold standard for the diagnosis. However, in most cases ACNS diagnosis remains a challenge to clinicians and may be based on a combination of clinical, imaging and other laboratory investigations. The present review aims to systematically assess the available diagnostic investigations as well as the differential diagnosis of this uncommon disorder.

**Key words:** CNS angiitis, brain MRI, cerebral angiography, cerebral biopsy

### Κλινικές εκδηλώσεις

Πρώτη δυσκολία για τη διάγνωση της αγγειίτιδας του ΚΝΣ αποτελεί το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων της. Δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά σημεία και τα τρία συχνότερα συμπτώματα είναι οι υποξείες ή χρόνιες κεφαλαλγίες, τα ΑΕΕ (ισχαιμικά πολύ συχνότερα από αιμορραγικά) και τα συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας (προοδευτική γνωστική έκπτωση ή διαταραχές συμπεριφοράς, επιληπτικές κρίσεις κ.ά.). Άλλα συμπτώματα

είναι η προσβολή κρανιακών συζυγιών (συνήθως ασύμμετρα), διαταραχές όρασης, αταξία, υπερκινησίες. Πολύ σπάνια έχουν περιγραφεί περιπτώσεις αγγειίτιδας με εικόνα ψευδοόγκου, μονήρους ή με πολλαπλές εντοπίσεις, ή προσβολή του νωτιαίου μυελού. Κανένα κλινικό σημείο δεν είναι ειδικό για τη νόσο και είναι ο συνδυασμός που θα πρέπει να εγείρει την υπόνοια της διάγνωσης (1). Η εξέλιξη ποικίλει και μπορεί να είναι χρόνια, υποξεία ή οξεία. Η τυπική κλινική εικόνα

είναι ενός ασθενούς 40-50 ετών με χρόνια ή υποξεία εμφάνιση πολυεστιακής προσβολής του εγκεφάλου με συνοδό κεφαλαλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις (ασθενείς με γνωστή ροϊμωξη ή συστηματική νόσο) η διάγνωση μπορεί να τεθεί με ευκολία, συνήθως όμως απαιτεί πληθώρα διαγνωστικών εξετάσεων.

### Απεικονιστικές εξετάσεις

Η αξονική τομογραφία του εγκεφάλου συνιστά εξέταση με χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την νόσο. Πολυεστιακές υπόπυκνες περιοχές μη ειδικού χαρακτήρα που αντιστοιχούν σε παλαιά ισχαιμικά ή αιμορραγικά ΑΕΕ χαρακτηρίζουν τη νόσο σε υποξεία ή χρόνια φάση. Μελέτες διάχυσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος μπορούν να καταδείξουν παθολογικά ευρήματα πέραν των εγκατεστημένων ισχαιμικών βλαβών (2). Ιδιαίτερη είναι όμως η σημασία την αξονικής αγγειογραφίας για την απεικόνιση των ενδοκράνιων αρτηριών, η ευαισθησία της οποίας έχει δείχθει ανώτερη αυτής της μαγνητικής αγγειογραφίας. Παρόλα αυτά η αξονική αγγειογραφία συνοδεύεται από αυξημένη ακτινοβόληση του ασθενούς καθώς και αυξημένη ποσότητα ιωδιούχου σκιαγραφικού που μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία ειδικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους και διαβητικούς, ενώ η απεικόνιση επηρεάζεται από την παρουσία artefacts ειδικά στο καρωτιδικό σιφώνιο (ζώνη που κατεχοχίν προσβάλλεται από περιοχική αγγειίτιδα μετά από οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα).

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αποτελεί σαφώς πιο ευαίσθητη μέθοδο για τη διάγνωση βλαβών του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Κάθε ακολουθία έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι ακολουθίες διάχυσης (DWI) είναι οι πλέον ευαίσθητες για το κυτταροτοξικό οίδημα που συνοδεύει τα οξεία ισχαιμικά ΑΕΕ λόγω της καταστολής από την ισχαιμία των αντλιών ιόντων Na/K και συνοδεύονται από ελάττωση του σήματος στους χάρτες διάχυσης (ADC). Αντιθέτως το σήμα στην ADC αυξάνεται στην περίπτωση αγγειογενούς οιδήματος από φλεβικό έμφρακτο που μπορεί να συνοδεύεται και από αρτηριακό ισχαιμικό έμφρακτο σε ορισμένες νόσους όπως η νόσος Αδαμαντιάδη Behcet. Οι ακολουθίες FLAIR μπορούν να καταδείξουν λευκοεγκεφαλοπάθεια και παλαιότερες ισχαιμικές βλάβες, η έκταση και κατανομή των οποίων προσανατολίζει προς την αιτιολογία. Η ακολουθία T2\* είναι η πλέον ευαίσθητη για παλαιότερα αιμορραγικά ΑΕΕ ή υποκλινικές μικροαιμορραγίες. Η αγγειογραφία TOF (ειδικά σε ισχυρούς μαγνήτες των 3 Tesla) μπορεί να αποκαλύψει στενώσεις στις μεγαλύτερες διαμέτρου εγκεφαλικές αρτηρίες (στα αγγεία του κύκλου του Willis και τους πρώτους κλάδους αυτών). Η πλέον χρήσιμη ακολουθία πιθανώς είναι η T1 μετά από πρόσληψη σκιαγραφικού, καθώς απεικονίζει με μεγαλύτερη λεπτομέρεια μικρότερου μεγέθους αρτηρίες και μπορεί να αποκαλύψει σημεία φλεγμονής στις μήνιγγες

ή σε μη ειδικές εγκεφαλικές βλάβες. Μια φυσιολογική εξέταση ουσιαστικά αποκλείει τη νόσο με την ευαισθησία της εξέτασης να προσεγγίζει το 100% (3). Μια μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού θεωρείται καλό προγνωστικό σημείο για απάντηση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία καθώς συνδέεται με έντονη φλεγμονή. Περιοχές πρόσληψης σκιαγραφικού μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως στόχοι μνηνιγικής ή εγκεφαλικής βιοψίας (4). Τα παθολογικά ευρήματα μπορεί να είναι δύσκολο να ανιχνευθούν και η εμπειρία του ακτινοδιαγνώστη καθώς και η άρτια τεχνικώς εκτέλεση της εξέτασης κρίνονται ιδιαίτερα σημαντικές. Λεπτά σημεία όπως η περιοχική πρόσληψη σκιαγραφικού από τις μήνιγγες (T1 με σκιαγραφικό) ή η αργή ροή στις μικρές φλοιικές αρτηρίες (FLAIR) πρέπει να αναζητούνται ενδελεχώς σε όλες τις λήψεις. Οι ακολουθίες διάχυσης μπορούν να αποκαλύψουν περιοχές υποάρδευσης πέραν των εγκατεστημένων εγκεφαλικών βλαβών. Άτυπες μορφές αγγειίτιδας με εμφάνιση ψευδο-όγκου, μονήρους ή με πολλαπλές εντοπίσεις, μπορούν να περιπλέξουν τη διάγνωση. Στις περιπτώσεις αυτές η διάγνωση τίθεται συνήθως μόνο μετά τη βιοψία εγκεφάλου για πιθανή νεοπλασία. Η μαγνητική τομογραφία αποκτά συνεχώς αυξημένη ειδικότητα για την αγγειίτιδα του ΚΝΣ καθώς η ανίχνευση πρόσληψης σκιαγραφικού από το ίδιο το τοίχωμα των εγκεφαλικών αρτηριών προβάλλει ως ένα ιδιαίτερα ειδικό εύρημα. Υψηλής ευκρίνειας T1 λήψεις σε λεπτές τομές με καταστολή του σήματος του λίπους πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού προτείνονται για πιθανές περιπτώσεις αγγειίτιδας ΚΝΣ (5). Νεότεροι μαγνητικοί τομογράφοι 3 Τέσλα μπορούν να διακρίνουν την έκκεντρη αθηρωματική στένωση από τη συγκεντρική αγγειοιδική στένωση των αρτηριών (6,7).

Η ψηφιακή αγγειογραφία του εγκεφάλου συνεχίζει να θεωρείται η εξέταση αναφοράς για την μελέτη των εγκεφαλικών αρτηριών. Η εξέταση περιλαμβάνει συνήθως και τις τέσσερις αρτηρίες του εγκεφάλου ή μπορεί να είναι στοχευμένη με βάση τα πορίσματα των μη επεμβατικών απεικονίσεων. Παρόλα αυτά η αγγειογραφία τείνει να είναι λιγότερο ευαίσθητη για αρτηρίες διαμέτρου μικρότερης των 0,5 χιλιοστών ενώ οι μικρές αρτηρίες με διάμετρο μικρότερη των 0,2 χιλιοστών είναι πέραν της διακριτικής ικανότητας της μεθόδου και με τους πλέον σύγχρονους αγγειογράφους πράγμα που περιορίζει σημαντικά την ευαισθησία της σε περιπτώσεις προσβολής των μικρών αγγείων. Τυπικά ευρήματα θεωρούνται οι εναλλασσόμενες περιοχικές στενώσεις και διατάσεις των αρτηριών (8). Έχει δείχθει όμως πλέον ότι τα ευρήματα αυτά μπορούν επίσης να ευρεθούν σε περιπτώσεις αθηροσκλήρωσης, μετακινικής αγγειοπάθειας, ροϊμωξης και αγγειόσπασμου (9). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η διαφορική διάγνωση από τη γενικευμένη αθηροσκλήρωτική νόσο η οποία είναι συνηθέστατη στο γενικό πληθυσμό και δύναται να παρουσιάζει στην αγγειογραφία τη θεωρούμενη

ως τυπική εικόνα της αγγειίτιδας. Στοιχεία υπέρ αθηροσκληρωτικής νόσου είναι οι επασβεστώσεις των αγγείων και η ταυτόχρονη προσβολή των συνήθως προσβεβλημένων από αθηρωμάτωση εξωκράνιων αγγείων. Η διαφορική διάγνωση των αγγειίτιδων από τις αθηρωματικές βλάβες είναι μια δύσκολη ερώτηση που μπορεί να απαιτήσει επανάληψη της αγγειογραφίας. Στην περίπτωση δεύτερης εξέτασης η σταθερότητα των παθολογικών ευρημάτων συνηγορεί υπέρ αθηροσκληρωτικής παθολογίας. Δευτερεύοντα αγγειογραφικά ευρήματα στις αγγειίτιδες του ΚΝΣ είναι οι πολλαπλές αποφράξεις αρτηριών και η ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου αιμάτωσης. Τέλος, υπάρχουν συγκεκριμένες παθολογικές εικόνες που προσανατολίζουν προς την αιτιολογική διάγνωση της αγγειίτιδας. Μικρά ανευρύσματα στο διασμό των ενδοκράνιων αρτηριών αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα στην οζώδη πολυαρτηρίτιδα. Περιοχική αγγειίτιδα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να παρουσιαστεί ομοπλευρώς ενός οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα. Προσβολή κυρίως της υπαραχνοειδούς μοίρας των αρτηριών παρατηρείται σε φυματίωση και βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Η αγγειίτιδα λόγω HIV παρουσιάζει χαρακτηριστικές εκτασίες των αρτηριών. Παρόλη τη σημασία της για τη διάγνωση, η αρτηριογραφία δεν παύει να αποτελεί επεμβατική διαγνωστική μέθοδο με επιπλοκές όπως παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ή

ισχαιμικά ΑΕΕ από ρήξη αθηρωτικής πλάκας από τον καθετήρα (1-2%).

Το *διακρανιακό doppler* αποτελεί μια απλή και μη επεμβατική μέθοδο για την παρακολούθηση εστιακών στενώσεων των μεγάλης διαμέτρου εγκεφαλικών αρτηριών (10).

Η *βιοψία του εγκεφάλου* παραμένει η εξέταση αναφοράς για την πρωτοπαθή αγγειίτιδα του ΚΝΣ (11) αλλά έχει ρόλο και σε διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στις δευτερογενείς αγγειίτιδες του ΚΝΣ. Ο ρόλος της βιοψίας είναι διττός: αφενός μεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση όταν τίθεται η υπόνοια της νόσου αφετέρου αποκαλύπτει άλλη νοσολογία που μπορεί να μιμηθεί την αγγειίτιδα. Πρόκειται σαφώς για επεμβατική μέθοδο με κίνδυνο σοβαρών νευρολογικών επιπλοκών. Η απόφαση για προσφυγή στη βιοψία πρέπει να λαμβάνεται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τόσο την εμπειρία του νευροχειρουργού (αποδεκτά ποσοστά νευρολογικών επιπλοκών με μόνιμα ελλείμματα περί το 1%) όσο και την έκθεση των ασθενών για τους οποίους η διάγνωση δεν έχει τεθεί με ασφάλεια στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μιας πιθανής ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Μια άρτια βιοψία εγκεφάλου πρέπει να συμπεριλάβει τις μήνιγγες, τον φλοιό και τη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Τα ιστολογικά παρασκευάσματα πρέπει να υποβάλλονται σε πολλαπλές χρώσεις, καλλιέργεια

### Πίνακας 1. Αίτια δευτερογενούς αγγειίτιδος του ΚΝΣ (21)

- |  |  |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Συστηματικές αγγειίτιδες με συμμετοχή του ΚΝΣ             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Νόσος του Takayasu</li> <li>b. Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα</li> <li>c. Νόσος του Kawasaki</li> <li>d. Wegener και άλλες ANCA αγγειίτιδες</li> <li>e. Ιδιοπαθής κρυσφαιριναιμία</li> <li>f. Νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet</li> <li>g. Σύνδρομο του Cogan</li> </ol> </li> <li>2. Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ΣΕΛ(συστηματικός ερυθηματώδης λυκος)</li> <li>b. Σύνδρομο Sjogren</li> <li>c. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο</li> <li>d. Σκληρόδερμα</li> <li>e. Δερματο-πολυμυοσίτιδα</li> <li>f. Ρευματοειδής αρθρίτιδα</li> <li>g. Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου</li> <li>h. Κοιλιοκάκη</li> </ol> </li> <li>3. Συστηματικές μη φλεγμονώδεις νόσοι             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Σαρκοείδωση</li> <li>b. Ιστιοκυττάρωση</li> </ol> </li> <li>4. Νεοπλασματικές νόσοι             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Λεμφώματα</li> <li>b. Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα</li> <li>c. Λευχαιμία</li> <li>d. Παρανεοπλασματικά σύνδρομα</li> </ol> </li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Ιατρογενείς και φαρμακευτικές αγγειίτιδες             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Αμφεταμίνες</li> <li>b. Κοκαΐνη</li> <li>c. Συμπαθομιμητικά</li> <li>d. Αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή</li> </ol> </li> <li>6. Λοιμώδους αιτιολογίας             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Βακτηριακής αιτιολογίας                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα</li> <li>ii. Φυματίωση</li> <li>iii. Βρουκέλλωση</li> <li>iv. Ρικετσιώσεις</li> <li>v. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα</li> <li>vi. Σύφιλη</li> <li>vii. Νόσος του Lyme</li> </ol> </li> <li>b. Ιογενούς αιτιολογίας                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Ερπητοϊοί</li> <li>ii. HIV</li> <li>iii. Ηπατίτιδα C</li> <li>iv. Ηπατίτιδα B με συνοδό κρυσφαιριναιμία</li> </ol> </li> <li>c. Παρασιτώσεις και μυκητιάσεις                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Αμοιβάδωση</li> <li>ii. Κυστικέρκωση</li> <li>iii. Εχινόκοκκος</li> <li>iv. Σχιστοσωμίαση</li> <li>v. Ασπεργίλλωση</li> <li>vi. Κρυπτόκοκκος</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol> |
|--|--|



**Πίνακας 2.** Διαφορική διάγνωση αγγειίτιδας του ΚΝΣ (20)

1. Άτυπες περιπτώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης, ADEM
2. Ενδοκράνια αθηρωματική νόσος
3. Ενδοκράνιος διαχωρισμός αρτηριών
4. Αορτική αθηρωμάτωση
5. Μύξωμα αριστερού καρδιακού κόλπου
6. Μη φλεγμονώδεις αγγειοπάθειες γενετικής αιτιολογίας: CADASIL, MELAS, ελαστικό ψευδοξάνθωμα, νόσος Ehlers-Danlos, μεταλλάξεις COL4A1, ομοκυστινουρία, νευρινωμάτωση
7. Ινομυώδης δυσπλασία
8. Αμυλοειδική αγγειοπάθεια
9. Σύνδρομο αναστρέψιμου εγκεφαλικού αγγειόσπασμου (Reversible Vasoconstriction Syndrome, RVCS)
10. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
11. Ενδοαγγειακή λεμφωμάτωση (Intravascular Lymphomatosis)

βακτηρίων, μυκοβακτηρίων, παρασίτων και μυκήτων, εξέταση υπό το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εφόσον είναι δυνατή, ανοσοϊστοχημεία και μοριακές εξετάσεις. Η βιοψία του εγκεφάλου δύναται να προσανατολίσει και για την υποκείμενη νόσο σε ασθενείς με δευτεροπαθή αγγειίτιδα του ΚΝΣ (Πίνακας 1). Σε δύο σειρές ασθενών που υπεβλήθησαν σε βιοψία εγκεφάλου για την υπόνοια πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ, ένας στους τρεις ασθενείς αποδείχθηκε ότι πάσχει από άλλη νόσο, ένας στους τρεις αποδείχθηκε ότι πάσχει από τη νόσο και σε έναν στους τρεις δεν συνέβαλε στη διάγνωση (12,13).

**Άλλες παρακλινικές εξετάσεις**

Οι *αιματολογικές εξετάσεις* είναι απαραίτητες για τον αποκλεισμό συστηματικής νόσου. Μια πρώτη σειρά εξετάσεων όταν τεθεί η υπόνοια της νόσου θα πρέπει να είναι ο συνήθης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος καθώς και ανοσοολογικός, ιολογικός, βακτηριολογικός, τοξικολογικός έλεγχος, έλεγχος για αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, σαρκοείδωση, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, λέμφωμα, παρασιτώσεις και μυκητιάσεις (βλ. Πίνακα 2).

