

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 26, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2017

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: Ν. Γρηγοριάδης
Αντιπρόεδρος: Θ. Αβραμίδης
Γ. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Κ. Κυλιντρίδης
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. Βικελής
Σ. Γιαννόπουλος
Ε. Δαρδιάτης
Γ. Δερετζή
Ε. Καπάκη
Γ. Ρούντολφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 115 28

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

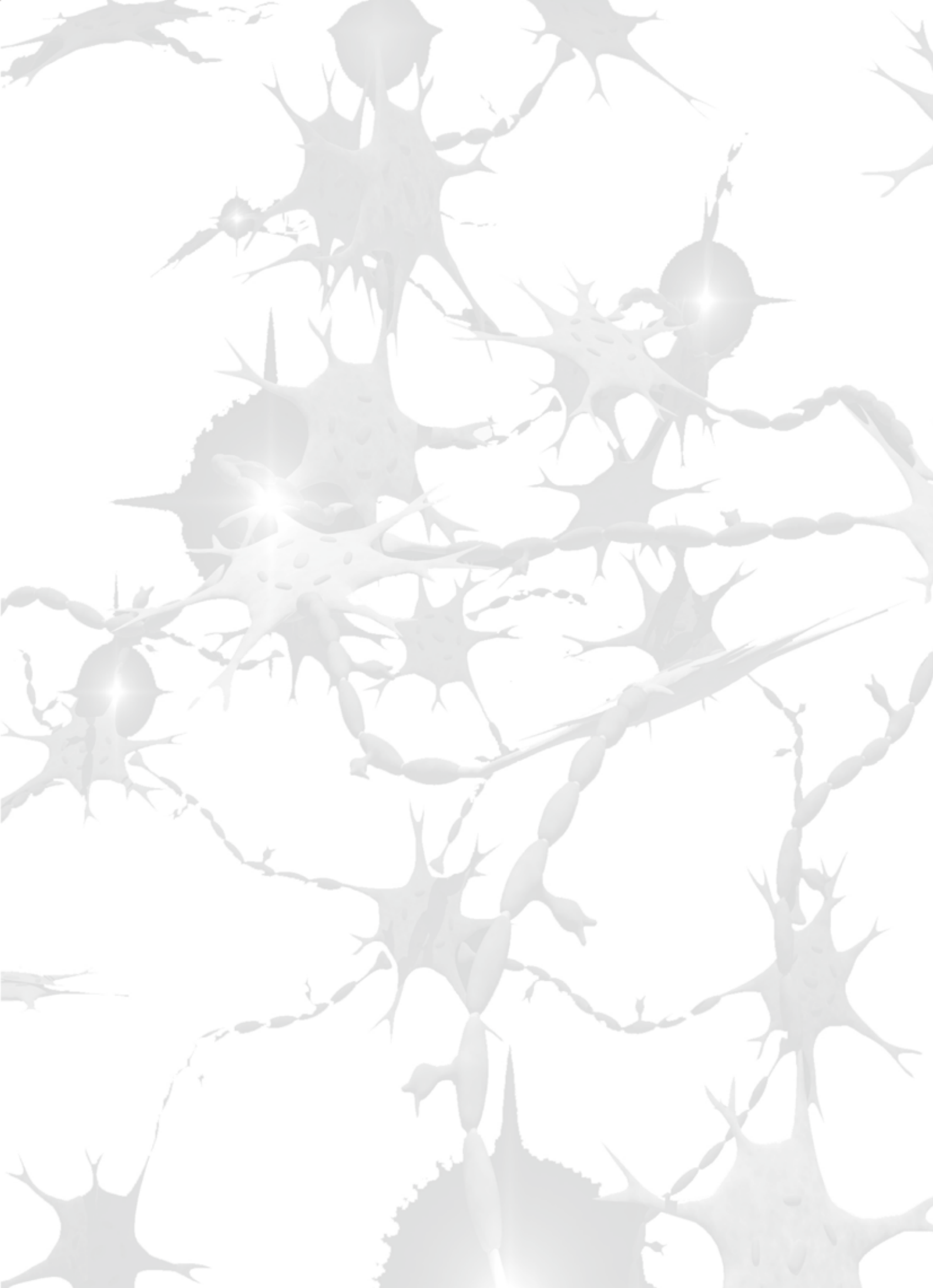
ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΚΑΤΟΠΤΡΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ: ΕΝΑ ΥΠΟΤΙΜΗΜΕΝΟ ΚΛΙΝΙΚΟ
ΕΥΡΗΜΑ
Αγγελόπουλος Π., Κατσιάκη Γ., Κάζης Δ., Μποσταντζοπούλου Σ. 6
- ▲ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ –
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
Πιτετζής Α. Δ., Γιαβροπούλου Π. Μ., Σπηλιώτη Γ. Μ. 13
- ▲ ΑΝΤΙ-MUSK ΘΕΤΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ – ΑΝΑΦΟΡΑ
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
Πλωμαρίτης Π., Σωτηρίου Κ., Κιαμίλη Α., Θωμαΐδης Θ. 27
- ▲ ΑΜΥΛΟΕΙΔΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
Νικολαΐδης Ι., Νασιός Κ., Μαϊόβης Π., Παρίσης Δ., Καρακώστας Δ., Ιωαννίδης Π. 30