Η *οσφυονωτιαία παρακέντηση* είναι συχνά παθολογική στις αγγειίτιδες του ΚΝΣ αν και τα ευρήματα είναι μη ειδικά. Αυξημένο  $\text{I}\gamma\text{G}$  και παρουσία κυττάρων είναι συχνά ευρήματα. Καλλιέργειες και ορολογικός έλεγχος είναι απαραίτητες εξετάσεις για τον αποκλεισμό λοιμώξεων του ΚΝΣ. Ο κυτταρολογικός έλεγχος είναι ιδιαίτερος σημαντικός για τον έλεγχο επιπέδωσης νεοπλασματικής νόσου στο ΚΝΣ. Μπορούν να ελεγχθούν επίσης ολιγοκλωνικές ζώνες.

**Διαφορική διάγνωση Πρωτοπαθούς Αγγειίτιδας του ΚΝΣ**

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ τίθεται εξ αποκλεισμού των νόσων που παρατίθενται στους Πίνακες 1 και 2 μετά από πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο που παρατίθεται στον Πίνακα 3. Για μια πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση της

νόσου μπορεί να ανατρέξει κανείς σε προηγούμενο τεύχος του περιοδικού Νευρολογία (14). Ιδιαίτερη σημασία για τον κλινικό έχει η διαφορική διάγνωση από σύνδρομο αναστρέψιμου εγκεφαλικού αγγειόσπασμου (Reversible Vasoconstriction Syndrome, RVCS). Πολλοί από τους ασθενείς για τους οποίους εγείρεται η υπόνοια της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ πάσχουν από RVCS (15). Στο σύνδρομο αυτό η πορεία είναι συνήθως (αλλά όχι πάντα) καλοήθης και το παθοφυσιολογικό αίτιο είναι ο αγγειόσπασμος των εγκεφαλικών αρτηριών. Προσβάλλονται γυναίκες περισσότερο από άνδρες και η ηλικία εμφάνισης είναι μικρότερη από αυτήν της ΠΑΚΝΣ (πρωτοπαθής αγγειίτιδα του Κεντρικού Νευρικού Συστηματος), στα 20-40 έτη. Η αιφνίδια έναρξη και έντονη ένταση κεφαλαλγία αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου σε αντίθεση με την χρόνια κεφαλαλγία της ΠΑΚΝΣ. Η RVCS συχνά εμφανίζεται στη λοχεία ή με τη χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμακευτικών ουσιών σε αντίθεση με την ΠΑΚΝΣ που αποτελεί ιδιοπαθή νόσο (16).

Σαν γενικές οδηγίες για τον κλινικό νευρολόγο (17) θα μπορούσαμε να προτείνουμε για ασθενείς:

1. Κάτω των 40 ετών σκεφτείτε την RVCS
2. Άνω των 75 ετών σκεφτείτε την αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου
3. Με μηνιγγική φλεγμονή στη βάση του κρανίου σκεφτείτε την νευροσαρκοείδωση, μυκητιασικές λοιμώξεις ή φυματίωση.
4. Ανοσοκατεσταλμένους είτε λόγω συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας είτε λόγω φαρμακευτικής αγωγής αποκλείστε πρώτα ευκαιριακές λοιμώξεις και υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.
5. Με αυξημένους τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής σκεφτείτε συστηματική αυτοάνοση νόσο, λοιμώξη ή νέοπλασμα.

Μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ υποπτευθείτε την αγγειίτιδα του ΚΝΣ αν προϋπάρχουν ασυνήθη εστιακά σημεία από το ΚΝΣ όπως πάρεσεις κρανιακών νεύρων, επιληπτικές κρίσεις ή σημεία μυελοπάθειας. Η παρουσία κεφαλαλγίας και γνωστικής έκπτωσης προ

**Πίνακας 3.** Παρακλινικές εξετάσεις σε υπόνοια αγγειίτιδας του ΚΝΣ (20)

## 1. Αιματολογικές

Γενική αίματος, PT, aPTT, TKE, CRP, νεφρική λειτουργία, ηπατικά ένζυμα, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ορολογικές εξετάσεις για HIV, HBV, HCV, σύφιλη, μπορελλίωση, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού, ANA, ANCA, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, anti-β2GP1, αντιπηκτικό ήλυκου, μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, τοξικολογικός έλεγχος (ινδική κάνναβη, κοκαΐνη κá), κρυσφαιρίνες

## 2. ENY

Κυτταρολογικός έλεγχος, βιοχημικός έλεγχος, απευθείας εξέταση υπό το οπτικό μικροσκόπιο και χρώση για βακτήρια, μυκοβακτήρια, παράσιτα, PCR για ερπητοϊούς και εντεροϊούς, αντισώματα για VZV (σε ENY και ορό), ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθάρωση πρωτεϊνών, ορολογικός έλεγχος για σύφιλη, μπορελλίωση, βρουκέλλωση, PCR για βακτήρια και μυκοβακτήρια, μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, έλεγχος για ολιγοκλωνικές ζώνες.

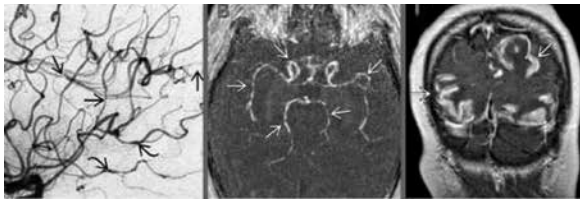
## 3. Απεικόνιση

Μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου, ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία, αξονική τομογραφία θώρακος-άνω και κάτω κοιλίας, αξονική αγγειογραφία αορτής, υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου, υπερηχοκαρδιογράφημα διαθωρακικό και διοισοφάγειο

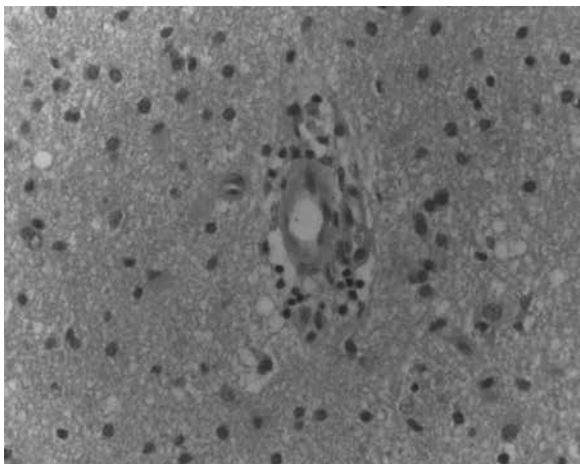
## 4. Επιπλέον εξετάσεις ανάλογα με τη διαγνωστική κατεύθυνση

Ρευματοειδής παράγων, antiSSA, θυρεοειδικά αντισώματα, αντιγλιαδινικά αντισώματα, βιοψία δέρματος για ενδαγγειακό ήμφωμα, PRC για trophema Whipplei (αίμα, σίελος, κόπρανα, ENY), γενετικός έλεγχος (CADASIL, COL4A1, νόσος του Fabry).

**Εικόνα 1.** Η τυπική εικόνα της αγγειίτιδας του ΚΝΣ στην ψηφιακή αγγειογραφία εγκεφάλου (Α), περιοχικές στενώσεις των κυρίων εγκεφαλικών αρτηριακών κλάδων σε TOF MRI (Β) και στεφανιαίες τομές FLAIR MRI σε RVCS που δείχνουν φλοιϊκές περιοχές υψηλού σήματος στους ινιακούς λοβούς (Γ).



**Εικόνα 2.** Περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση στη λευκή ουσία με αντιδραστική γλιόωση σε πρωτοπαθή αγγειίτιδα του ΚΝΣ. Χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης X400.



του ΑΕΕ αποτελεί επίσης ένδειξη που θα πρέπει να υποψιάζει τον κλινικό νευρολόγο. Από την άλλη πλευρά σημεία και συμπτώματα μη νευρολογικά μπορούν να σχετίζονται με συστηματική νόσο που προκαλεί δευτερευόντως αγγειακή προσβολή του ΚΝΣ. Γνωστή συστηματική νόσος, πρόσφατη λοίμωξη, κατάχρηση ουσιών, αρθραλγίες, πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, καταβολή δυνάμεων είναι στοιχεία που πρέπει να αναζητούνται στο ιστορικό. Τέλος στην περίπτωση συνεχιζόμενων ισχαιμικών ΑΕΕ παρά την βέλτιστη δευτερογενή πρόληψη και μετά από πλήρη έλεγχο, η περίπτωση μιας καλπάζουσας αγγειίτιδας του ΚΝΣ θα πρέπει να ελέγχεται (18).

**Θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόγνωση**

Ελλείψει τυχαίοποιημένων μελετών δεν διαθέτουμε ακόμη κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία των αγγειίτιδων του ΚΝΣ (19). Η θεραπεία φέρει διττό ρόλο αφενός περιορίζοντας τη φλεγμονή και αφετέρου αντιμετωπίζοντας την υποκείμενη νόσο, εφόσον αυτή ταυτοποιηθεί. Προφανώς σε περίπτωση λοίμωξης χορηγείται η κατάλληλη αγωγή με ή χωρίς συνοδό ανοσοκαταστολή. Πρώτη θεραπευτική επιλογή συνιστά ο συνδυασμός υψηλής δόσης ενδοφλεβίων και εν συνεχεία από του στόματος κορτικοστεροειδών. Στη περίπτωση που η νόσος δεν έλεγχεται μόνο με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών η ανοσοκατασταλτική αγωγή που συνήθως επιλέγεται είναι η κυκλοφωσφαμίδη. Εφόσον επιτευχθεί ύφεση της νόσου με τη κυκλοφωσφαμίδη, συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 με 2 έτη η χορήγηση κορτικοστεροειδών. Προκειμένου να μειωθεί η ημερήσια δόση της θεραπείας, μπορεί να συγχρηνηθεί αζαθειοπρίνη ή μεθοτρεξάτη. Σε περίπτωση όμως που συνεχίζεται η επιδείνωση, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα και η

πρόγνωση συνήθως είναι βαρύτερη. Η ριτουξιμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία της κυκλοφωσφαμίδης. Η πλάσμαφαίρεση μπορεί να είναι αποτελεσματική ιδιαίτερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους αυτο-αντισωμάτων. Οι αναφορές όπου επετεύχθη ύφεση με βιολογικές θεραπείες είναι λίγες αλλά τείνουν συνεχώς αυξανόμενες. Περισσότερο τεκμηριωμένος είναι ο ρόλος των anti-TNFα παραγόντων στην αγγειίτιδα από σαρκοείδωση και της ριτουξιμάμπης στην κρουσφαιριναιμία. Σε περιπτώσεις ισχαιμικών ΑΕΕ χορηγείται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως προβλέπεται για τη δευτερογενή πρόληψη αυτών. Αντιπηκτική αγωγή συνιστάται για τις περιπτώσεις αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου ή αποτυχίας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ εφόσον δεν υπάρχουν άλλες αντενδείξεις όπως πηλομύδης ενδοκαρδίτιδα (20).

Η πρόγνωση εξαρτάται άμεσα από την υποκείμενη νόσο. Οι αγγειίτιδες των μικρών αγγείων τείνουν να αποκρίνονται περισσότερο στην ανοσοκατασταλτική αγωγή αλλά υποτροπιάζουν συχνότερα. Οι αγγειίτιδες των μεγάλων αγγείων συνήθως δεν υποτροπιάζουν αλλά η πρόγνωση στις περιπτώσεις αυτές περιορίζεται από τις πρότερες της διάγνωσης εγκατεστημένες βλάβες. Η θνητότητα επηρεάζεται όχι μόνο από την πορεία της νόσου αλλά και από τη βαρύτητα των νευρολογικών ελλειμμάτων: εστιακές βλάβες από ισχαιμικά ΑΕΕ, αναπηρία, γνωστική έκπτωση.

### Βιβλιογραφία

- Pagnoux C, Zuber M, Guillevin L. Vascularites cérébrales. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(Spec. No. 2):F109-17
- Yahyavi-Firouz-Abadi N, Wynn BL, Rybicki FJ, Steigner ML, Hussain AZ, Mather R, Hanson EH, Ansarinia M, Orrison WW Jr. Steroid-responsive large vessel vasculitis: application of whole-brain 320-detector row dynamic volume CT angiography and perfusion. *Am J Neuroradiol.* 2009 Aug;30(7):1409-11.
- Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol.* 1999 Jan;20(1):75-85.
- Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol.* 1994 Dec;14(4):341-8.
- Küker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology.* 2007 Jun;49(6):471-9.
- Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, Agid R, Willinsky RA, Terbrugge KG, Butany J, Wasserman BA, Johnstone DM, Silver FL, Mikulis DJ. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology.* 2009 Feb 17;72(7):627-34.
- Tsivgoulis G, Lachanis S, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, Stamboulis E. High-Resolution Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging in Varicella-Zoster Virus Vasculitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Jun;25(6):e74-6
- Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology.* 1994 Jul;44(7):1221-6.
- Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OAF. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50:925-30.
- Ritter MA, Dziewas R, Papke K, Lüdemann P. Follow-up examinations by transcranial Doppler ultrasound in primary angiitis of the central nervous system. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14(2):139-42.
- Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, Giannini C. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jan;33(1):35-43.
- Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology.* 1999 Sep 11;53(4):858-60.
- Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998 Jan;57(1):30-8
- Πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος-Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Μαυράκη Ε, Αγγελόπουλου Χ, Γαλανόπουλος Ν, Λαμπρακόπουλος Σ. *Νευρολογία* 22: 3-2013, 20-26
- Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2009 Jun;66(6):704-9.
- Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):34-44.
- Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2009 Jun;66(6):704-9.
- Safouris A, Stricker J, Michotte A, Voumvourakis K, Gazagnes MD, Tsivgoulis G. Biopsy-proven fulminant primary angiitis of the central nervous system with normal arteriography: a challenging diagnosis of recurrent ischemic strokes. *Neurol Sci.* 2014 Jan;35(1):135-7.
- de Boysson H, Faivre A, Pagnoux C. Vascularites cérébrales *Presse Med.* 2012 Nov;41(11):1071-83.
- Dereix L, Bonnefoy E, Delahaye F. Impact of stroke on therapeutic decision making in infective endocarditis. *J Neurol.* 2010 Mar;257(3):315-21.
- Néel A, Pagnoux C, Guillevin L, Hamidou M. Les vascularites du système nerveux central : mise au point. *Rev Med Interne.* 2012 Jul;33(7):381-9

# ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ

Χονδρογιάννη Μ.<sup>1</sup>, Ρουσσούπουλου Α.<sup>1,2</sup>, Κατσάνος Α.<sup>3</sup>, Λιαντινιώτη Χ.<sup>1</sup>, Ζόμπολα Χ.<sup>1</sup>, Παπαδημητρίου Γ.<sup>1</sup>, Δερβενούλας Γ.<sup>1</sup>, Τριανταφύλλου Σ.<sup>1</sup>, Ιωακειμίδης Μ.<sup>1</sup>, Παπά Α.<sup>4</sup>, Μπουτάτη Ε.<sup>5</sup>, Βουμβουράκης Κ.<sup>1</sup>, Τσιβγούλης Γ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β' Νευρολογική Κλινική, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

<sup>2</sup> Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Αθήνα, Ελλάδα

<sup>3</sup> Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

<sup>4</sup> Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα

<sup>5</sup> Β' Παθολογική Κλινική, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

## Περίληψη

Φλεγμονώδεις μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεση του Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ) και χαρακτηρίζονται από μία δυναμική ισορροπία. Πιο συγκεκριμένα, η πρόκληση φλεγμονής κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ ευθύνεται για την καταστροφή των ιστών (προφλεγμονώδης φάση) ενώ ο ρόλος της κατά την υποξεία φάση του ΑΕΕ συμβάλλει στην αναχαίτιση της ανεξέλεγκτης βλάβης και την ενίσχυση της πλαστικότητας των νευρικών κυττάρων και της νευροαγγείωσης (αντιφλεγμονώδης φάση). Η αυξομείωση των συγκεντρώσεων διάφορων μορίων που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής ανάλογα με την χρονική της φάση και ιδιαίτερα των πρωτεϊνών οξείας φάσης, δύναται να αξιοποιηθεί ως βιοδείκτης στην καθημερινή, κλινική πράξη. Μεταξύ των παραπάνω συστηματικών δεικτών φλεγμονής εξέχοντα ρόλο έχει η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) η οποία φαίνεται ότι εμπλέκεται στην αθηρογένεση. Αυτό συμβαίνει λόγω της πρόσδεσής της στις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες πάνω στις αθηρωματικές πλάκες και της συμβολής της στην ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης. Η δυνατότητα άμεσης, φθηνής και με ακρίβεια μέτρησης τόσο της CRP όσο και της CRP με υψηλή ευαισθησία, ευνόησε τη διεξαγωγή προοπτικών μελετών με σκοπό την αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ ΑΕΕ και CRP. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα αναδεικνύεται η ύπαρξη μιας σαφούς συσχέτισης του κινδύνου εκδήλωσης πρώτου ή υποτροπιάζοντος Ισχαιμικού ΑΕΕ (ΙΑΕΕ) με την ανεύρεση υψηλών συγκεντρώσεων CRP. Ομάδα μελετών εστιάζει το ενδιαφέρον της στην αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ των επιμέρους υποτύπων του ΙΑΕΕ με τις συγκεντρώσεις της CRP, καταγράφοντας υψηλότερα επίπεδα CRP σε καρδιοεμβολικής ή αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας ΙΑΕΕ συγκριτικά με τα κενοχωριώδη. Ωστόσο περισσότερα δεδομένα απαιτούνται για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, σε ό,τι αφορά στο ρόλο της CRP στη διαφορική διάγνωση των ΑΕΕ και την προγνωστική της αξία, ώστε να συμπεριληφθεί μελλοντικά στο πρωτόκολλο αντιμετώπισης ασθενών με οξύ ΑΕΕ. Τέλος περισσότερα δεδομένα χρειάζονται για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ CRP και αιμορραγικού ΑΕΕ (ΑΑΕΕ), καθώς από τις μέχρι τώρα μελέτες δεν προκύπτουν σαφώς τάσεις συσχέτισης.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, φλεγμονή, βιοδείκτης, CRP

## INFLAMMATORY MECHANISMS AND STROKE: THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN, AS A BIOMARKER

Chondrogianni M.<sup>1</sup>, Roussopoulou A.<sup>1,2</sup>, Katsanos A.<sup>3</sup>, Liadinioti C.<sup>1</sup>, Zompola C.<sup>1</sup>, Papadimitropoulos G.<sup>1</sup>, Dervenoulas G.<sup>1</sup>, Triantafyllou S.<sup>1</sup>, Ioakeimidis M.<sup>1</sup>, Papa A.<sup>4</sup>, Boutati E.<sup>5</sup>, Voumvourakis K.<sup>1</sup>, Tsigoulis G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Second Department of Neurology, "Attikon" University Hospital, School of Medicine University of Athens, Athens Greece

<sup>2</sup> Department of Neurology, General Hospital "Evangelismos", Athens Greece

<sup>3</sup> Department of Neurology, University Hospital of Ioannina, School of Medicine, University of Ioannina, Greece

<sup>4</sup> Department of Neurology, University Hospital of Larisa, School of Medicine, University of Thessaly, Larisa, Greece

<sup>5</sup> Second Department of Internal Medicine, "Attikon" University Hospital, School of Medicine University of Athens, Athens Greece

## Abstract

Inflammation is involved in stroke pathogenesis. Proinflammatory factors cause damage of brain parenchyma, during the acute phase of stroke, while anti-inflammatory factors are responsible for the containment of tissue damage and augmenting of neuroplasticity, during subacute phase of stroke. For that reason acute

phase proteins fluctuations during inflammatory procedures could be utilized as useful biomarkers in every day clinical practice. Compared to other systemic inflammation markers, C-reactive protein (CRP) and high sensitivity CRP (hsCRP) are more widely available, as they can be easily and accurately measured. CRP also seems to be involved in atheromatosis progression and clot formation. This may be attributed to the binding of CRP with low density lipoprotein of atheromatic plaques, which in turn may cause further activation of the coagulation cascade. Therefore, prospective studies concentrate on the existence of a possible association between stroke and CRP levels. These reports underscore a positive correlation between CRP and the risk of first-ever or recurrent ischemic stroke. Other studies indicate further correlation between the incidence of different, ischemic stroke subtypes and CRP concentrations, finding higher levels of CRP among patients with cardioembolic or atherothrombotic stroke compared to patients with lacunar infarcts.

Moreover, the prognostic value of CRP is being evaluated in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis or in early detection of post-stroke infections. Once more, higher levels of CRP are related to unfavorable outcome. Nevertheless further research is required to draw firm conclusions, regarding the diagnostic utility of CRP in the differential diagnosis and prognosis of ischemic stroke. Finally, more studies are needed to further elucidate the interaction between CRP and hemorrhagic stroke, since the available data are scarce and contradictory.

**Key words:** Stroke, inflammation, C-reactive protein, biomarker

## 1. Εισαγωγή

Η διαδικασία της φλεγμονής εμπλέκεται στην παθογένεση του ΑΕΕ και η αύξηση της απελευθέρωσης συστηματικών δεικτών φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αξιολογείται μέχρι σήμερα ως ένας επιπρόσθετος δείκτης αγγειακού κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ειδικότερα ΑΕΕ.<sup>1-5</sup>

## 2. Φλεγμονώδεις μηχανισμοί και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Τόσο το ΙΑΕΕ όσο και το ΑΑΕΕ πυροδοτούν έντονες φλεγμονώδεις αντιδράσεις οι οποίες διακρίνονται από παρόμοιους παθογενετικούς μηχανισμούς, διατηρούν όμως και σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.<sup>6-8</sup> Η πρόκληση φλεγμονής μετά την εκδήλωση ΑΕΕ επιδρά ως εξής στην τελική διαμόρφωση της ιστικής βλάβης: κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ επιδρά καταστροφικά, συντηρώντας και επεκτείνοντας την ιστική βλάβη (προφλεγμονώδης φάση),<sup>6-7</sup> ενώ κατά την υποξεία φάση επιδρά ευεργετικά λόγω της ενεργοποίησης της εκκαθάρισης των νεκρών κυττάρων και του σιδήρου αλλά και την ενίσχυση της πλαστικότητας, της νευρογένεσης και της νεοαγγείωσης (αντιφλεγμονώδης φάση).

Στο ΙΑΕΕ ειδικότερα, η βλάβη είναι απότοκος της οξείας απόφραξης μίας εγκεφαλικής αρτηρίας με συνεπακόλουθα την ένδεια οξυγόνου, σακχάρου, λιπιδίων και άλλων μεταβολιτών και κατ' επέκταση τη δυσλειτουργία του εγκεφαλικού ιστού.<sup>9</sup> Οι νευρώνες στον πυρήνα του εμφράκτου νεκρώνονται, ενώ οι νευρώνες της ηυκοφωτικής ζώνης (penumbra) κατακλύζονται από ανοσοκύτταρα, δραστικές μορφές οξυγόνου, ενεργοποιημένες πρωτεάσες και λιπάσες, τοξικά αμινοξέα όπως γλουταμινικό οξύ και άλλες ουσίες.<sup>10</sup> Οι ανωτέρω ουσίες απελευθερώνονται από τα νεκρά κύτταρα, είτε παράγονται από γλιοκύτταρα ή εκπολωμένους νευρώνες και με τη σειρά τους αυξάνουν το οξειδωτικό στρες και ενεργοποιούν τον καταρράκτη αντιδράσεων της φλεγμονής.<sup>11</sup>

Η παραπάνω διαδικασία προκαλεί τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επιτρέποντας την περαιτέρω διείσδυση ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων της περιφέρειας και τη συσσώρευσή τους στην περιοχή της ισχαιμίας.<sup>12</sup> Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση της φλεγμονής, αλλά και την άμεση βλαπτική επίδρασή τους στο ενδοθήλιο και στον εξωκυττάριο χώρο, μέσω της παραγωγής/ενεργοποίησης χημικών διαμεσοληθτών όπως οι κυτοκίνες και οι φωσφατάσες. Ταυτόχρονα συντελείται η προς τα άνω ρύθμιση πολλών γονιδίων που αφορούν σε μεταγραφικούς παράγοντες, πρωτεΐνες θερμικού σοκ, μόρια προσκόλλησης, κυτοκίνες και χυμοκίνες.<sup>13</sup>

Μετά την εκδήλωση ΑΑΕΕ, ως συνέπεια ρήξης μιας εγκεφαλικής αρτηρίας προκαλείται ακαριαία διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Κατά συνέπεια διαπιστώνεται και εδώ ταχεία ενεργοποίηση και συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων από την περιφέρεια. Παράλληλα τα συστατικά του ίδιου του αιματώματος ενεργοποιούν τη μικρογλοία,<sup>14</sup> ωστόσο η υπερβολική ενεργοποίησή τους επιδεινώνει την ιστική βλάβη μέσω της απελευθέρωσης κυτοκινών, χυμοκινών, ελεύθερων ριζών, μονοξειδίου του αζώτου και άλλων τοξικών ουσιών.<sup>15</sup> Επίσης η έκλυση αιμοσφαιρίνης, αίμης και σιδήρου κατά την κυτταρική λύση συμβάλλει στην πρώιμη επιδείνωση της ιστικής βλάβης.

Κατά συνέπεια ολοένα περισσότεροι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί καταδεικνύουν το ρόλο της φλεγμονής στην εξέλιξη και την έκβαση του ΑΕΕ.<sup>17</sup> Όπως προαναφέρθηκε, πέραν του ρόλου των προφλεγμονωδών μορίων θα πρέπει να επισημανθεί και ο ρόλος των αντιφλεγμονωδών μορίων τα οποία στοχεύουν στον περιορισμό της αντίδρασης και στην επαναφορά

της κανονικής λειτουργίας του εναπομείναντος ιστού. Η αυξομείωση επομένως των συγκεντρώσεων των διάφορων μορίων που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής, ανάλογα με την χρονική της φάση, δύναται να αξιοποιηθεί ως χρήσιμος βιοδείκτης στην καθημερινή, κλινική πράξη.

### 3. Ο ρόλος της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στη φλεγμονή

Κατά την οξεία φάση μιας φλεγμονώδους αντίδρασης ενεργοποιούνται μη ειδικές φυσιολογικές και βιοχημικές διαδικασίες απέναντι στα περισσότερα είδη ιστικής βλάβης, ροίμωξης, φλεγμονής και νεοπλασίας. Ως πρωτεΐνες οξείας φάσης χαρακτηρίζονται οι πρωτεΐνες των οποίων η συγκέντρωση αυξάνει τουλάχιστον κατά 25% κατά την διάρκεια της φλεγμονής και αφορούν κυρίως σε πρωτεΐνες του συμπληρώματος και του ινωδολυτικού συστήματος, σε αντιπρωτεάσες, σε πρωτεΐνες μεταφορείς και σύνδεσης και σε άλλες πρωτεΐνες που παίρνουν μέρος στη φλεγμονώδη διαδικασία.<sup>17-18</sup>

Η CRP, έλαβε το όνομά της από την ικανότητά της να προσδέεται στον C-πολυσακχαρίτη του κυτταρικού τοιχώματος του πνευμονιόκοκκου, και αποτελεί την πρώτη πρωτεΐνη οξείας φάσης που περιγράφηκε το 1930 από τους William Tillet και Thomas Francis.<sup>19</sup> Συγκαταλέγεται μεταξύ των συστηματικών δεικτών φλεγμονής και ιστικής βλάβης και διακρίνεται από υψηλή ευαισθησία.

Η CRP αναλυτικότερα ανήκει στην οικογένεια των πενταξινών ή πεντραξινών, και το μόριό της αποτελείται από 5 μη-γλυκοζυλιωμένες πολυπεπτιδικές υπομονάδες, συνδεδεμένες μη ομοιοπολικά σε μια δακτυλιοειδή διαμόρφωση με κυκλική συμμετρία<sup>20</sup>. Κάθε υπομονάδα έχει μοριακό βάρος 23.027 Da και περιέχει 206 αμινοξέα. Εκτός από ομοιότητες παρατηρούνται και σημαντικές διαφορές στο μόριο της CRP μεταξύ των διαφορετικών ειδών, οι οποίες αφορούν: στη γλυκοζυλίωση του, στην ιδιότητα ενεργοποίησης του συμπληρώματος και στη ρύθμιση της σύνθεσής της. Το γονίδιο της εδράζεται στο πρώτο χρωμόσωμα και παρουσιάζει αρκετούς πολυμορφισμούς, ενώ για το ίδιο το μόριο της πρωτεΐνης δεν έχουν περιγραφεί πολυμορφισμοί.

Η ανθρώπινη CRP είναι μία  $Ca^{+2}$ -εξαρτώμενη πρωτεΐνη, η οποία δύναται να συνδέεται τόσο με αυτόλογους όσο και με εξωτερικούς συνδέτες, όπως για παράδειγμα κατεστραμμένες κυτταρικές μεμβράνες, λιποπρωτεΐνες του πλάσματος, μικρά πυρηνικά σωματίδια ριβονουκλεοπρωτεΐνης, αποπτωτικά κύτταρα, συστατικά μικροοργανισμών, γλυκάνες και φωσφολιπίδια.<sup>21</sup> Ακολουθώντας το σύμπλεγμα CRP-συνδέτης αναγνωρίζεται από την πρωτεΐνη C1q και ενεργοποιείται η κλασική οδός του συμπληρώματος, μέσω της διαμεσολήψης της C3 και των υπολοίπων πρωτεϊνών με αποτέλεσμα τον τελικό σχηματισμό του συμπλέγματος

λίψης της κυτταρικής μεμβράνης, C5-C9.<sup>22</sup> Παράλληλα, το σύμπλεγμα CRP-συνδέτης δύναται να ενεργοποιήσει περαιτέρω συνδέσεις μέσω του παράγοντα Η και έτσι να πυροδοτήσει εναλλακτικά μονοπάτια ενίσχυσης της φλεγμονής μέσω συμμετοχής των C5 κονβερτασών.<sup>23</sup> Η δράση της CRP δεν περιορίζεται στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος αλλά επίσης συσχετίζεται με την ενίσχυση της οψονοποίησης και της φαγοκυττάρωσης των αποπτωτικών κυττάρων από τα μακροφάγα μέσω  $Ca^{+2}$ -εξαρτώμενου μηχανισμού.<sup>24</sup>

Η CRP παράγεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα,<sup>25</sup> αν και έχουν προταθεί και άλλοι τόποι σύνθεσης και έκκρισής της,<sup>26-28</sup> στοιχείο που της προσδίδει πέραν των γνωστών συστηματικών δράσεών της και ενδεχόμενες τοπικές ιδιότητες σε συγκεκριμένα μικροπεριβάλλοντα. Η ιντερλευκίνη-6 αποτελεί το κύριο ερέθισμα για την παραγωγή της CRP, ωστόσο σε αυτό δύναται συμβάλλουν και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1.<sup>29</sup> Κατά την διάρκεια της οξείας φάσης της φλεγμονής, τα επίπεδα της CRP, αυξάνονται ταχέως εντός 2 ωρών αγγίζοντας τη μέγιστη τιμή στις 48 ώρες. Μετά την απόκριση της οξείας φάσης της φλεγμονής τα επίπεδα της CRP βαίνουν μειούμενα με χρόνο ημιζωής 18 ωρών. Η CRP αποτελεί, λόγω του σταθερού χρόνου ημίσειας ζωής, πίο ευαίσθητο δείκτη της απάντησης της οξείας φάσης από την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ).<sup>21</sup> Πίο συγκεκριμένα τις πρώτες 24 ώρες η ΤΚΕ ενδέχεται να είναι φυσιολογική και η CRP αυξημένη. Η CRP επίσης επιστρέφει ταχύτερα εντός των φυσιολογικών ορίων συγκριτικά με την ΤΚΕ, και κατά συνέπεια μπορεί αξιοποιηθεί ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Τέλος, υπάρχουν διάφορες εργαστηριακές μέθοδοι προσδιορισμού της CRP όπως: η ELISA, η ταχεία ανοσοδιάχυση και η οπτική συγκόλληση. Επίσης τα τελευταία έτη κυκλοφορεί μία δοκιμασία υψηλής ευαισθησίας γνωστή και ως high sensitivity CRP (hsCRP) η οποία ανιχνεύει και μετρά τα επίπεδά της με τη χρήση νεφελομετρίας.

#### 4.1 Η CRP ως βιοδείκτης στο ισχαιμικό ΑΕΕ

Παρά την ανακάλυψη της CRP το 1930, οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές συσχετισμού της με την αθηροθρόμβωση χρονολογούνται το 1943 από τον Gunnar Lofstrom στη Στοκχόλμη<sup>30</sup> και ακολούθως το 1950 όταν σε μία σειρά περιστατικών χρησιμοποιήθηκε η CRP ως διαγνωστικό εργαλείο για την εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου προτού ακόμα καθιερωθεί η χρήση της τροπονίνης και της κρεατινικής κινάσης.<sup>31</sup> Και σε άλλες μελέτες της δεκαετίας του '90, η CRP συσχετίστηκε με την αθηροθρόμβωση και τη στεφανιαία νόσο, ωστόσο μειονέκτημα για την εξαγωγή συμπερασμάτων προγνωστικού χαρακτήρα αποτέλεσε το γεγονός ότι αυτές αφορούσαν κυρίως σε πληθυσμούς ασθενών με πολλαπλούς παράγοντες

αγγειακού κινδύνου.<sup>32</sup> Εξάλλου είναι γνωστό ότι η CRP ανιχνεύεται αυξημένη στον ορό μεταξύ καπνιστών,<sup>33-34</sup> παχύσαρκων (δείκτης μάζας σώματος >130% του ιδανικού), ατόμων με διαταραχές της ινωδόλυσης αιθής και υποκλινική αθηροσκλήρυνση.<sup>35-36</sup>

Σε μια προοπτική μελέτη του 1997 στην οποία μελετήθηκαν υγιείς άντρες προσεγγίστηκε καλύτερα ο προγνωστικός ρόλος της CRP στην εκτίμηση του αγγειακού κινδύνου τόσο μεταξύ υγιών μη καπνιστών, όσο και μεταξύ υγιών χωρίς λοιπούς παράγοντες κινδύνου.<sup>37</sup> Άλλα συμπεράσματα που προέκυψαν από την ίδια μελέτη αφορούσαν στο συσχετισμό της συγκέντρωσης της CRP με τον κίνδυνο εκδήλωσης περιφερικής αρτηριακής νόσου και αιφνίδιου θανάτου.<sup>38-41</sup> Ένα χρόνο αργότερα δημοσιεύτηκε μια προοπτική μελέτη υγιών γυναικών<sup>42-43</sup> η οποία επαλήθευσε τον ρόλο της συγκέντρωσης της CRP ως προγνωστικού δείκτη για την εκδήλωση αθηροθρομβωτικού ΑΕΕ. Ακολούθησαν πολλές μελέτες οι οποίες εστίασαν στην ανάδειξη του ρόλου των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη του ΙΑΕΕ μέσω περιορισμού της φλεγμονής, αξιολογώντας τη μείωση των επιπέδων της CRP. Μάλιστα διαπιστώθηκε ότι τη μεγαλύτερη ωφέλεια από τη χρήση των στατινών παρουσίαζαν οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα CRP, ανεξαρτήτως της απόλυτης τιμής της LDL (low density lipoprotein).<sup>44-45</sup>

Το 2001 επιβεβαιώνεται ο ρόλος των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη των ΙΑΕΕ μέσα από την μελέτη Air Force /Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS).<sup>46</sup> Αναλυτικότερα παρατηρήθηκε μείωση του αγγειακού κινδύνου μεταξύ υγιών ατόμων με χαμηλά επίπεδα LDL αιθής αυξημένη CRP μετά από συστηματική λήψη στατινών. Η μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) εδράωσε περαιτέρω το ρόλο των στατινών και ειδικότερα της ροσουβαστατίνης, στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>47</sup> Και εδώ ο πληθυσμός παρακολούθησης της μελέτης αφορούσε σε άτομα με υψηλή CRP και χαμηλή LDL.