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

- ▲ Η ΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΤΡΟΛΟΓΟΥ
Παρίσης Δ., Ψημμένος Γ., Αφράντου Θ., Ιωαννίδης Π., Γρηγοριάδης Ν. 46

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 26:6 November - December 2017

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: N. Grigoriadis
Vice President: T. Avramidis
Gen Secretary: K. Vadikolias
Treasurer: J. Rudolf
Members: K. Voumvourakis
K. Kilintireas
N. Triantafyllou

EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsvigoulis

ASSOCIATE EDITORS

M. Vikelis
S. Giannopoulos
E. Dardiotis
G. Deretzi
E. Kapaki
G Rudolf

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
115 28 - 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

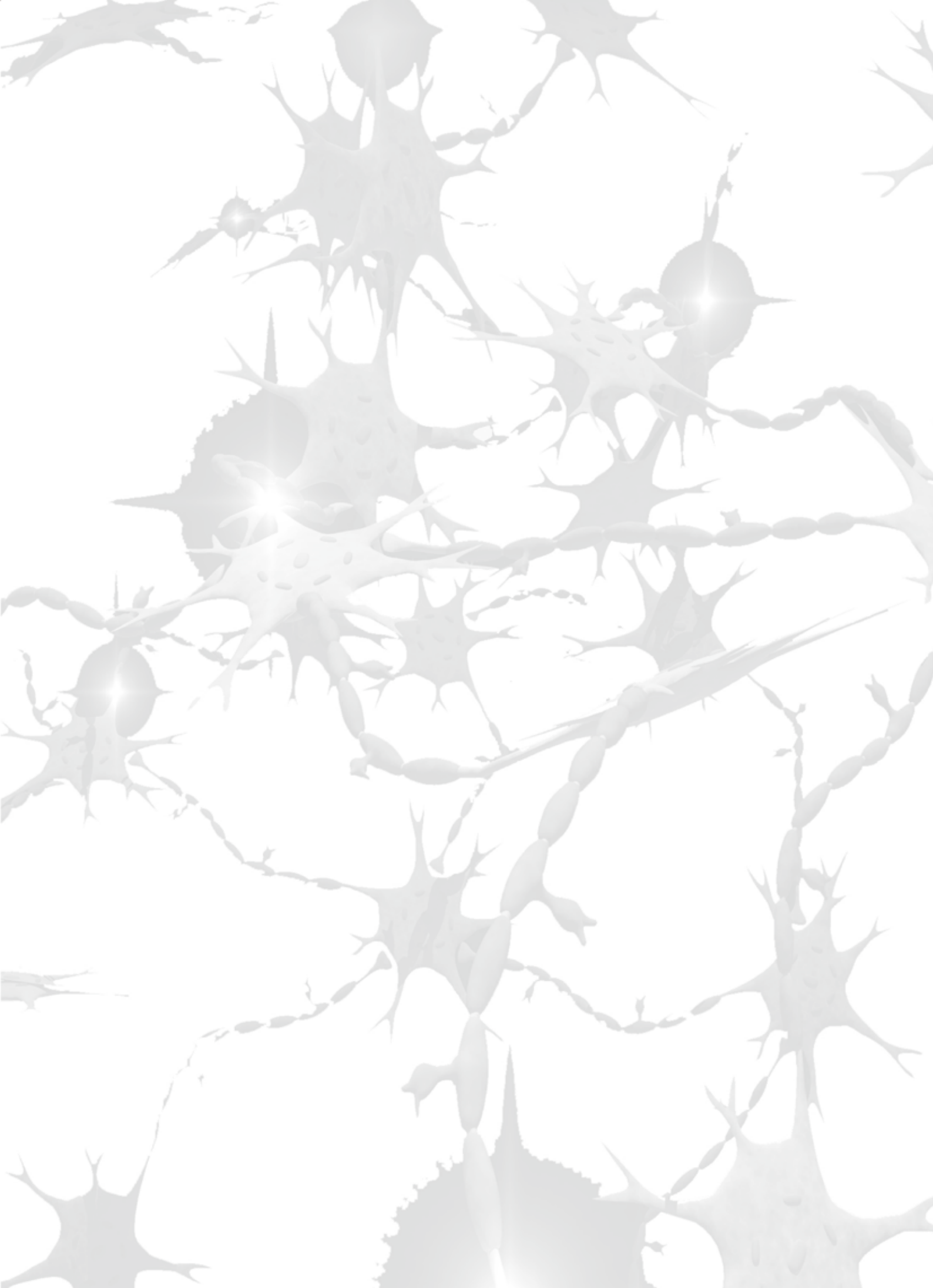
REVIEWS

- ▲ MIRROR MOVEMENTS: AN UNDERESTIMATED CLINICAL SIGN
Angelopoulos P., Katsikaki G., Kazis D., Bostantjopoulou S. 6
- ▲ NEWER ANTIEPILEPTIC DRUGS AND BONE METABOLISM –
A LITERATURE REVIEW
Pitezis A. D., Yavropoulou P. M., Spilioti G. M. 13
- ▲ ANTI-MUSK POSITIVE OCULAR MYASTHENIA – A CASE REPORT
AND REVIEW OF LITERATURE
Plomaritis P., Sotiriou K., Kiamili A., Thomaidis T. 27
- ▲ CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY: CASE REPORT
AND LITERATURE REVIEW
Nikolaidis I., Natsis K., Maiovis P., Parisis D., Karakostas D., Ioannidis P. 30

NEUROLOGICAL IMAGES

- ▲ THE ASTROLOGIST'S POSTURE
Parissis D., Psimmenos G., Afrandou Th., Ioannidis P., Grigoriadis N. 46

NEWS



δραστηριότητες συνεδρίου βιβλία

Άρθρα...



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»

ΚΑΤΟΠΤΡΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ: ΕΝΑ ΥΠΟΤΙΜΗΜΕΝΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ

Αγγελόπουλος Π., Κατσιάκη Γ., Κάζης Δ., Μποσταντζοπούλου Σ.