Το γεγονός ότι τα επίπεδα μέτρησης της CRP ανευρίσκονταν συχνά κάτω από το ανιχνεύσιμο όριο των καθιερωμένων τιμών της, δηλαδή από 5 έως 10mg/L, ώθησε τους ερευνητές στην ανάπτυξη μιας υψηλής ευαισθησίας μεθόδου μέτρησης της CRP, γνωστή σήμερα και ως hsCRP (high sensitivity CRP).<sup>48-51</sup> Από το 2003 η hsCRP έχει ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της AHA και της CDC, ως ένας επιπρόσθετος προγνωστικός παράγοντας αγγειακού κινδύνου.<sup>52</sup> Αναλυτικότερα έχουν διαμορφωθεί τρεις ομάδες κινδύνου σε αντιστοιχία με τα επίπεδα της CRP: χαμηλός κίνδυνος όταν η CRP<1.0mg/L, μέσος κίνδυνος όταν η CRP 1.0 – 3.0mg/L και υψηλός κίνδυνος όταν η CRP>3.0mg/L. Η ευρεία εφαρμογή της δοκιμασίας μέτρησης της hsCRP συνέβαλε στην διεξαγωγή πολλών μελετών συσχετισμού της με την πρόγνωση και την αιτιοπαθογένεια των ΑΕΕ ή με τον όγκο του εμφράκτου.

Η συμβολή της CRP στην παθογένεση και τις επιπλοκές του αθηρώματος φαίνεται ότι στηρίζεται στην εκλεκτική πρόσδεσή της με τις LDL και κυρίως με τις οξειδωμένες και τις ενζυμικά τροποποιημένες μορφές τους, πάνω στις αθηρωματικές πλάκες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρεισφρύει εντός των πλάκων και να πυροδοτεί περαιτέρω τους μηχανισμούς της φλεγμονής, μέσω των προφλεγμονωδών ιδιοτήτων της.<sup>53-61</sup> Σε ό,τι αφορά στην επίδρασή της CRP στους μηχανισμούς πήξης και της θρομβογένεσης, εκτιμάται ότι τα υψηλά επίπεδα της ευοδώνουν τη διαμόρφωση μίας προθρομβωτικής κατάστασης. Πιο συγκεκριμένα η CRP ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα τα οποία με τη σειρά τους ευνοούν τη σύνθεση του ιστικού παράγοντα- μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα-, η οποία τελικώς πυροδοτεί την εξωγενή οδό της πήξης.<sup>62-63</sup>

Μέσα από διάφορες προοπτικές κυρίως μελέτες σε υγιείς πληθυσμούς, η αυξημένη συγκέντρωση της CRP συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης: πρωτοεμφανιζόμενου ΙΑΕΕ ανεξαρτήτως αιτιολογίας,<sup>37,42</sup> ΑΕΕ εμβολικής αιτιολογίας σε άνδρες,<sup>64</sup> ΑΕΕ (συμπεριλαμβανομένου και θανατηφόρου ΑΕΕ) αιθής και ΠΙΕ (Παροδικού Ισχαιμικού Επεισοδίου) σε ηλικιωμένους ασθενείς.<sup>65-66</sup> Ανάλογα αποτελέσματα παρουσίασε αιθής προοπτική, κινέζικη μελέτη συνοδικά 90.517 συμμετεχόντων, χωρίς ιστορικό ΑΕΕ ή εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>67</sup> η οποία συσχέτισε την υψηλή συγκέντρωση της CRP με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΙΑΕΕ, κυρίως μη θανατηφόρου, μεταξύ ανδρών και υπερτασικών ασθενών. Επίσης σειρά μελετών σε ασθενείς που είχαν υποστεί ήδη ένα ΙΑΕΕ, ανέδειξε την CRP ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα τόσο επιβίωσης όσο και εκδήλωσης μη θανατηφόρων υποτροπιάζόντων επεισοδίων.<sup>68-69</sup> Επίσης, επισημάνθηκε ότι η συνύπαρξη αυξημένης συγκέντρωσης της CRP με έτερο παράγοντα κινδύνου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο οξέος ΙΑΕΕ.<sup>70</sup>

Η ακριβής χρονική στιγμή προσδιορισμού των επιπέδων της CRP έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη προγνωστική αξία μετά την εκδήλωση του ΙΑΕΕ δεν έχει σαφώς προσδιοριστεί.<sup>71-72</sup> Κάποιες μελέτες εκτιμούν ότι η αύξηση των επιπέδων της CRP κατά την πολύ πρώιμη φάση του οξέος ΙΑΕΕ -εντός δηλαδή των πρώτων 12ωρών- αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα πτωχής έκβασης κατά τους πρώτους 3 μήνες από την εκδήλωση του επεισοδίου.<sup>73</sup> Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αύξηση της CRP στις 12-24 ώρες από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων συσχετίζεται επίσης με κακή πρόγνωση.<sup>74</sup> Ωστόσο αιθής μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε ότι η αυξημένη συγκέντρωση της CRP συνδέεται με κακή πρόγνωση στην περίπτωση μόνο που συνυπάρχουν υψηλά επίπεδα της IL-6.<sup>75</sup> Το τελευταίο εύρημα θα μπορούσε να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι τα επίπεδα της IL-6 αποτελούν πιο άμεσο δείκτη οξείας ιστικής βλάβης και τα επίπεδα της CRP αντανακλούν το βαθμό έκφρασής της.<sup>76</sup>

Σε άλλη μελέτη παρακολούθησης 293 ασθενών με γνωστή κοιλιακή μαρμαρυγή,<sup>77</sup> φάνηκε ότι τα υψηλά επίπεδα της CRP σχετίζονται, ανεξάρτητα από συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου, με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία, συμπεριλαμβανομένης και καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Επιπλέον στην ίδια μελέτη ενσωματώθηκε η CRP ως επιπρόσθετη παράμετρος στο άθροισμα του CHADS<sub>2</sub>, βελτιώνοντας έτσι την προγνωστική αξία του τελευταίου σχετικά με τη θνησιμότητα ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Ο σχεδιασμός άλλων μελετών εστίασε στην προγνωστική αξία της CRP αναφορικά με συγκεκριμένους υποτύπους σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση των ΙΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη LIMITS<sup>78</sup> η οποία συμπεριέλαβε 1244 ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό κενοχωριωδών εμφράκτων έδειξε ότι η υψηλή CRP συσχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπιάζοντος ΑΕΕ και άλλων μείζονων αγγειακών συμβαμάτων. Σε άλλη μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με ενδοκράνια απόφραξη,<sup>79</sup> η CRP αναδείχθηκε επίσης ως προγνωστικός παράγοντας για την εκδήλωση υποτροπιάζοντων επεισοδίων. Παράλληλα επισημάνθηκε ότι η μέτρηση της CRP μήνες μετά το ΙΑΕΕ ενδέχεται να συσχετίζεται με το βαθμό της υποκείμενης αθηρωματικής νόσου. Τέλος σε έτερη μελέτη παρακολούθησης ασθενών με ΙΑΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας, η μέτρηση CRP εντός των πρώτων 72 ωρών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου μέσα στα επόμενα 5 έτη.<sup>80</sup>

Άλλες σειρές μελετών αξιολόγησαν τη μέτρηση της CRP ως συμπληρωματικό διαγνωστικό εργαλείο για την ένταξη ενός ΙΑΕΕ σε κάποιον από τους επιμέρους υποτύπους, σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης TOAST. Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι υψηλότερες τιμές της CRP ανευρίσκονται κυρίως στα ΙΑΕΕ καρδιοεμβολικής αιτιολογίας και έπονται τα αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας, ενώ αντιθέτως οι χαμηλότερες τιμές CRP παρατηρήθηκαν σε ΙΑΕΕ που αποδίδονται σε νόσο μικρών αγγείων (κενοχωριώδη έμφρακτα).<sup>81-85</sup>

Σε μελέτη 151 διαδοχικών ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση μετά από οξύ ΙΑΕΕ, αξιολογήθηκε η προγνωστική αξία της CRP στον καθορισμό της κλινικής έκβασής τους. Ειδικότερα προέκυψε θετική συσχέτιση των επιπέδων CRP πριν τη χορήγηση αλτεπλάσης, με τον κίνδυνο θανάτου εντός διαστήματος τριών μηνών, ανεξαρτήτως από την τυχόν επίτευξη πρώιμης επανακαναλοποίησης του αγγείου.<sup>86</sup> Άλλη ομάδα μελετών επιχείρησε να συσχετίσει τη συγκέντρωση της CRP με τον όγκο του ισχαιμικού εμφράκτου. Για μια ακόμη φορά διαπιστώθηκε συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της CRP με μεγάλου μεγέθους έμφρακτα<sup>87-88</sup> κυρίως φλοιώδους εντόπισης.<sup>89-90</sup>

Τελευταία έχει μελετηθεί η ενδεχόμενη συμβολή της CRP και άλλων δεικτών φλεγμονής στην πρώιμη ανίχνευση ασθενών με επαπειλούμενο κίνδυνο ροίμωξης, μετά από ΑΕΕ, με σκοπό να τεθούν πρώιμα σε αντιμικροβιακή θεραπεία. Μέσα από μελέτες,

όπως η τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη Mannheim Infection in Stroke Study (MISS) σημειώνονται θετικά αποτελέσματα από την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας, και συγκεκριμένα από τον συνδυασμό πενικιλίνης ευρέως φάσματος (Mezlocillin) με σουλβακτάμη.<sup>91</sup> Άλλες μελέτες επαληθεύουν την προγνωστική δυνατότητα των επιπέδων της IL-6 και της CRP στην εκδήλωση ροίμωξης εντός των 3 πρώτων ημερών μετά από ΙΑΕΕ.<sup>92-93</sup> Ανάλογη μελέτη αναδεικνύει την IL-10, τη CRP και την NIHSS εισόδου ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την πυροδότηση ροίμωξεων μετά από ΙΑΕΕ.<sup>94</sup>

#### 4.2 Η CRP ως βιοδείκτης στο αιμορραγικό ΑΕΕ

Η χρησιμότητα μέτρησης της CRP μεταξύ ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ΕΑ) και η ενδεχόμενη συμβολή της στην εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων, δεν έχει σαφώς προσδιοριστεί καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα. Ειδικότερα έχουν διεξαχθεί μελέτες όπως η προαναφερθείσα κινεζική, προοπτική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 90.517 συμμετέχοντες με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 49 μηνών. Στο ανωτέρω χρονικό διάστημα καταγράφηκαν 383 περιπτώσεις ΕΑ και 40 περιπτώσεις υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (ΥΑ), χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί συσχέτιση του κινδύνου εκδήλωσης ΕΑ ή ΥΑ με την ανεύρεση υψηλών επιπέδων hsCRP.<sup>66</sup>

Εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες μπορούν να παρατηρηθούν σε υγιείς ηλικιωμένους, τόσο σε ασθενείς με ισχαιμικά ΑΕΕ όσο και σε ασθενείς με ΕΑ μεταξύ των οποίων και άτομα με αμυλοειδική αγγειοπάθεια. Σε προοπτική μελέτη 431 ασθενών χωρίς γνωστό ιστορικό αγγειακής νόσου, διαπιστώθηκαν σε μαγνητική τομογραφία 65 περιπτώσεις εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών, λοβώδους ή εν τω βάθει εντόπισης. Στα παραπάνω άτομα ανευρέθηκαν επίσης αυξημένα επίπεδα CRP, IL-6 και IL-18 ανεξαρτήτως από τη συνύπαρξη: καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, περιοχών με αυξημένη ένταση σήμα στην λευκή ουσία και σιωπηλών κενοχωριωδών εμφράκτων.<sup>84</sup> Κατά συνέπεια τα αποτελέσματα αυτά εισάγουν την υπόθεση ανάπτυξης μίας παθογενετικής σχέσης μεταξύ του μηχανισμού φλεγμονής και της εκδήλωσης μικροαιμορραγιών.<sup>95-96</sup>

Σε άλλες προοπτικές μελέτες όπως οι ιαπωνικές Hisayama Study και CIRCSC (Circulatory Risk in Communities Study) δεν προκύπτουν συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα της hsCRP και του κινδύνου εκδήλωσης ΑΑΕ.<sup>69,97</sup> Τέλος, αναμένονται προσεχώς τα αποτελέσματα μίας πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης, συνολικά 1020 ασθενών με ΕΑ, η οποία εστιάζει στην αξιολόγηση ποικίλων βιοδεικτών -συμπεριλαμβανομένης και της CRP- στην άμεση και μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών, όπως αυτή αποτυπώνεται σε κλίμακες αναπηρίας όπως η modified Rankin Scale και η Barthel Index.<sup>98</sup>



## Συμπεράσματα

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει σαφώς ότι οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεση του ΑΕΕ και χαρακτηρίζονται από μία δυναμική ισορροπία. Ειδικότερα η πρόκληση φλεγμονής κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ ευθύνεται για την καταστροφή των ιστών ενώ ο ρόλος της κατά την υποξεία φάση του ΑΕΕ συμβάλλει στην αναχαίτιση της ανεξέλεγκτης βλάβης και την ενίσχυση της πλαστικότητας των νευρικών κυττάρων και της νευροαγείωσης.

Πληιάδα μελετών έχει εστιάσει το ενδιαφέρον της στον πιθανό συσχετισμό των ΑΕΕ -κυρίως των ισχαιμικών με τους επιμέρους υποτύπους τους- με τη μεταβολή της συγκέντρωσης διάφορων δεικτών φλεγμονής, μεταξύ των οποίων και της CRP. Από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα καταδεικνύεται μίας σαφής συσχέτιση του κινδύνου εκδήλωσης ΙΑΕΕ με την ανεύρεση υψηλών επιπέδων συγκέντρωσης CRP. Η απλή, ευρέως διαδεδομένη και χαμηλού κόστους διαδικασία λήψης και μέτρησης της CRP αλλά και της hsCRP, της προσδίδει ξεχωριστή θέση από πλευράς κλινικής χρησιμότητας, ανάμεσα στους προτεινόμενους βιοδείκτες των ΑΕΕ.

Σε ό,τι αφορά στη διαχείριση ασθενών με οξύ ΑΕΕ, στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών, φαίνεται ότι η μελλοντική καθιέρωση της μέτρησης των δεικτών φλεγμονής -ειδικά της CRP- ως εξέταση ρουτίνας, δύναται να προσθέσει ένα ακόμη πολύτιμο εργαλείο στη σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση και πρόγνωση αλλά και να εμπλουτίσει τον υπάρχοντα αλγόριθμο ενεργειών για ασθενείς με πιθανό ΑΕΕ. Άλλα γενικότερα πεδία στα οποία δύναται να συνεισφέρουν μελλοντικά οι συστηματικοί δείκτες φλεγμονής είναι: η πρώιμη διάκριση του τύπου και του υποτύπου του ΑΕΕ, η επιλογή ασθενών υψηλού κινδύνου, η πρόβλεψη της ανταπόκρισης μετά από διενέργεια ενδοφλέβιας θρομβόλυσης και η πρωτογενής/δευτερογενής πρόληψη των ΑΕΕ.

Συνοψίζοντας, η μέτρηση των δεικτών φλεγμονής μπορεί να αξιοποιηθεί τόσο στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των επιμέρους υποτύπων των ΙΑΕΕ και των «μιμητών» τους αλλά και στην πρόγνωση της λειτουργικής έκβασης των ασθενών. Επίσης πρόσφατα εφαρμόζονται και αξιολογούνται φαρμακευτικές θεραπείες με «αντιφλεγμονώδη» δράση, των οποίων τα αποτελέσματα αναμένονται. Ωστόσο σε κάθε περίπτωση χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες οι οποίες θα επιτρέψουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη χρήση των δεικτών φλεγμονής στην καθημερινή, κλινική πράξη. Παράλληλα, περισσότερες μελέτες απαιτούνται και για την εξακρίβωση της ύπαρξης συσχετισμού της CRP ή άλλων δεικτών φλεγμονής με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΑΕΕ καθώς από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν προκύπτει σαφώς κάτι τέτοιο.

## Βιβλιογραφία

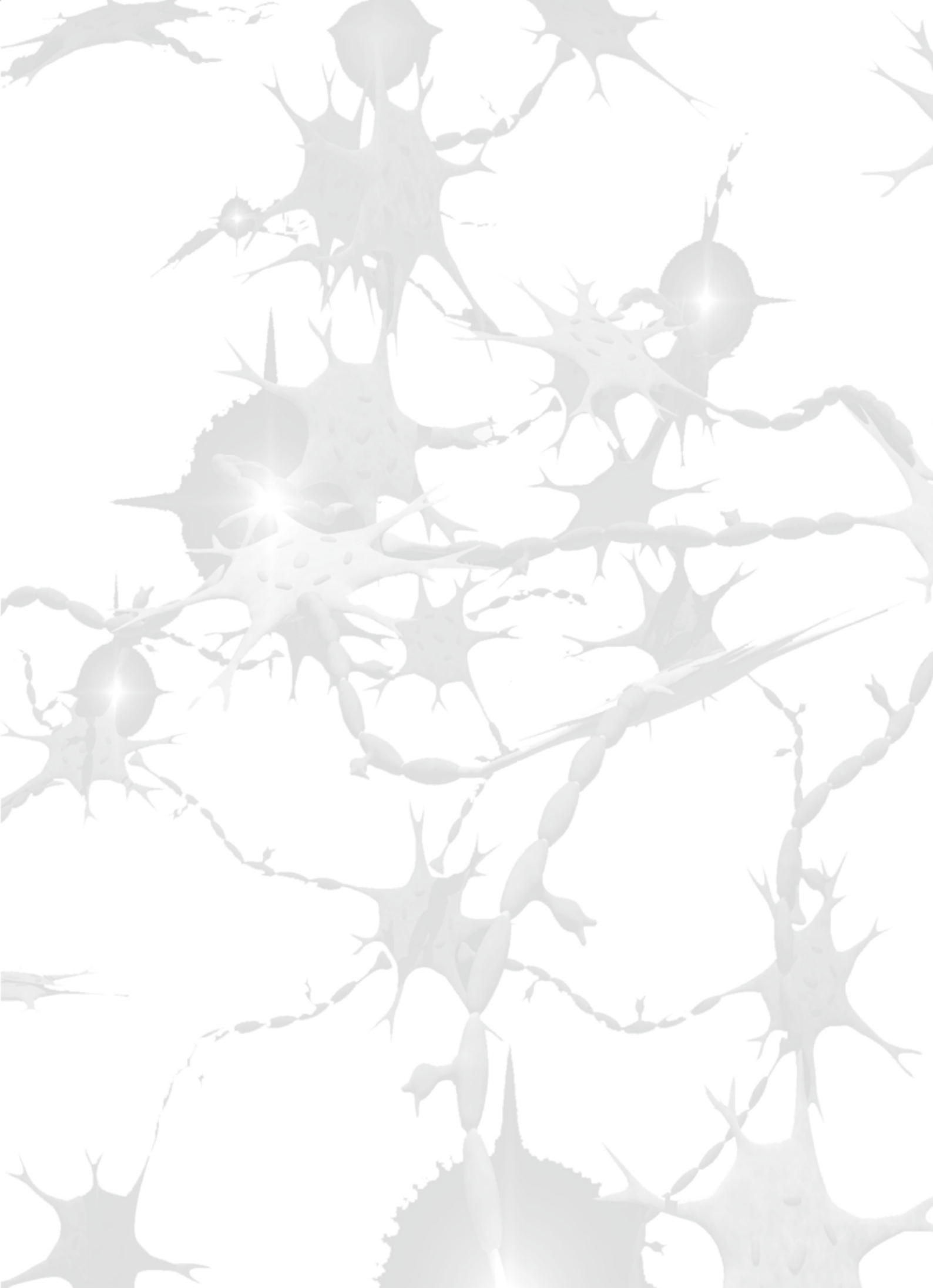
1. WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. Recommendations on stroke prevention diagnosis and therapy. *Stroke* 1989; 20: 1407-1431.
2. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011; 42: 2351-2355.
3. World Health Organization. World Health Report 2002. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
4. Hankey G, Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354:1457-1463.
5. Mecrez R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U, Vivien D, Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011;10:471-80.
6. Wang J, Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27:894-908.
7. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007; 184:53-68.
8. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2006; 5:53-63.
9. DelZoppo Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med.* 2006; 354: 553-555.
10. Borgens RB, Liu-Snyder P. Understanding secondary injury. *Q Rev Biol.* 2012; 87: 89-127.
11. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarker and therapeutic targets. *Aging Dis.* 2014; 5:294-306.
12. Qiu J, Nishimura M, Wang Y, et al. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28:927-938.
13. Kleinig TJ, Vink R. Suppression of inflammation in ischemic and hemorrhagic stroke: therapeutic options. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:294-301.
14. Zhou Y, Wang Y, Wang J, Anne Stetler R, Yang QW. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Prog Neurobiol.* 2014;115:25-44.
15. Gao, Z, Wang, J, Thiex, R, Rogove, A.D., Heppner, F.L., Tsirka, S.E., Microglial activation and intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir.* 2008; Suppl. 105: 51-53.
16. Muir KW, Tyrrell P, Sattar N, Warburton E. Inflammation and ischaemic stroke. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20:334-342.
17. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005;6:1045-56.

18. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised c-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2008; 35:741-47.
19. Tillett WS, Francis T. Serologic reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930; 52: 561-71.
20. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, Painter RH, Hofmann T, Shelton E. Characterisation of C-reactive protein and the complement subcomponent Clt as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 739-43.
21. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM* 2003; 96: 793-807.
22. Siegel J, Rent R, Gewurz H. Interactions of C-reactive protein with the complement system. III. Complement-dependent passive hemolysis initiated by CRP. *J Exp Med* 1975; 142: 1065-77.
23. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42: 23-30.
24. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly if the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353-63.
25. Hurlimann J, Thorbecke G, Hochwald G. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 1966;123:365-78.
26. Murphy TM, Baum LL, Beaman KD. Extrahepatic transcription of human C-reactive protein. *J Exp Med* 1991; 173:495-8.
27. Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infect Immun*. 2001; 69:1747-54.
28. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158:1039-51.
29. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol* 1991;146:3032-7.
30. Löfström G. Nonspecific capsular swelling in pneumococci: a serologic and clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1943;141:3-98.
31. Kroop I, Shackman N. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;86:95-7.
32. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2009; 55:209-15.
33. Das I. Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta*. 1985;153:9-13.
34. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation* 1998;97:2000-2002.
35. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovil EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2167-2176.
36. Kuller LH, Tracy RP. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:901.
37. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
38. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
39. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
40. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105: 2595-9.
41. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
42. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
43. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
44. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-44.
45. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin

- on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230–5.
46. Gotto AM. Establishing the benefit of statins in low-to-moderate risk primary prevention: the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex CAPS). *Atheroscler Suppl*. 2007; 8(2):3-8.
47. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292–7.
48. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *ClinChem* 2003;49:1258– 71.
49. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *ClinChem* 2001; 47:418 –25.
50. Ledue TB, Rifai N. High sensitivity immunoassays for C-reactive protein: promises and pitfalls. *ClinChem Lab Med* 2001;39:1171– 6.
51. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *ClinChem* 2001;47:444 –50.
52. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499 –511.
53. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwavinga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005;96:714–6.
54. Birjmohun RS, Bisoendial RJ, van Leuven SI, Ackermans M, Zwinderman A, Kastelein JJ, et al. A single bolus infusion of C-reactive protein increases gluconeogenesis and plasma glucose concentration in humans. *Metabolism* 2007;56: 1576–82.
55. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner I, Feinstein A, Pepys MB. Low density and very low density lipoproteins are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982; 156:230–42.
56. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1999; 19:2348–54.
57. Torzewskij, Torzewski M, Bowyer DE, Froehlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1998; 18:1386–92.
58. Zhang YX, Cliff WJ, Schoebl GI, Higgins G. Coronary C reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 145:375–9.
59. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1:653-7.
60. Pepys MB. C-reactive protein, amyloidosis and the acute phase response. The Goulstonian Lecture. In: Sarner M, ed. *Advanced Medicine*. Tunbridge Wells, Pitman Books, 1982:208–30.
61. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink G-J, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100:96–102.
62. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*1993; 82:513-20.
63. Vila N, Reverter J.C, Yague J, and Chamorro A. Interactionbetween Interleukin-6 and the Natural Anticoagulant System in Acute Stroke. *Journal of Interferon& Cytokine Research*2004; 20: 325-329.
64. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation*2003;107:2016-20.
65. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D’Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
66. Gussekloo J, Schaap MC, Frölich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. 2000; 20:1047-51.
67. Liu Y, Wang J, Zhang L, Wang C, Wu J, Zhou Y, Gao X, Wang A, Wu S, Zhao X. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study. *PLoS One*2014; 9:e107017.
68. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-Reactive protein and Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke* 1999; 30: 981-85.

69. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32:917-24.
70. Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, Kubo M, Ninomiya T, Hata J et al. C-Reactive Protein and Risk of First-Ever Ischemic and Hemorrhagic Stroke in a General Japanese Population (The Hisayama Study). *Stroke* 2006; 37: 27-32.
71. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32:133-8.
72. Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, Hallenbeck JM, del Zoppo GJ, Rothwell NJ, Tyrrell PJ, Hopkins SJ. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 139:93-101.
73. den Hertog HM, van Rossum JA, van der Worp HB, van Gemert HM, de Jonge R et al. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death. *J Neurol* 2009; 256:2003-8.
74. Winbeck K, Poppert H, Etgen T et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:2459-2464.
75. Silvestri A, Vitale C, Ferretti F, Onorati D, Fini M, Rosano GM. Inflammatory markers and elderly patients with stroke. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1586-7.
76. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367:1310-1320.
77. Hermida J, Lopez FL, Montes R, Matsushita K, Astor BC, Alonso A. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein to predict mortality in patients with atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol*. 2012; 109:95-9.
78. Elkind MS, Luna JM, McClure LA, Zhang Y, Coffey CS, Roldan A, Del Brutto OH, Pretell EJ, Pettigrew LC, Meyer BC, Tapia J, White C, Benavente OR; LIMITS Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study. *Stroke* 2014; 4:707-16.
79. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira A, Ibarra B, Quintana M. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2003; 34:2463-8.
80. Elkind MSV, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. Lipoprotein-associated phospholipase A2, C-reactive protein, and outcome after ischemic stroke. *Arch Int Med*. 2006; 166:2073-2080.
81. Liu LB, Li M, Zhuo WY, Zhang YS, Xu AD, Xu AD. The role of hs-CRP, D-dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke. *PLoS One*. 2015; 10(2):e0118301.
82. Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, McQuillan A, Thom J, Staton J, et al. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003; 12: 74-81.
83. Luo Y, Wang Z, Li J, Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39: 69-73.
84. Ladenvall C, Jood K, Blomstrand C, Nilsson S, Jern C, Ladenvall P, et al. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke* 2006; 37: 2018-2023.
85. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36:1316-29.
86. Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, Ribó M, Huertas R, Rosell A, Penalba A, Ortega L, Chacón P, Alvarez-Sabin J. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke* 2006; 37:1205-10.
87. Kara H, Akinci M, Degirmenci S, Bayir A, Ak A, Nayman A, Unlu A, Akyurek F, Sivri M. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10:1451-7.
88. Audebert HJ, Rott MM, Eck T, Haberl RL. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis. *Stroke* 2004; 35:2128-33.
89. Iyigün I, Bakirci Y. Plasma concentrations of C-reactive protein and fibrinogen in ischaemic stroke. *J Int Med Res*. 2002; 30:591-6.
90. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, del Zoppo GJ, Hallenbeck JM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol*. 2004; 4:2.
91. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke* 2008; 39:1220-7.
92. Kwan J, Horsfield G, Bryant T, Gawne-Cain M, Durward G, Byrne CD, et al. IL-6 is a predictive

- biomarker for stroke associated infection and future mortality in the elderly after an ischemic stroke. *ExpGerontol*. 2013;48:960–5.
93. Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, Christ-Crain M, Katan M. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers-predictors of infection after stroke. *PLoS One*. 2012;7:e48309.
94. Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Brand K, Klawonn F, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Lipopolysaccharide binding protein interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acuter ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation* 2015;12:13.
95. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, et al. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds. *Stroke* 2011;42: 3202–3206.
96. Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*. 2006; 37:550-5.
97. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Iso H. C-reactive protein levels and risk of stroke and its subtype in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis*. 2011;217:187-93.
98. Kumar A, Kumar P, Misra S, Sagar R, Kathuria P, Vibha D, Vivekanandhan S, Garg A, Kaul B, Raghvan S, Gorthi SP et al. Biomarkers to enhance accuracy and precision of prediction of short-term and long-term outcome after spontaneous intracerebral haemorrhage: a study protocol for a prospective cohort study *BMC Neurol*. 2015; 15: 136.



δραστηριότητες  
συνεδριολογία  
βιβλία

## Ενδιαφέροντα Περιστατικά



ημερίδες  
νευρολογικά  
νεύρα  
ενημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

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

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

## ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗÇΕΤ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Συντήλα Σ.Α., Αφράντου Θ., Καρακώστας Δ.  
Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

### Περίληψη

Γυναίκα ασθενής, 44 ετών, νοσηλεύτηκε στην κλινική μας για διερεύνηση βαδιστικής δυσχέρειας και δυσαρθρίας, συνοδευόμενων από έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και αλλαγή της συμπεριφοράς, με έναρξη από τριετίας και προοδευτική επιδείνωση. Από το ιστορικό αναφέρονται επεισόδια άφθρων στο βλεννογόνο του στόματος και των γεννητικών οργάνων. Κλινικά παρουσίαζε ΔΕ αταξική ημιπάρεση με ψευδοπρομκική ομιλία, χορειακές κινήσεις προσώπου και άκρων, ακράτεια ούρων καθώς και ήπια γνωστική έκπτωση. Στην MRI εγκεφάλου απεικονίστηκαν εστίες υψηλού T2 σήματος περικολιλιακά, στο μεσολόβιο, στην έσω κάψα, στο στέλεχος και στα παρεγκεφαλιδικά σκέλη. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα έδειξε ήπια γενικευμένη επιβράδυνση στα πλαίσια διάχυτης εγκεφαλοπάθειας. Επιπλέον, η ασθενής ήταν φορέας του αλληλομόρφου γονιδίου HLA B-51. Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα και λαμβάνοντας υπόψη τα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια, η ασθενής εξήληθε με την διάγνωση της προσβολής του ΚΝΣ από την νόσο Αδαμαντιάδη-Bechet ως πιθανή "Neuro-Bechet".

**Λέξεις ευρετηρίου:** Άφθες στόματος-γεννητικών οργάνων, εγκεφαλοπάθεια, προσβολή στελέχους, HLA-B51

## ADAMANTIADIS-BEHÇET SYNDROME AND CNS: CASE-REPORT

Syntila S.A., Afrantou Th. Karakostas D.  
B' Neurology Department, AHEPA Hospital, Thessaloniki

### Abstract

A 44-year-old woman, was admitted to our clinic with a 3-year history of slow cognitive decline, gait unsteadiness, dysarthria and behavioral changes. From her history, she had been operated for left breast cancer five years ago. Moreover, she has experienced episodes with recurrent oral ulcers and one episode with genital ulcers. On examination, she had left-sided hemiparesis with ataxia, pseudo bulbar speech, chorea in the arms and face, spastic-ataxic gait and urinary incontinence. She scored 81/100 on the Adenbrooke's Cognitive Examination. Further investigation revealed hyper-intense lesions in T2-weighted and FLAIR images, located in the periventricular region, the brainstem, the cerebellar peduncles and the internal capsule bilaterally. The electroencephalogram showed an encephalopathic pattern. The patient was found positive for the HLA-B51 allele. Extensive laboratory testing ruled out Neuro-Bechet mimics and the patient was diagnosed with neuro-Bechet, based on current criteria.

**Key words:** Oral and genital ulcers, encephalopathy, brainstem lesions, HLA-B51 allele

### Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα, 44 ετών, νοσηλεύτηκε στην κλινική μας τον Αύγουστο του 2014, λόγω διαταραχών βάδισης και ομιλίας, έκπτωσης γνωστικών λειτουργιών και αλλαγής συμπεριφοράς με έναρξη από τριετίας και προϊούσα πορεία.

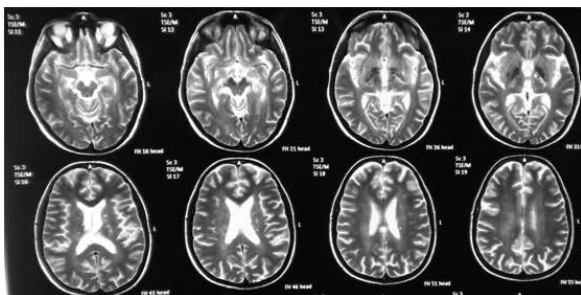
Από το ιστορικό της προκύπτουν χειρουργηθείς καρκίνος αριστερού μαστού προ εξαετίας, υποτροπιά-

ζουσες άφθες στοματικής κοιλότητας και ένα επεισόδιο άφθρων στα γεννητικά όργανα προ ετών.

Το νευρολογικό ιστορικό άρχεται από το 2012 με προοδευτική εγκατάσταση διαταραχών μνήμης-συγκέντρωσης, βραδυψυχισμό και συνοδά εμφάνιση δυσαρθρίας βραδέως επιδεινούμενης. Η MRI εγκεφάλου που διενεργήθηκε τον Οκτώβριο του ίδιου έτους αναδεικνύει αλλοιώσεις αυξημένου T2 σήματος στα



**Εικόνα 1.** Στην ακολουθία T2W απεικονίζονται αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια, στο μεσολόβιο και στο στέλεχος



βασικά γάγγλια και στην έσω κάψα, χωρίς παθολογικό εμπλουτισμό.

Προϊόντος του χρόνου εμφανίζει δυσχέρεια στην εργασία της (δικηγόρος), και ένα έτος αργότερα νοσηλεύεται σε άλλη νευρολογική κλινική λόγω επεισοδίου αστάθειας βάδισης. Υποβάλλεται σε πλήρη απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος απέβη αρνητικός, ενώ στην MRI εγκεφάλου απεικονίζονται αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια, το μεσολόβιο και το στέλεχος (εικόνα 1). Λαμβάνει course κορτιζόνης με σχετική βελτίωση και τίθεται σε Salospir 100mg.

Εντός των επόμενων μηνών εγκαθιστά επιπρόσθετα αδυναμία δεξιού άνω και κάτω άκρου, προστίθενται κυστικές διαταραχές (έπειξη προς ούρηση -σπαστική κύστη) και εμφανίζεται επιδείνωση της δυσαρθρίας.

Η MRI εγκεφάλου αναδεικνύει μία ήπια φλοιϊκή ατροφία και αύξηση του αριθμού των εστιών υψηλού T2 σήματος.

Από τις αρχές του 2014 σημειώνεται επιδείνωση της βαδιστικής ικανότητας και της εν γένει λειτουργικότητάς της.

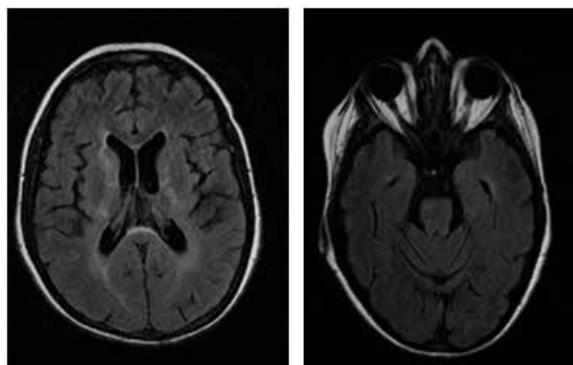
Τον Αύγουστο του ίδιου έτους εισάγεται πρώτη φορά στην κλινική μας.

Στην νευρολογική εξέταση εμφανίζει ψευδοπρομνηκική ομιλία, κεντρικού τύπου πάρεση δεξιού προσωπικού νεύρου, φλοιοπρομνηκικά αντανάκλαστικά, δεξιά αταξική ημιπάρεση, εξωπυραμιδική σημειολογία (χορειακές κινήσεις προσώπου-άνω άκρων), σπαστικοαταξική βάδιση και σφιγκτηριακές διαταραχές (ακράτεια ούρων). Στον έλεγχο των γνωστικών λειτουργιών σημείωσε MMSE=28/30 και ACER=81/100 (ελλείμματα από την μνήμη, την προσοχή και την ροή του λόγου).