Γ' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Περίληψη

Κατοπτρικές κινήσεις (ΚΚ) είναι ακούσιες κινήσεις στη μια πλευρά του σώματος οι οποίες μιμούνται τις εκούσιες κινήσεις της αντίστοιχης πλευράς. Οι κατοπτρικές κινήσεις μπορεί να παρατηρηθούν σε φυσιολογικά άτομα αλλήλα και σε συγγενείς διαταραχές, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα, καθώς και σε παθήσεις του ΚΝΣ. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα αξιολόγησης των ΚΚ είναι η κλίμακα των Woods και Teuber. Η αιτιοπαθογένεια των ΚΚ δεν είναι κοινή για όλες τις παθήσεις. Γενικά παρατηρείται αποδιοργάνωση σε οποιοδήποτε σημείο του δικτύου που περιλαμβάνει τον πρωτογενή κινητικό φλοιό, τη συμπληρωματική κινητική περιοχή, το ραχιαίο προκινητικό φλοιό, τα βασικά γάγγλια και την επικοινωνία μεταξύ των αντίστοιχων κέντρων, κυρίως μέσω του μεσολοβίου. Στις συγγενείς μεμονωμένες ΚΚ που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό τρόπο μέχρι τώρα έχουν ενοχοποιηθεί τρία γονίδια τα οποία συμμετέχουν στην ανάπτυξη του κινητικού συστήματος του εγκεφάλου. Επιπλέον οι ΚΚ εμφανίζονται σε εκφυλιστικά νοσήματα του ΝΣ, σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, σε κρανιο-σπονδυλικές ανωμαλίες, στην επιληψία και στην εγκεφαλική παράλυση. Οι ΚΚ αποτελούν ένα κλινικό εύρημα που θα πρέπει να ελέγχεται κατά τη νευρολογική εξέταση και η έρευνα της παθογένειας τους θα οδηγήσει σε χρήσιμα συμπεράσματα για την κατανόηση του μηχανισμού συγχρονισμένων κινήσεων των άκρων.

Λέξεις ευρετηρίου: Κατοπτρικές κινήσεις, πυραμιδική οδός, διαταραχές κινητικότητας

MIRROR MOVEMENTS: AN UNDERESTIMATED CLINICAL SIGN

Angelopoulos P., Katsikaki G., Kazis D., Bostantjopoulou S.

3rd Neurological Clinic of Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki «G. PAPANIKOLAOU»

Abstract

Mirror movements (MM) are involuntary movements on one side of the body which mimic voluntary movements of the corresponding side. The MM can be observed in normal individuals, in congenital disorders and in diseases of the central nervous system. The Woods and Teuber scale is widely used for the evaluation of the MM. The pathogenetic mechanism of the MM is not the same in all the diseases; it reflects dysfunction of a network that comprises the primary motor cortex, the supplementary motor area, the dorsal premotor cortex, basal ganglia, and communication between the respective centers, mainly through the corpus callosum. Three genes, involved in the development of the motor system of the brain, have been implicated in the rare familiar disorder of isolated congenital MM with autosomal inheritance. MM may occur in other congenital disorders together with additional symptomatology. Furthermore MM can be found in neurodegenerative diseases of the CNS, in cerebrovascular disease, in cranio-vertebral anomalies, in epilepsy and in cerebral palsy. MM is a sign that should be looked for in the neurological examination and further research concerning their pathogenesis will provide useful information for the mechanism of bimanual movements.

Key words: Mirror movements, movements disorders, pyramidal tract

Εισαγωγή

Ο όρος κατοπτρικές κινήσεις (ΚΚ) αναφέρεται σε ακούσιες κινήσεις στη μία πλευρά του σώματος οι οποίες μιμούνται τις εκούσιες κινήσεις (στο ίδιο ή μικρότερο εύρος) της αντίστοιχης πλευράς¹. Οι κινήσεις αυτές μπορεί να παρατηρηθούν σε όλα τα άκρα, αλλά συνήθως εμφανίζονται στα άνω άκρα και ιδιαίτερα στα δάκτυλα των χεριών.