Η νέα MRI εγκεφάλου αποκαλύπτει εστίες υψηλού σήματος (στις ακολουθίες T2 και FLAIR) περικολιλιακά, στο μεσολόβιο, στην έσω κάψα, στο στέλεχος και στα παρεγκεφαλιδικά σκέλη, 3 εκ των οποίων εμπλουτιζόμενες (εικόνα 2).

Από τον περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε (MRI ΑΜΣΣ για αποκλεισμό προσβολής του αυχενικού μυελού και CT θώρακος-άνω/κάτω κοιλίας για αποκλεισμό πιθανής εξεργασίας, λόγω του ιστορικού καρκινώματος μαστού) δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα.

**Εικόνα 2.** Στην ακολουθία FLAIR απεικονίζονται εστίες υψηλού σήματος περικολιλιακά, στο μεσολόβιο, στην έσω κάψα, στο στέλεχος και στα παρεγκεφαλιδικά σκέλη) (βέλη).



Τα αποτελέσματα του λοιπού παρακλινικού ελέγχου ήταν τα εξής : το ΗΕΓ ανέδειξε ήπια γενικευμένη επιβράδυνση με βασικό ρυθμό στις οπίσθιες περιοχές 7 – 8 κ/δ, υπέρ διάχυτης εγκεφαλοπάθειας. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση δεν ανέδειξε ευρήματα ειδικά για λοίμωξη, κακοήθεια ή απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών, αρνητικό IgG index, απουσία αντισωμάτων έναντι ιών, αρνητική κυτταρολογική εξέταση) και ο πλήρης εργαστηριακός έλεγχος που εδόθη ήταν εντός των φυσιολογικών τιμών (συμπεριλαμβανομένου του πηκτικού μηχανισμού, των καρκινικών δεικτών, των αντιθυροειδικών αντισωμάτων και των αντισωμάτων έναντι σύφιλης, HIV-HBV-HCV και του ανοσοολογικού ελέγχου για ρευματολογικό νόσημα ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο).

Η οφθαλμολογική εκτίμηση απέκλεισε πιθανή ιριδοκυκλίτιδα και το pathergy test ήταν αρνητικό (απουσία δερματικής αλλοίωσης-βηλατίδα/φυσσαλίδα, μετά έγχυση αλλεργιογόνου στο δέρμα του πέλχους).

Τέλος, ο έλεγχος για αυτοάνοση και παρανεοπλασματική εγκεφαλοπάθεια απέβη αρνητικός (αντισώματα έναντι NMDAR στον ορό και στο ENY, anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, PNMA2, CV2, amphiphysin, recoverin, DNER, διαύλων καλίου, Caspr2, LG1, AMPAR1,2 και GABARβ στον ορό).

Η ασθενής έλαβε 5μερο course κορτιζόνης με ήπια βελτίωση και εξήλθε με διάγνωση εγκεφαλοπάθεια υπό διερεύνηση.

Τρεις μήνες μετά, η ασθενής εισάγεται στην κλινική για επανεκτίμηση. Από την νευρολογική εξέταση απουσιάζουν οι υπερκινήσεις και η ασθενής εμφανίζει βελτίωση της σπαστικότητας, της αταξίας, της ομιλίας και της διάθεσης.

Η MRA εγκεφάλου στα πλαίσια ελέγχου πιθανής αγγειίτιδας του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι φυσιολογική.

Επιπλέον από τον μοριακό-γονιδιακό έλεγχο στον οποίο υπεβλήθη, η ασθενής βρέθηκε φορέας του αλληλομόρφου γονιδίου HLA B-51.

Βάσει του ιστορικού, της κλινικής εικόνας, της πορείας της νόσου και του πλήρους παρακλινικού ελέγχου τίθεται η διάγνωση της πιθανής προσβολής του ΚΝΣ στα πλαίσια της νόσου Αδαμαντιάδης-Behcet ("Neuro-Behcet").

Εξήλθε με την διάγνωση αυτή και παραπέμφθηκε για ταυτόχρονη παρακολούθηση από ρευματολόγο.

Έκτοτε η ασθενής βρίσκεται σε follow-up παρακολούθηση. Παραμένει σταθερή κλινικά και απεικονιστικά και βρίσκεται υπό αγωγή με μεθοτρεξάτη και κορτιζόνη (μεθυλπρεδνιζολόνη) από του στόματος.

### Συζήτηση

Η νόσος Αδαμαντιάδης-Behcet είναι μία πολυσυστηματική φλεγμονώδης διαταραχή, αγνώστου αιτιολογίας, που εκδηλώνεται με υποτροπιάζοντα έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων, ιριδοκυκλιτίδα και δερματικές βλάβες. Προσβάλλονται κυρίως νεαρές ηλικίες, με αυξημένο επιπολασμό στις χώρες της Ανατολής και της Μεσογείου. Νευρολογικές εκδηλώσεις παρατηρούνται σε ποσοστό 5-50% και αφορούν στην πλειοψηφία το ΚΝΣ [1,3]. Στην neuro-Behcet προσβάλλονται συχνότερα άνδρες και στην πλειοψηφία προηγούνται οι συστηματικές εκδηλώσεις [4,5]. Πρώτης γραμμής θεραπεία θεωρούνται τα κορτικοστεροειδή. Επί συχνών υποτροπών ή μη-ανταπόκρισης θέση έχει η ανοσοτροποποιητική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη), ενώ επί προοδευτικότητας της νόσου χορηγούνται αντι-TNF παράγοντες (infliximab, etanercept) [3]. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται η πρώιμη προσβολή του στελέχους ή του μυελού, οι συχνές υποτροπές και τα ευρήματα πλειοκύτωσης στο ΕΝΥ [2].

Στην ασθενή μας, με βάση το ιστορικό (άφθες στόματος-γεννητικών οργάνων), την κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά ευρήματα (βλάβες στα βασικά γάγγλια και το στέλεχος στην MRI εγκεφάλου), τέθηκε στη διαφορική διάγνωση η πιθανότητα νόσου Αδαμαντιάδης-Behcet με προσβολή του ΚΝΣ (neuro-Behcet). Ωστόσο έπρεπε να αποκλειστούν πρώτα άλλα νοσήματα τα οποία προκαλούν παρόμοια κλινική εικόνα (neuro-Behcet mimics).

Πρώτη στην διαφορική διάγνωση ήταν η πολλαπλή σκλήρυνση [1,2], στην οποία όμως δεν προεξάρχουν η ημιπάρεση, η ψευδοπρομνηκική ομιλία, η γνωστική διαταραχή και η πρώιμη εγκεφαλική ατροφία. Επιπλέον, στην MS ανευρίσκεται συχνά διάσπαση των ολιγοκλωνικών ζωνών στο ΕΝΥ, εύρημα το οποίο απουσίαζε από την ασθενή μας.

Στην λίστα των πιθανών διαγνώσεων ακολουθεί ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος [1,2] με προσβολή του ΚΝΣ (neuro-lupus). Εδώ προεξάρχουν οι διαταραχές από το αίμα, οι δερματικές βλάβες και η προσβολή των νεφρών (νεφριτιδικό σύνδρομο). Επιπλέον, ανευρίσκονται θετικά τα αντιπυρηνικά και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα σε ορό-ΕΝΥ. Απεικο-

νιστικά, στην MRI οι αλλοιώσεις εντοπίζονται κυρίως στην υποφλοιώδη λευκή ουσία και μένουν ανέπαφα τα βασικά γάγγλια και το στέλεχος.

Ψηλά στην διαφορική διάγνωση βρίσκονται επίσης η νευροσαρκοείδωση και το σύνδρομο Sjögren [1,2]. Στην νευροσαρκοείδωση προεξάρχουν τα συμπτώματα από την προσβολή του αναπνευστικού συστήματος, ενώ η διάγνωση τίθεται οριστικά με την βιοψία του προσβεβλημένου οργάνου-στόχου (μη-τυροειδοποιημένα κοκκιώματα). Επιπλέον, σε αρκετούς ασθενείς βρίσκεται στον ορό αυξημένος τίτλος ACE. Στο σύνδρομο Sjögren πρώτα συμπτώματα είναι η ξηροφθαλμία και η ξηροστομία και σε μεγάλο ποσοστό ασθενών ανευρίσκονται στον ορό θετικά τα αντι-Ro, αντι-La αντισώματα (ευρήματα που απουσίαζαν από την ασθενή).

Λόγω του πρόσφατου ιστορικού Ca μαστού, έπρεπε επιπλέον να αποκλειστεί η πιθανότητα παρανεοπλασματικής εγκεφαλοπάθειας. Τα παρανεοπλασματικά αντισώματα καθώς και οι καρκινικοί δείκτες που εστάλησαν ήταν αρνητικά, ενώ από την ογκολογική εκτίμηση και το ολοσωματικό PET-SCAN δεν προέκυπταν παθολογικά ευρήματα. Με βάση τα ανωτέρω απομακρυνθήκαμε από το ενδεχόμενο ύπαρξης παρανεοπλασματικής συνδρομής.

Λιγότερο συχνά αίτια που έπρεπε να αποκλειστούν ήταν η συστηματική αγγειίτιδα, οι λοιμώξεις του ΚΝΣ και οι αθηροσκληρωτικές-θρομβοεμβολικές καταστάσεις [1,2]. Στις συστηματικές αγγειίτιδες προεξάρχουν τα συστηματικά συμπτώματα (κακουχία, πυρετός, απώλεια βάρους) και η ΤΚΕ συνήθως ανευρίσκεται σε τριψήφιες τιμές. Η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού και επιβεβαιώνεται με την βιοψία του οργάνου-στόχου. Στην πρωτοπαθή αγγειίτιδα του ΚΝΣ τόσο τα συμπτώματα όσο και τα αγγειογραφικά ευρήματα είναι μη-ειδικά και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με στερεοτακτική βιοψία. Οι λοιμώξεις του ΚΝΣ έχουν πιο θορυβώδη και οξεία συνήθως εισβολή με χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα (σημεία μηνιγγιτιδισμού, υψηλός πυρετός, έντονη κεφαλαλγία), ενώ η εξέταση του ΕΝΥ είναι παθολογική.

Τέλος, οι αρτηριοσκληρωτικές-θρομβοεμβολικές καταστάσεις εκδηλώνονται συχνά με υποτροπιάζοντα ισχαιμικά ΑΕΕ, πιθανώς συνυπάρχει καρδιακή νόσος και η διάγνωση τίθεται με το Triplex καρωτίδων, το διακράνιο Doppler και τα ευρήματα από την MRA εγκεφάλου. Στην ασθενή μας ο παραπάνω έλεγχος ήταν αρνητικός.

Για να τεθεί, η διάγνωση της προσβολής του ΚΝΣ στα πλαίσια της νόσου Αδαμαντιάδης-Behcet ("Neuro-Behcet disease", NBD) πρέπει να πληρούνται συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια.

Για την διάγνωση της neuro-Behcet (NBD) – ισχύουν τα ακόλουθα (ΠΙΝΑΚΑΣ 1) [2]:

Α) Βέβαιη NBD= πρέπει να πληρούνται τα International Study Group (ISG) κριτήρια ή τα νεότερα International Criteria for Behcet's Disease (ICBD)

**Πίνακας 1.** Διεθνή κριτήρια γενικής παραδοχής για την διάγνωση της Neuro-Behçet νόσου (2014)

**Βέβαιη Neuro-Behçet νόσος (και τα 3 ακόλουθα κριτήρια πρέπει να πληρούνται)**

1. Διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου Αδαμαντιάδης- Behçet (α)
2. Νευρολογικό σύνδρομο (αντικειμενικά νευρολογικά ευρήματα) που αποδίδεται αιτιολογικά στην νόσο Αδαμαντιάδης- Behçet και επιβεβαιώνεται από χαρακτηριστικά παθολογικά ευρήματα σε ένα εκ των δύο:
  - α. Νευροαπεικόνιση
  - β. Ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY)
3. Απουσία άλλης παθολογίας-αιτίας που να εξηγεί καλύτερα τα νευρολογικά ευρήματα

**Πιθανή Neuro-Behçet νόσος (πρέπει να πληρούνται ένα εκ των 2 ακόλουθων κριτηρίων, επί απουσίας άλλης παθολογίας-αιτίας που να εξηγεί καλύτερα τα νευρολογικά ευρήματα)**

1. Νευρολογικό σύνδρομο αναγνωρισμένο (όπως στην βέβαιη Neuro-Behçet νόσο) με συνυπάρχουσες συστηματικές εκδηλώσεις νόσου Behçet, αλλά χωρίς να πληρούνται τα Διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου Αδαμαντιάδης- Behçet
2. Πληρούνται τα Διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου Αδαμαντιάδης-Behçet, αλλά δεν εκδηλώνεται αναγνωρισμένο νευρολογικό σύνδρομο

(α) Διεθνή διαγνωστικά κριτήρια (1990) ή άλλα νεότερα αποδεκτά θεσπισμένα κριτήρια.

**Πίνακας 2.** Διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου Αδαμαντιάδης-Behçet (1990)

1. Υποτροπιάζοντα έλκη στον βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας (άφθες ή δίκην έρπητα έλκη στόματος, με εμφάνιση τουλάχιστον 3 φορές σε περίοδο 12 μηνών)

**Συν 2 εκ των ακολούθων**

1. Υποτροπιάζοντα έλκη γεννητικών οργάνων
2. Οφθαλμικές βλάβες (πρόσθια ή οπίσθια ραγοειδίτιδα, κύτταρα εντός του υαλοειδούς στην εξέταση με την σχισμοειδή βυθία, αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς)
3. Δερματικές βλάβες (ψευδοθυλακίτιδα, οζώδες ερύθημα, βλατιδοφυσσαλιδώδεις βλάβες ή οζίδια ακμής παρατηρούμενα σε ασθενείς μετα-εφηβικής ηλικίας και όχι υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή)
4. Δοκιμασία pathergy (δερματικές αλλοιώσεις-βλατίδα/φυσσαλίδα, παρατηρούμενες μετά 24-48 ώρες από την έγχυση αλλεργιογόνου στο δέρμα του πήχεως)

**Πίνακας 3.** Διεθνή διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου Αδαμαντιάδης-Behçet (1990)

• Άφθες βλεννογόνου στόματος	1 βαθμός
• Δερματικές αλλοιώσεις (ψευδοθυλακίτιδα, οζώδες ερύθημα)	1 βαθμός
• Αγγειακές βλάβες (επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, θρόμβωση μεγάλων φλεβών, αρτηριακές θρομβώσεις, ανευρύσματα)	1 βαθμός
• Δοκιμασία pathergy	1 βαθμός
• Άφθες γεννητικών οργάνων	2 βαθμοί
• Οφθαλμικές βλάβες (πρόσθια και οπίσθια ιριδοκυκλίτιδα, αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς)	2 βαθμοί
➤ ≥ 3 βαθμοί → νόσος Behçet (ευαισθησία 96%, ειδικότητα 88%)	

(διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet) (ΠΙΝΑΚΕΣ 2 και 3), να εκδηλώνεται αναγνωρισμένο νευρολογικό σύνδρομο και η συμπτωματολογία να μην αποδίδεται αλλοιού [6,7].

Β) Πιθανή NBD= πρέπει είτε να πληρούνται τα κριτήρια ISG/ICBD, αλλιώς να μην αναγνωρίζεται συγκεκριμένο νευρολογικό σύνδρομο, είτε να εκδηλώνεται αναγνωρισμένο νευρολογικό σύνδρομο, αλλιώς να μην πληρούνται τα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet.

Όσον αφορά στα αναγνωρισμένα νευρολογικά σύνδρομα, διακρίνονται: το παρεγχυματικό, το μη-παρεγχυματικό και η μικτή συνδρομή [2].

Το παρεγχυματικό σύνδρομο εκδηλώνεται με στελεχιαία συνδρομή, διάχυτη-πολυεστιακή προσβολή, ημισφαιρική συνδρομή, μυελοπάθεια ή οπτική νευροπάθεια.

Το μη-παρεγχυματικό σύνδρομο εκδηλώνεται με ενδοκράνια υπέρταση στα πλαίσια θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων, άσηπτη μηνιγγίτιδα ή ανάπτυξη ανευρυσμάτων με κλινική εικόνα stroke.

Η ασθενής μας πληρούσε τα ICBD κριτήρια (λαμβάνοντας υπόψη το παλαιό μεμονωμένο επεισόδιο άφθων στα γεννητικά όργανα). Επιπλέον, εκδήλωσε διάχυτη-πολυεστιακή προσβολή καθώς και ημισφαιρική συνδρομή.

Το αλληλόμορφο γονίδιο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, HLA-B51, που εκφραζόταν στην ασθενή μας, σχετίζεται με την εκδήλωση της νόσου Αδαμαντιάδη - Behcet (40-65% ευαισθησία). Παράλληλα, η έκφραση του συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με NBD [8].

Με βάση λοιπόν τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι η ασθενής πάσχει από πιθανή neuro-Behcet νόσο (παρεγχυματική μορφή).

## Βιβλιογραφία

1. Erdal Diri, MD, and Louis R. Espinoza, MD. Neuro-Behçet's Syndrome: Differential Diagnosis and Management, *Current Rheumatology Reports* 2006, 8:317-322
2. Seema Kalra, Alan Silman, Gulsen Akman-Demir, Saeed Bohlega, Afshin Borhani-Haghighi, Cris S. Constantinescu, Habib Houman, Alfred Mahr, Carlos Salvarani, Petros P. Sfikakis, Aksel Siva, Adnan Al-Araji. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations, *J Neurol* (2014) 261:1662-1676
3. Julie J. Miller, MD, PhD, Nagagopal Venna, MD, Aksel Siva, MD. *Semin Neurol* 2014;34:437-443
4. Poon W, Verity D H, Larkin G L, Graham E M, Stanford M R: Behçet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol* 2003, 87:876-878
5. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8(2):192-204
6. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*, vol. 335, no. 8697, pp.1078-1080, 1990
7. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease. Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD), *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 24, supplement 42, pp. S14-S15, 2006
8. Nicolas Noel, Remy Bernard, Bertrand Wechsler, Matthieu Resche-Rigon, Raphael Depaz, Du Le Thi Huong Boutin, Jean-Charles Piette, Aurelie Drier, Didier Dormont, Patrice Cacoub, and David Saadoun. Long-Term Outcome of Neuro-Behçet's Disease, *Arthritis and Rheumatology* Vol. 66, No. 5, May 2014, pp 1306-1314.

## ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ ΘΜΣΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΛΕΠΤΟΣΠΕΙΡΩΣΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Μήτσογλου Α.<sup>1</sup>, Παπαδοπούλου Δ.<sup>2</sup>, Στρόππου Π.<sup>2</sup>, Καλώστος Γ.<sup>3</sup>, Καμπουρίδης Ε.<sup>3</sup>, Νικηφορίδης Δ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης

<sup>2</sup> Παθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης

<sup>3</sup> Νευροχειρουργικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας

### Περίληψη

Η λεπτοσπείρωση αποτελεί την πιο συχνή ζωνόσο παγκοσμίως. Σε ποσοστό 10-15% των ασθενών, κυρίως σε παιδιά και νεότερους ασθενείς, εμφανίζονται νευρολογικές εκδηλώσεις, που αφορούν τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς με νόσο Weil που εμφάνισε επισκληρίδιο αιμάτωμα θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ), με κινητικές και σφιγκτηριακές εκδηλώσεις, κατά το δεύτερο στάδιο της νόσου.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Λεπτοσπείρωση, επισκληρίδιο αιμάτωμα ΣΣ

## EPIDURAL HEMATOMA OF THORACIC SPINAL CORD AT A PATIENT SUFFERING FROM LEPTOSPIROSIS: REPORT OF A CASE AND DIGEST OF THE LITERATURE

Mitsoglou A.<sup>1</sup>, Papadopoulou D.<sup>2</sup>, Stroppou P.<sup>2</sup>, Kalostos G.<sup>3</sup>, Kampouridis E.<sup>3</sup>, Nikiforidis D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, General Hospital of Xanthi

<sup>2</sup> Department of Pathology, General Hospital of Xanthi

<sup>3</sup> Department of Neurosurgery, General Hospital of Kavala

### Abstract

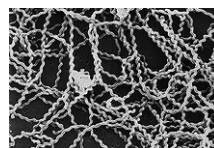
Leptospirosis is a worldwide zoonosis caused by pathogenic spirochetes with various clinical manifestations. Both central and peripheral nervous system may rarely (10-15% of the patients) be involved, especially in young adults. We present a 69 year-old woman who was diagnosed with leptospirosis and during her hospitalization she developed severe paraparesis with urinary/bowel dysfunction due to thoracic epidural hematoma.

**Key words:** Leptospirosis, spinal epidural hematoma

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λεπτοσπείρωση αποτελεί την πιο συχνή ζωνόσο σε παγκόσμιο επίπεδο. Προκαλείται από παθογόνες σπειροχαιίτες του γένους λεπτόσπειρα. Η αληθής επίπτωση της νόσου δεν είναι προσδιορισμένη με ακρίβεια, καθώς η νόσος υποδιαγιγνώσκεται. Στη διεθνή βιβλιογραφία, αναλόγως του μοντέλου πρόβλεψης που εφαρμόζεται και εξαρτάται συνήθως από 4 μεταβλητές (γεωγραφία, κλίμα, δείκτες υγείας και αστικοποίηση πληθυσμού), αναφέρονται ετησίως από 1500-2000<sup>1,2</sup> περιστατικά ανά τον κόσμο μέχρι 873000<sup>3</sup>, 1000000<sup>4</sup> ή και 5000000-7000000!<sup>5</sup>

### Εικόνα 1. Λεπτόσπειρες στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο



### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

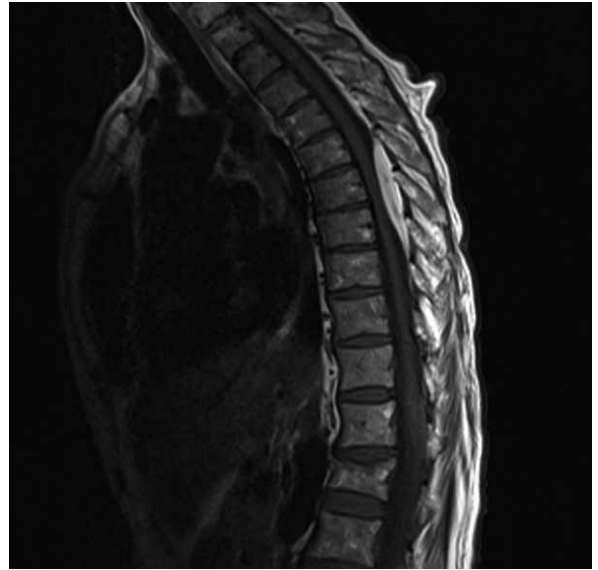
Ασθενής, γυναίκα, 69 ετών, με ελεύθερο ιστορικό προσήλθε στο ΤΕΠ του Νοσοκομείου αιτώμενη κοιλιακό άλγος και ναυτία από 8ημέρου. Από τον παρακλινικό έλεγχο διαπιστώθηκαν

αρχικά: λευκοκυττάρωση (WBCs: 15.65 K/uL) με πολυμορφοπυρηνικό τύπο (NEU: 93.8 %), θρομβοπενία (PLTs 35 K/uL), ίκτερος (TBil: 9.75 mg/dl, DBil: 8.43mg/dl), νεφρική ανεπάρκεια (Cre: 4.2mg/dl, Ur: 134mg/dl), ηπατική δυσλειτουργία (AST: 60IU/L, ALT: 60IU/L, LDH: 342U/L) σημειώνεται ότι ο αντίστοιχος έλεγχος που είχε διενεργηθεί προ 4ημέρου ήταν φυσιολογικός. Λόγω των συνθηκών διαβίωσης της ασθενούς (κακή υγιεινή), στα πλαίσια της παθολογικής διερεύνησης συμπεριλήφθηκε και έλεγχος αίματος και ούρων προς αποκλεισμό λεπτοσπείρωσης. Ο έλεγχος του ορού για αντισώματα με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) ανέδειξε την ύπαρξη IgM αντισωμάτων με τίτλο 1.64. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στο αίμα ήταν αρνητική, ενώ στα ούρα ήταν θετική. Κατά την εξέλιξη της νόσου, τα χαρακτηριστικότερα ευρήματα από τον παρακλινικό έλεγχο ήταν: αναιμία (τιμή RBCs ως και 2.96%, Hb ως και 8.6gr/dl, Ht ως και 25.4%), εκσεσημασμένη θρομβοπενία (PLTs ως και 25 K/uL), θετικοί δείκτες φλεγμονής (TKE ως και 82mm/h, CRP ως και 10.1), ίκτερος (TBil ως και 25.6 mg/dl, DBil ως και 23.2mg/dl), νεφρική ανεπάρκεια (Cre ως και 6.1mg/dl, Ur ως και 244mg/dl), ηπατική δυσλειτουργία (AST: 60IU/L, ALT: 60IU/L, LDH ως και 865U/L), αύξηση της κινάσης της κρεατινίνης (CPK ως και 752U/L) και χαμηλή τιμή θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH: 0.11μIU/ml). Ο λοιπός έλεγχος που μεταξύ άλλων συμπεριελάμβανε έλεγχο για ηπατίτιδες (A, B, C), ιό HIV, σύφιλη, ελεύθερη τριωδοθυρονίνη (FT3), ελεύθερη θυροξίνη (FT4), έλεγχο κοπράνων, απέβη αρνητικός.

Στην ασθενή, με βάση το ιστορικό και τα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα, χορηγήθηκε εμπειρικά ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή με κεφτριαξόνη και μετρονιδαζόλη, την οποία έλαβε για 15 και 10 ημέρες αντίστοιχα. Την ενδέκατη ημέρα της νοσηλείας η ασθενής ανέφερε έντονο άλγος στην ΑΜΣΣ και εμφάνισε παραπάρεση αιφνίδιας εγκατάστασης με συνοδές ορθοκυτικές διαταραχές (επίσχεση κοπράνων). Από τη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκαν έκπτωση ισχύος των μυών των κάτω άκρων (κεντρομελικών και περιφερικών), κορμικών (κοιλιακών, ραχιαίων) αμφοτερόπλευρα (2/5MRC), κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά κάτω άκρων (τετρακεφάλιου, αχιλλείου) αμφοτερόπλευρα, εκτατικές πελματιαίες απαντήσεις αμφοτερόπλευρα, αισθητικότητα (επιπολής, εν τω βάθει) χωρίς διαταραχή. Στα πλαίσια της διερεύνησης διενεργήθηκε απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου (CT), οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) και απεικονιστικός έλεγχος αυχενικού και θωρακικού μυελού (MRI ΑΜΣΣ, ΘΜΣΣ), ο οποίος ανέδειξε επισκληρίδια αιμορραγική συλλογή σε όλο το μήκος της ΘΜΣΣ, ιδιαίτερα στο ύψος των σπονδυλικών σωμάτων Θ6, Θ7, Θ8.

Η ασθενής διακομίστηκε σε Νευροχειρουργική Κλινική, όπου αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με

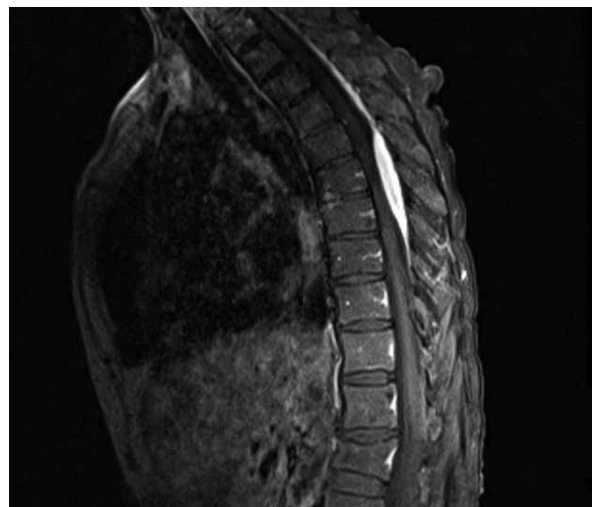
**Εικόνα 2.** MRI ΘΜΣΣ T1-w οβελιαία

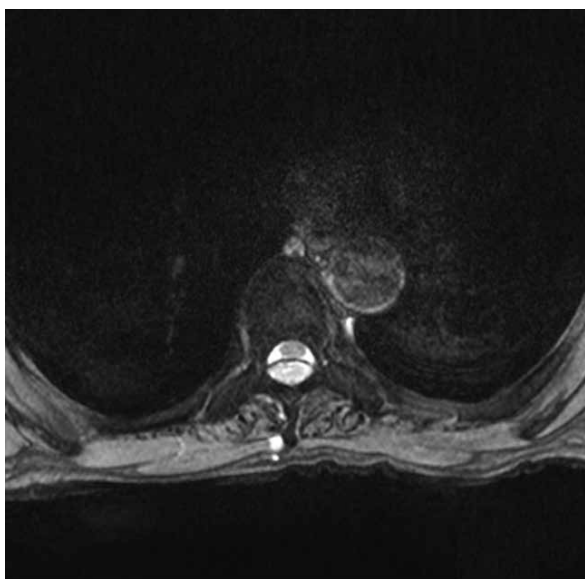


**Εικόνα 3.** MRI ΘΜΣΣ T2-w οβελιαία



**Εικόνα 4.** MRI ΘΜΣΣ T1-w οβελιαία



**Εικόνα 5.** MRI ΘΜΣΣ T1-w εγκάρσια

πεταλεκτομή (Θ7-Θ8) και αφαίρεση του επισκληριδίου αιματώματος, μετά την οποία η ασθενής παρουσίασε βελτίωση της κλινικής εικόνας, κυρίως της μυϊκής ισχύος των περιφερικών μυών των κάτω άκρων (3/5MRC). Από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα η ασθενής κινητοποιήθηκε και ακολούθησε πρόγραμμα αποκατάστασης για το επόμενο χρονικό διάστημα. Οι παρακλινικές παράμετροι βελτιώθηκαν και αποκαταστάθηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (RBCs, PLTs, WBCs, TBil, AST, ALT, LDH, Cre). Οκτώ μήνες μετά τη νοσηλεία της, η ασθενής παρουσιάζει σημαντική βελτίωση της μυϊκής ισχύος των κάτω άκρων (4/5 MRC), είναι περιπατητική χωρίς υποβοήθηση για μεγάλη απόσταση (2-3km), πλήρως αυτοεξυπηρετούμενη.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το περιστατικό που περιγράφεται αποτελεί ασυνήθιστο παράδειγμα προσβολής του ΚΝΣ σε ενήλικη ασθενή πάσχουσα από λεπτοσπείρωση. Η ασθενής, στη δεύτερη ουσιαστικά φάση της πορείας της νόσου (εικοστή ημέρα από την εκδήλωση των πρώτων, άτυπων συμπτωμάτων), εμφάνισε νευρολογική συμπτωματολογία. Στα πλαίσια εκσεσημασμένης θρομβοπενίας, η ασθενής εγκατέστησε αιφνίδια παραπάρηση μετά από αναφερόμενο έντονο άλγος στην ΑΜΣΣ, χωρίς να αναφέρεται τραυματισμός, με συνοδές διαταραχές αφόδευσης (δυσκοιλιότητα και επίσχεση). Με βάση την επείγουσα κλινική εικόνα, στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης όφειλαν κατ' αρχάς να αποκλειστούν τα αγγειακά/αιμορραγικά συμβάματα, η οξεία εγκάρσια μυελίτιδα και η οξεία πολυριζονευροπάθεια (σ. Guillain Barré).

Ως εκ τούτου διενεργήθηκαν: 1) απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου (CT) με ανάδειξη ηλιγοστών μικρών

ισχαιμικού τύπου βλαβών σε αμφότερα τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, 2) οσφυονωτιαία παρακέντηση χωρίς ο έλεγχος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) να αναδείξει ιδιαίτερα ευρήματα (κύτταρα: 8κοπ, σάκχαρο ENY: 61mg/dl [αίματος 102mg/dl], λεύκωμα: 25.4mg%, LDH: 28U/L, CRP: αρνητική, καλλιέργεια: αρνητική). Σε προσβολή του ΚΝΣ στη λεπτοσπείρωση, οι αλλαγές στο ENY εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας της νόσου, όταν η ίδια η λεπτόσπειρα δεν ανιχνεύεται. Η απομόνωση της λεπτόσπειρας στο ENY είναι εφικτή τις πρώτες 10μέρες από την εκδήλωση της συμπτωματολογίας,<sup>6</sup> 3) απεικονιστικός έλεγχος σπονδυλικής στήλης-νωτιαίου μυελού (MRI ΑΜΣΣ & ΘΜΣΣ) με κύριο εύρημα την παρουσία επισκληριδίου αιμορραγικής συλλογής σε όλο το μήκος της ΘΜΣΣ, περισσότερο εκσεσημασμένης στο ύψος των σπονδυλικών σωμάτων Θ6, Θ7, Θ8.

Στο συγκεκριμένο περιστατικό αξίζει να σημειωθεί η εκδήλωση νευρολογικής συμπτωματολογίας σε ενήλικη ασθενή με λεπτοσπείρωση, καθώς οι συχνότερες αντίστοιχες αναφορές αφορούν παιδιά και άτομα νεαρής ηλικίας.<sup>2</sup> Επίσης σημειώνεται η απουσία αρχικών διάχυτων νευρολογικών εκδηλώσεων όπως μνηγιγισμού, όπως καταγράφεται βιβλιογραφικά στην κλασική πορεία της νόσου.

Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλει με τις περισσότερες περιπτώσεις να είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες ή υποκλινικές, ενώ άλλες είναι σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες. Διακρίνονται δύο κλινικά σύνδρομα, το ανικτερικό και το ικτερικό, ενώ διχάζει η ύπαρξη και τρίτης μορφής (ασυμπτωματικής). Το ανικτερικό σύνδρομο είναι αυτοπεριοριζόμενο, με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις που προσομοιάζουν με γριπώδη σύνδρομο. Το ικτερικό σύνδρομο, επίσης γνωστό ως νόσος Weil, εμφανίζει σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις με συμμετοχή πολλών οργάνων (νεφρική, ηπατική, πολυοργανική ανεπάρκεια, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πνευμονική αιμορραγία, αγγειίτιδα, μυοκαρδίτιδα, ραβδομυόλυση, ραγοειδίτιδα). Στο σύνδρομο αυτό αναφέρεται 10% θνησιμότητα (με εύρος από 5-40%) με τους ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς να παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Οι ασθενείς καταλήγουν κυρίως λόγω νεφρικής ανεπάρκειας, εκτεταμένης αιμορραγίας και συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Στους ασθενείς που επιβιώνουν, η νεφρική και ηπατική λειτουργία αποκαθίστανται, ενώ σ' αυτούς με προσβολή του νευρικού συστήματος μπορεί να παραμείνει υπολειμματική συμπτωματολογία.

Η νόσος εμφανίζει διφασική πορεία. Η πρώτη φάση (οξεία) διαρκεί 5-7 ημέρες. Το κλινικό της φάσμα μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό οξείας έναρξης, ρίγος, μυαλγίες, κεφαλαλγία (75-100% των ασθενών), επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία, ιριδοκυκλίτιδα (55%), ναυτία, έμετο, διάρροια (50%), μη παραγωγικό βήχα (25-30%), φαρυγγίτιδα, λεμφαδενοπάθεια,

**Πίνακας 1.** Κυριότερες νευρολογικές εκδηλώσεις στη λεπτοσπείρωση

ΚΝΣ	ΠΝΣ
Άσηπτη μηνιγγίτιδα	Χαλαρή παραπληγία, Guillain-Barré syndrome-like
Εγκεφαλίτιδα, ψύχωση, σπασμοί, ημιπληγία, αισθητηριακές διαταραχές	Μονονευρίτιδα & νευραλγία, πάρεση προσωπικού
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	Πολιμυοσίτιδα
Κινητικές διαταραχές	Διαταραχές ΑΝΣ
Μυελίτιδα	

δερματικό εξάνθημα, ηπατοσπληνομεγαλία (7-40%). Ακολουθεί περίοδος διάρκειας 1-3 ημερών, χωρίς ιδιαίτερες κλινικές εκδηλώσεις. Η επανεμφάνιση πυρετού σηματοδοτεί την έναρξη της επόμενης φάσης, διάρκειας 4-30 ημερών. Στο στάδιο αυτό είναι που συνήθως εμφανίζεται νευρολογική σημειολογία, κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Η άσηπτη μηνιγγίτιδα αποτελεί την πιο συνήθη κλινική εκδήλωση (50-85%), με διάρκεια από λίγες ημέρες ως 1-2 εβδομάδες (περιστασιακά).<sup>7</sup> Λιγότερο συχνά εμφανίζονται παραλύσεις κρανιακών νεύρων, εγκεφαλίτιδα, παρεγκεφαλίτιδα, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, παραλήρημα (πιθανό πρώιμο σύμπτωμα σοβαρής νόσου). Στην πιο σοβαρή μορφή της νόσου μπορεί να συμβούν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, εγκεφαλική φλεβοθρόμβωση, αγγειίτιδα ΚΝΣ, υπαραχνοειδής αιμορραγία, οπτική νευρίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα (οξεία χαλαρή παραπληγία), νευρίτιδα, πολυνευρίτιδα, οξεία πολυριζονευροπάθεια (προσομοιάζουσα με σύνδρομο Guillain Barré), τύφληση λόγω ραγοειδίτιδας. Ακόμη και στη φάση της ανάρρωσης είναι πιθανό να παραμείνουν συμπτώματα όπως ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, ψύχωση ακόμη και άνοια<sup>8,9,10</sup>.

### Μετάδοση

Η μετάδοση της νόσου γίνεται είτε με την άμεση επαφή με μολυσμένα θηλαστικά (κυρίως τρωκτικά, βοοειδή, χοίρους κλπ) ή τα ούρα τους, είτε έμμεσα μέσω επαφής με μολυσμένο νερό ή έδαφος.<sup>11</sup> Αυξημένες πιθανότητες να έρθουν σε επαφή με τον λοιμογόνο παράγοντα εμφανίζουν όσοι εργάζονται στην ύπαιθρο (γεωργοί, κτηνοτρόφοι, αποκομιδή απορριμμάτων κλπ) ή έρχονται σε επαφή με τη φύση μέσω δραστηριοτήτων ελεύθερου χρόνου (κυνηγοί, extreme sports κλπ). Η μεταφορά της σπειροχαίτης στον άνθρωπο γίνεται μέσω των βληνογόνων ή της ρύσης της συνέχειας του δέρματος. Ο χρόνος επώασης είναι 2-30 ημέρες (μ.ο. 10 ημέρες). Στις τροπικές περιοχές όπου ενδημεί, θεωρείται νόσος που σχετίζεται με τη φτώχεια (χαμηλή εκπαίδευση, κακές συνθήκες στέγασης, απουσία κανόνων υγιεινής και φτωχό εισόδημα, μετακινούμενοι πληθυσμοί).<sup>12</sup>

### Διάγνωση

Η νόσος προκαλείται από παθογόνες σπειροχαίτες του γένους της λεπτόσπειρας. Έχουν αναγνωρισθεί τουλάχιστον επτά παθογόνοι γενετικοί υπότυποι, που χαρακτηρίζονται και διαφοροποιούνται βάσει του ριβοσωμικού τους RNA (rRNA gene restriction fragment length polymorphism- RFLP). Υψηλός βαθμός εγρήγορσης χρειάζεται για τη διάγνωση με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα και τις κλινικές εκδηλώσεις, καθώς τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα είναι μη ειδικά. Οι ορολογικές δοκιμασίες είναι αυτές που χρησιμοποιούνται συχνότερα για τη διάγνωση, αφού οι μοριακές τεχνικές δεν είναι ακόμη ευρέως διαδεδομένες.<sup>13</sup> Οριστική διάγνωση τίθεται με την απομόνωση του μικροοργανισμού από οποιοδήποτε δείγμα (αίμα και ΕΝΥ πρέπει να λαμβάνονται για καλλιέργεια μέσα στις πρώτες 10 ημέρες της νόσου). Η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι της λεπτόσπειρας γίνεται συνήθως με ELISA, η οποία εμφανίζει 100% ευαισθησία και 94% ειδικότητα. Σε ορισμένα εργαστήρια υπάρχει η δυνατότητα ανίχνευσης του DNA της λεπτόσπειρας στο αίμα, στον ορό, στο ΕΝΥ και στα ούρα με PCR. Η PCR αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο για τη διάγνωση της νόσου.<sup>14</sup> Η απομόνωση του μικροοργανισμού στα ούρα αποτελεί το πιο σταθερό κριτήριο καθώς είναι το υγρό του σώματος στο οποίο ανιχνεύονται λεπτόσπειρες από την έναρξη της νόσου έως και τουλάχιστον την τρίτη βδομάδα στην πορεία της. Το χρονικό παράθυρο στο οποίο απομονώνεται ο μικροοργανισμός στα υπόλοιπα υγρά είναι μικρότερο. Το αίμα και το ΕΝΥ εμφανίζουν θετική καλλιέργεια κατά τη διάρκεια των πρώτων 7-10 ημερών από την έναρξη της συμπτωματολογίας. Η σπειροχαίτη αναπτύσσεται αργά στις καλλιέργειες. Ειδικότερα, η καλλιέργεια αίματος πιθανώς να είναι αρνητική τις πρώτες ημέρες από την έναρξη της συμπτωματολογίας και πιθανώς επίσης, να αρνητικοποιείται στην πορεία της νόσου. Τα δεδομένα αυτά, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η ορολογική ανίχνευση γίνεται σε εξειδικευμένα εργαστήρια, οδηγούν στην απόφαση για έναρξη εμπειρικής θεραπείας στις περιπτώσεις ασθενών με συμβατό ιστορικό και κλινική εικόνα<sup>15,16</sup>.



**Πίνακας 2.** Διαφορική διάγνωση λεπτοσπείρωσης

Η διαφορική διάγνωση της λεπτοσπείρωσης είναι ιδιαίτερα ευρεία· θα στηριχτεί κυρίως στο ιστορικό των ταξιδιών του ασθενή, τις δραστηριότητές του και την έκθεση σε ζώα. Αν υπάρξει αριθμός περιστατικών, παραπέμπει σε πιθανή κοινή έκθεση. Το γριπώδες σύνδρομο που χαρακτηρίζει τις ήπιες περιπτώσεις μπορεί να μοιάζει με μια συνήθη ίωση, ενώ οι πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παραπέμπουν σε μηνιγγίτιδα ή σήψη. Ενδεικτικά μπορεί να περιληφθούν:

- Λοιμώδης μονοπυρήνωση
- Χολοκυστίτιδα
- Παγκρεατίτιδα και παγκρεατική ψευδοκύστη
- Πρωτοπαθής HIV λοίμωξη
- Βρεφική οζώδης πολυαρτηρίτιδα
- Εντερικός πυρετός
- Νόσος Kawasaki
- Τυφοειδής πυρετός
- Κίτρινος πυρετός

Επίσης: βρουκέλλωση, δάγκειος πυρετός, ηπατίτιδα Α, ελονοσία, μηνιγγίτιδα, πυρετός Q, ρικετσιώσεις, ιογενής αιμορραγικός πυρετός κ.λπ.

**Θεραπεία**

Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι αυτοπεριοριζόμενες χωρίς να λάβουν αντιμικροβιακή θεραπεία, αν και ένα ποσοστό ασθενών αναπτύσσουν σοβαρά συμπτώματα με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Σ' αυτούς τους ασθενείς χορηγούνται αντιμικροβιακά. Σε ήπια σχετικά νόσο: δοξυκυκλίνη, αζιθρομυκίνη p.o. (με αμφιλεγόμενη αποτελεσματικότητα- κατάλληλα και για ρικετσιώσεις, που μπορεί να συγχέονται με λεπτοσπείρωση). Εναλλακτικά σε παιδιά και εγκύους, αζιθρομυκίνη ή αμοξυκιλίνη. Για νοσηλεύόμενους ασθενείς, πενικιλίνη, δοξυκυκλίνη, κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη i.v. για 7 ημέρες.<sup>17,18,19</sup>

Από ορισμένες αναφορές, έχει προταθεί η χρήση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών λόγω της αγγειακής φύσης της σοβαρής λεπτοσπείρωσης, ιδιαίτερα με πνευμονική συμμετοχή, χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα.<sup>20,21</sup>

Εμβόλιο για ανθρώπους δεν διατίθεται.

Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί υποστηρικτική φροντίδα σε ΜΕΘ.

Αντιμικροβιακή προφύλαξη για άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο έκθεσης μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις.<sup>22</sup>

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ - ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Η προσβολή του ΚΝΣ στη λεπτοσπείρωση είναι μεν σχετικά σπάνια, αλλά καθώς η νόσος αποτελεί τη συχνότερη ζωνόσο παγκοσμίως, είναι φρόνιμο να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση καταστάσεων με νευρολογικές εκδηλώσεις και ιστορικό που παραπέμπει σε προσβολή από τη σπειροχαιτή.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Singh P, Gupta AK, Saggar K, Kaur M. Acute disseminated encephalomyelitis subsequent to *Leptospira* infection. *Ann Trop Med Pub Health* 2011; 4 (2): 133
2. Gancheva GI, Kostadinova MA, Kostadinova PI. Involvement of central nervous system in leptospirosis. *J Biomed Clin Res* 2009; 2 (2): 109
3. World Health Organization. Global burden of human leptospirosis and cross-sectoral interventions for its prevention and control. <http://www.pmac-conference.mahidol.ac.th/dmdocuments/2013-PMAC-Poster-P9-Bernaadette%20Abela-Ridder.pdf> (Accessed on August 13, 2013).
4. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, Stein C, Abela-Ridder B, Ko AI. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2015; 9 (9): e0003898.
5. <https://en.wikipedia.org/wiki/Leptospirosis>
6. <http://emedicine.medscape.com/article/220563-workup#c6>
7. Panicker JN, Mammachan R, Jayakumar RV. Primary neuroleptospirosis. *Postgrad Med j* 2001; 77: 589
8. Vyshka G, Kuqo A, Grabova S, Ranxha E, Buda L, Kruja J. Acute flaccid paraplegia: neurological approach, diagnostic workup, and therapeutic options. *J Acute Disease* 2015; 1-6
9. Vanasco NB, Schmeling MF, Lotterberger J et al. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Trop* 2008; 107: 255
10. Kavitha S, Shastry BA. Leptospirosis with trans-

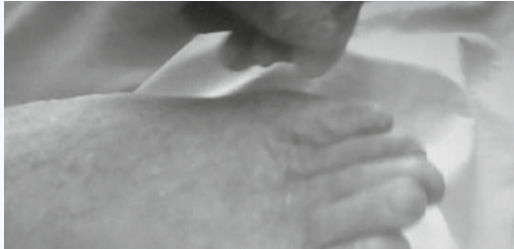
- verse myelitis. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 159
11. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: The Dawn of the Molecular Genetics Era for an Emerging Zoonotic Pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:736
  12. Reis RB, Ribeiro GS, Felzemburgh RD, et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2: e228
  13. Schreier S, Doungchawee G, Chadsuthi S, et al. Leptospirosis: current situation and trends of specific laboratory tests. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9:263
  14. Thaipadungpanit J, Chierakul W, Wuthiekanun V, et al. Diagnostic accuracy of real-time PCR assays targeting 16S rRNA and lipL32 genes for human leptospirosis in Thailand: a case-control study. *PLoS One* 2011; 6:e16236
  15. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(2):296-326
  16. Tappero J, Ashford D, Perkins B. *Leptospira* species (leptospirosis). In: Mandell G, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2495-501
  17. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1417
  18. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD008264
  19. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1507
  20. Minor K, Mohan A. Severe leptospirosis: treatment with intravenous corticosteroids and supportive care. *Am J Emerg Med* 2013; 31:449.e1.
  21. Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014; 108:743
  22. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, et al. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13:249.

δραστηριότητες  
συνεδριακή  
βιβλία

Νευρολογικές Εικόνες...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

**Εικόνα 1.** Απότομη απαγωγή του μικρού δακτύλου του άκρου ποδός



## ΤΟ ΣΗΜΕΙΟ STRANSKY

*Συντήλα Σ.Α., Παρίσις Δ., Νατσής Κ., Ιωαννίδης Π., Καρακώστας Δ.  
Β' Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη*

### Περίληψη

Το σημείο Stransky αποτελεί παραλλαγή του σημείου Babinski και μπορεί να αποδειχθεί κλινικά χρήσιμο σε αμφίβολες περιπτώσεις έντονης απόσυρσης ή μη-συνεργασίας του ασθενούς. Στο βίντεο που ακολουθεί παρουσιάζουμε μία ασθενή 89 ετών με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ΔΕ και επακόλουθη AP πυραμιδική συνδρομή, με θετικό σημείο Stransky.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Παραλλαγή, σημείο Babinski, πυραμιδική συνδρομή

**Εικόνα 2.** Ραχιαία έκταση του σύστοιχου μεγάλου δακτύλου μετά την απελευθέρωση του μικρού δακτύλου



Για το link πατήστε [www.jneurology.gr](http://www.jneurology.gr)

## THE STRANSKY SIGN

*Syntila S.A., Parisis D., Natsis K., Ioannidis P., Karakostas D.  
2nd Neurology Department, University General Hospital of Thessaloniki AHEPA*

### Abstract

The Stransky sign is regarded as a clinical variant of Babinski sign and it may be useful in equivocal cases, such as withdrawal or non-cooperation. In the following video we present the Stransky sign in a 89-year-old woman with left pyramidal syndrome, due to spontaneous intracranial hemorrhage in the right basal ganglia and thalamus

**Key words:** Variant, Babinski sign, pyramidal syndrome

Το σημείο Stransky αποτελεί κλινικό αντανάκλαστικό που περιέγραψε πρώτος ο Βιενέζος νευρολόγος-ψυχίατρος Erwin Stransky [1]. Θεωρείται παραλλαγή του σημείου Babinski, υποδηλώνοντας προσβολή της πυραμιδικής οδού. Το σημείο εκλιύεται μετά από απότομη απαγωγή και απελευθέρωση του μικρού δακτύλου του ποδιού και συνίσταται σε έκταση του σύστοιχου μεγάλου δακτύλου. Έχει μικρότερη ευαισθησία από το κλασικό σημείο Babinski, όμως μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο σε αμφίβολες περιπτώσεις, όπως σε έντονη απόσυρση ή μη-συνεργασία του ασθενούς.

Η βιβλιογραφία γύρω από το σημείο Stransky και η κλινική εμπειρία μας είναι ιδιαίτερα περιορισμένη [1,2]. Εξετάζοντάς το σε 100 ασθενείς με θετικό ή αμφίβολο σημείο Babinski, έχει βρεθεί θετικό σε μόλις 5 από αυτούς.

Στο βίντεο που επισυνάπτεται (παρουσιάζεται στην ηλεκτρονική έκδοση του περιοδικού) παρουσιάζουμε το σημείο Stransky σε μία ασθενή 89 ετών, με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στα βασικά γάγγλια δεξιά και τον σύστοιχο θάλαμο και κλινική εικόνα AP ημιπληγίας, AP ημιανοψίας και αφασικής διαταραχής.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rizvana Amir, MD and Gregory Helsen, MD, Teaching Video Neuroimages: The Stransky sign: A forgotten clinical sign Neurology July 27, 2010 vol. 75 no. 4 e11
2. Kumar SP. Ramasubramanian D. The Babinski sign: a reappraisal. Neurol India 2000; 48:314-318.

δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες.

ημερίδες  
νευρολογικ  
νεα  
ενημέρωση

## Συνέδρια-Ημερίδες-Συμπόσια-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

## 2016

- ❖ **11-15 Σεπτεμβρίου 2016: 12th European Congress on Epileptology**, Prague, <http://www.epilepsycongress.org/12th-european-congress-on-epileptology-prague-2016/>
- ❖ **14-17 Σεπτεμβρίου 2016: Ectrims Congress**, London UK, <http://www.ectrims.eu/annual-ectrims-congresses/>
- ❖ **23-25 Σεπτεμβρίου 2016: Θεματική Συνάντηση Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας**, Αράχωβα, [www.enee.gr](http://www.enee.gr)
- ❖ **30 Σεπτεμβρίου-2 Οκτωβρίου 2016: Ημέρες Κλινικής Νευρολογίας**, Ναύπλιο, <http://imeres-klinikis-neurologias.gr/index.php>
- ❖ **24-26 Νοεμβρίου 2016: 24th Annual Meeting of the European Charcot Foundation Multiple Sclerosis in Practice**, Milan Italy, <http://www.charcot-ms.org>
- ❖ **2-4 Δεκεμβρίου 2016. Ημέρες Νευρολογίας**, Λάρισα
- ❖ **23-26 Μαρτίου 2017: The 11th World Congress on Controversies in Neurology**, Athens, Greece, <http://www.comtecmed.com/cony>
- ❖ **16-18 May 2017: European Stroke Organization Conference**, Prague, Czech Republic
- ❖ **22-29 Απριλίου 2017: American Academy of Neurology**, Boston, <http://columbianeurology.org/2017-american-academy-neurology-annual-meeting>
- ❖ **24-26 Μαΐου 2017: European Stroke Conference**, Berlin Germany, <http://eurostroke.eu/invitation-26-esc-berlin-germany-2>
- ❖ **8-11 Ιουνίου 2017 - 28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων**, Καλαμάτα
- ❖ **24-27 Ιουνίου 2017: 3rd Congress of the European Academy of Neurology**, Amsterdam, <http://eventegg.com/ean-amsterdam-2017>
- ❖ **02-06 Σεπτεμβρίου 2017: 32th International Epilepsy Congress**, Barcelona, <http://www.epilepsycongress.org/32nd-international-epilepsy-congress/>
- ❖ **25-28 Οκτωβρίου 2017: Ectrims 2017**, Paris France, <http://www.pr-medicaevents.com/congress/ectrims-2017>