Ο Erlenmeyer² ανέφερε πρώτη φορά τον όρο των ΚΚ το 1879. Ο Cohen³ το 1991 έδωσε τον ορισμό των ΚΚ σαν «ακούσια συγκινησία αντίστοιχη με την εκούσια κίνηση της αντίθετης πλευράς». Το 1993 ο Rasmaussen⁴ παρατήρησε ότι ΚΚ εμφανίζονται sporadικά σε διάφορες παθήσεις, αλλά και οικογενώς είτε με αυτοσωματική επικρατική είτε με υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Οι κινήσεις αυτές μπορεί να παρατηρηθούν φυσιολογικά σε παιδιά αλλά συνήθως υποχωρούν τελείως πριν από την ηλικία των 7 ετών¹. Η αιτία της παρουσίας των κατοπτρικών κινήσεων μέχρι την ηλικία των δέκα ετών θεωρείται ότι είναι η ανωριμότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)¹. Ήπιες ΚΚ (ενίοτε παρατηρούμενες μόνο στο ΗΜΓ) μπορεί να εμφανισθούν σε φυσιολογικά άτομα, οπότε και αυξάνουν με την κόπωση και την έντονη κινητική προσπάθεια⁵. Ωστόσο όταν οι ΚΚ παραμένουν κατά την ενηλικίωση θεωρούνται παθολογικές⁵.

Αξιολόγηση και παθοφυσιολογία των ΚΚ

Οι κατοπτρικές κινήσεις συνήθως είναι ελαφρές και περνούν απαρατήρητες. Σε μερικά άτομα όμως μπορεί να παρεμβληθούν στον συντονισμό των κινήσεων από τα δύο χέρια προκαλώντας δυσκολία στην απαιτούμενη επιδέξια κίνηση κάθε χεριού ξεχωριστά. Πολλές καθημερινές δραστηριότητες στις οποίες χρησιμοποιούμε ταυτόχρονα και τα δυο χέρια, όπως το να χρησιμοποιούμε το πιρούνι και το μαχαίρι, το να δένουμε κάτι, το να κουμπώνουμε, να πληκτρολογούμε στο κινητό, αλλά και πιο επιδέξιες δραστηριότητες, όπως το παίξιμο μουσικών οργάνων, το κέντημα που απαιτούν τον ανεξάρτητο έλεγχο των δύο χεριών, παρεμποδίζονται από την παρουσία κατοπτρικών κινήσεων.

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα αξιολόγησης των ΚΚ είναι η κλίμακα των Woods και Teuber⁶. Ο εξεταζόμενος καλείται να αντιτάξει κάθε δάκτυλο με τον αντίχειρα, αρχίζοντας από το δείκτη προς το μικρότερο δάκτυλο και αντίθετα, όσο πιο γρήγορα και ακριβέστερα γίνεται για δέκα φορές, με το αντίθετο αντιβράχιο σε ημιπρηνή θέση και με χαλαρά το χέρι και τα δάκτυλα. Οι ακούσιες κινήσεις βαθμολογούνται ως εξής: 0 = χωρίς ΚΚ, 1 = δυσδιάκριτες αλλά επαναλαμβανόμενες κινήσεις, 2 = είτε μικρού εύρους πρόσκαιρες κινήσεις, είτε μεγαλύτερου εύρους σύντομες επαναλαμβανόμενες κινήσεις, 3 = μεγάλου εύρους παρατεταμένες επαναλαμβανόμενες κινήσεις, 4 = ισοδύναμη κίνηση με την εκούσια κίνηση. Οι Espay

και συν⁷ χρησιμοποίησαν μία άλλη κλίμακα για την αξιολόγηση των κατοπτρικών κινήσεων παρκινσονικών ασθενών. Στην κλίμακα αυτή αξιολογείται το εύρος, η κατανομή και το ποσοστό που εμφανίζονται οι ΚΚ στο λιγότερο προσβεβλημένο άκρο. Η ένταση των ορατών κατοπτρικών κινήσεων μπορεί να εκτιμηθεί επίσης στη διάρκεια τριών δραστηριοτήτων⁸ με το ένα χέρι ενώ το άλλο χέρι βρίσκεται χαλαρό στο τραπέζι: 1. το άνοιγμα και το κλείσιμο της γροθιάς, 2. η αντίθεση του μεγάλου δακτύλου με τα υπόλοιπα δάκτυλα, 3. ελαφρό διαδοχικό κτύπημα των δακτύλων στο τραπέζι. Οι εξεταζόμενοι βιντεοσκοποούνται και ο αριθμός των κατοπτρικών κινήσεων στο αντίθετο χέρι από αυτό που κινείται βαθμολογείται για κάθε δοκιμασία χρησιμοποιώντας την κλίμακα των Woods και Teuber⁶. Η πιθανή συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0-12. Οι Nelles και συν⁹ χρησιμοποίησαν ένα ψηφιακό δυναμόμετρο συνδεδεμένο με υπολογιστή για να αξιολογήσουν ποσοτικά τις ΚΚ σε ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ταυτόχρονα γινόταν αξιολόγηση του βαθμού της κινητικής έκπτωσης του άνω άκρου με βάση την κλίμακα της Fugl-Meyer.

Το να εκτελούμε ετερόπλευρες κινήσεις απαιτεί επικοινωνία μεταξύ φλοιϊκών και υποφλοιωδών περιοχών που συνδέουν τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, κυρίως μέσω του μεσολοβίου, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της εντολής για εκούσια κίνηση από τον πρωτογενή κινητικό φλοιό προς το αντίθετο χέρι¹⁰. Τροποποίηση της αναστολής μέσω του μεσολοβίου μεταξύ των ημισφαιρίων είναι απαραίτητη για την καταστολή των κατοπτρικών κινήσεων. Το δίκτυο των φλοιϊκών και υποφλοιωδών περιοχών που είναι απαραίτητες για την εκτέλεση ετερόπλευρων κινήσεων καλείται μη κατοπτρικό δίκτυο και περιλαμβάνει τη συμπληρωματική κινητική περιοχή, το ραχιαίο προκινητικό φλοιό, το σύστοιχο πρωτογενή κινητικό φλοιό και τα βασικά γάγγλια. Αποδιοργάνωση σε οποιοδήποτε σημείο σε αυτό το δίκτυο μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση ΚΚ¹⁰. Η κύρια υπόθεση για την εξήγηση των κατοπτρικών κινήσεων προτείνει ότι οι κινητικές οδηγίες από τον κύριο κινητικό φλοιό του ενός ημισφαιρίου στέλνονται και στα δυο χέρια, μέσω του φυσιολογικού χιαστού πυραμιδικού δεματίου και ενός παθολογικού αχίαστου πυραμιδικού δεματίου¹¹⁻¹³. Αυτή η υπόθεση επιβεβαιώνεται από νευροφυσιολογικό έλεγχο που δείχνει ότι ετερόπλευρος μαγνητικός διακρανιακός ερεθισμός του κύριου κινητικού φλοιού προκαλεί αμφοτερόπλευρα προκλητά κινητικά δυναμικά αντί για αντίστοιχο μόνο προκλητό κινητικό δυναμικό σε ασθενείς με συγγενή κατοπτρική κινητική διαταραχή (ΣΚΚΔ). Και άλλοι μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στη δημιουργία κατοπτρικών κινήσεων. Κινητικές εντολές στα δυο χέρια μπορεί να προέρχονται από τους δυο κινητικούς φλοιούς μέσω των χιαστών πυραμιδικών δεματίων, οι οποίες ευοδώνονται από διαταραχή στη διημισφαιρική αναστολή που γίνεται κυρίως μέσω του μεσολοβίου¹⁴⁻¹⁷, ή από

Εικόνα 1. Κατοπτρικές κινήσεις σε εξεταζόμενο με ΣΚΚΔ

ελαττωματικό προγραμματισμό των κινήσεων από τις συμπληρωματικές κινητικές περιοχές^{18,19}.

Κληρονομικότητα και κατοπτρικές κινήσεις

Συγγενείς μεμονωμένες κατοπτρικές κινήσεις

Έχουν παρατηρηθεί οικογένειες που όλα τα μέλη παρουσιάζουν κατοπτρικές κινήσεις οι οποίες επιμένουν και στην ενηλικίωση (εικόνα 1). Οι συγγενείς μεμονωμένες κατοπτρικές κινήσεις είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που μεταδίδεται με τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο κληρονομησης και στην οποία η μόνη κλινική εκδήλωση είναι οι κατοπτρικές κινήσεις οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται με πόνο στα άνω άκρα κατά την διάρκεια παρατεταμένης δραστηριότητας τους²⁰. Τρία γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί: το DCC, το RAD51 και το DNAL4. Το DCC^{20,21} (Deleted in Colorectal Cancer) κωδικοποιεί τον υποδοχέα για τη νετρίνη-1 και έχει ρόλο στην πορεία του φλοιονωτιαίου δεματίου. Το RAD51^{20,22} που διαδραματίζει ένα ρόλο στην επισκευή του DNA και ίσως συμμετέχει στην ανάπτυξη του κινητικού συστήματος, ρυθμίζοντας την ανάπτυξη των φλοιονωτιαίων αξόνων στο δίχασμο των πυραμίδων. Το τρίτο γονίδιο είναι το DNAL4 (dynein axonemal light chain 4), που θεωρήθηκε υπεύθυνο για την εμφάνιση ΚΚ σε οικογένεια από το Πακιστάν. Το γονίδιο αυτό είναι απαραίτητο για τη δράση της νετρίνης-1 που συμβάλλει στην ανάπτυξη των αξόνων και στη δημιουργία οδών είτε στο μεσολόβιο είτε στο δίκτυο που συμμετέχει στις ετερόπλευρες κινήσεις των άκρων²³.

Κατοπτρικές κινήσεις σε συγγενή σύνδρομο

Κατοπτρικές κινήσεις αναφέρονται σε διάφορα συγγενή σύνδρομα, όπως στο σύνδρομο Klippel-Feil^{24,25}, στο σύνδρομο Kallmann²⁶, στο σύνδρομο Joubert²⁷, στο σύνδρομο Moebius²⁸, στο σύνδρομο Seckel²⁹, στο σύνδρομο Wildevanck³⁰, σε αγενεσία του μεσολοβίου³¹ και σε ημιπληγική εγκεφαλική παράλυση³².

Οι κατοπτρικές κινήσεις στο σύνδρομο Kallmann είναι σχεδόν πάντα συνδεδεμένες με μεταλλάξεις

στο KAL1 γονίδιο, που αντιστοιχεί στο 8% των περιπτώσεων του συνδρόμου. Η επίπτωση της ΣΚΚΔ στο KAL1 Χ-συνδεδεμένο σύνδρομο Kallmann είναι 75%. Το KAL1 γονίδιο κωδικοποιεί την ανοσοίνη-1, μια πρωτεΐνη με ιδιότητες τροφικές, που συμβάλλουν στην καθοδήγηση των νευρώνων^{33,34}. Στο σύνδρομο Klippel-Feil οι κατοπτρικές κινήσεις που παρατηρούνται στο 21.7% των ασθενών σχετίζονται με αυχενοπρομηκική νευρόσχιση²⁴. Σε 3 ασθενείς με σύνδρομο Moebius περιγράφηκαν κατοπτρικές κινήσεις²⁸. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει νεκροψία στελέχους νεογνού με σύνδρομο Moebius όπου διαπιστώθηκαν δυσπλαστικές πυραμιδικές οδοί και έλλειψη δίχασμου των πυραμίδων²⁸. Σε ένα αγόρι 8 ετών με σύνδρομο Seckel και ΚΚ παρατηρήθηκε στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου αγενεσία του μεσολοβίου και κήλη των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας²⁹. Στην ασθενή με σύνδρομο Wildevanck και ΚΚ η μαγνητική τομογραφία ανέδειξε νευρόσχιση με ραχιαία σχισμή μήκους 5 εκ. στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης³⁰. Στον διακρανικό μαγνητικό ερεθισμό του κινητικού φλοιού στην περιοχή που αντιστοιχεί στο άνω άκρο παρατηρήθηκαν αμφοτερόπλευρες ταυτόχρονες ηλεκτρομυογραφικές απαντήσεις, ανεξάρτητα από το ημισφαίριο που ερεθιζόταν, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη σύστοιχης φλοιονωτιαίας οδού³⁰. Σε ασθενείς με συγγενή ημιπληγική παράλυση και ΚΚ ο νευροφυσιολογικός έλεγχος έδειξε οι φλοιονωτιαίοι άξονες είχαν διακλαδωθεί ανώμαλα και προέβληαν αμφοτερόπλευρα στους σύστοιχους κινητικούς νευρώνες και στις δυο πλευρές της σπονδυλικής στήλης³⁵.

Κατοπτρικές κινήσεις σε νευρολογικές παθήσεις

Κατοπτρικές κινήσεις έχουν περιγραφεί σε εκφυλιστικές παθήσεις του ΝΣ (στη νόσο του Πάρκινσον⁵, στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση³⁶, στη νόσο του Huntington⁵, στη φλοιοβασική εκφύλιση⁵), σε δυσπλασίες της ανώτερης μοίρας της αυχενικής σπονδυλικής στήλης^{37,38}, σε επιληψίες^{37,39,40}, σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια^{9,37} και σε ψυχιατρικές παθήσεις^{37,41,42}.

Διαταραχές κινητικότητας και ΚΚ Νόσος του Πάρκινσον

Η εμφάνιση ΚΚ στην νόσο είναι συχνή αν και δεν είχε δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε αυτό το κλινικό εύρημα. Στις διάφορες μελέτες η συχνότητα εμφάνισης των ΚΚ ποικίλει από 29% μέχρι 95.7%^{43,44}. Παρατηρούνται κυρίως στα άνω άκρα και λιγότερο στα κάτω, είναι σχεδόν αποκλειστικά ετερόπλευρα και εμφανίζονται στο λιγότερο προσβεβλημένο άκρο κατά την διάρκεια εκουσίων κινήσεων του πιο προσβεβλημένου άκρου^{5,7,43}. Εμφανίζονται πρώιμα στη νόσο στο αρχικό και μέσο στάδιο και ελαττώνονται ή εξαφανίζονται με την επιδείνωση της νόσου στα προχωρημένα στάδια^{5,7,43,44}. Για τον λόγο αυτό οι ΚΚ θεωρούνται στοιχείο της ασύμμετρης νόσου όταν η συνολική κινητική διαταραχή είναι ακόμα ήπια. Οι ΚΚ αξιολογήθηκαν είτε με την κλίμακα των Woods και Teuber²⁶ είτε με κλίμακα που εκτίμησε το εύρος, την κατανομή και το ποσοστό των ΚΚ στο λιγότερο προσβεβλημένο άκρο⁷. Στους παρκινσονικούς ασθενείς στοιχεία από τον νευροφυσιολογικό έλεγχο με διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό υποστηρίζουν ότι η αιτία των ΚΚ είναι η ανώμαλη ενεργοποίηση του αντίθετου των ΚΚ ημισφαιρίου. Σε διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό του κύριου κινητικού φλοιού παράγεται φυσιολογικό προκλητό κινητικό δυναμικό στους μύς του αντίθετου χεριού, ενώ δεν παράγεται καμία αντίδραση στο σύστοιχο χέρι^{5,45,46}. Αυτό αποκλείει την ύπαρξη ενός αχίαστου φλοιονωτιαίου δεματίου που να εξηγεί το μηχανισμό των ΚΚ, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με ΣΚΚΔ^{5,45,46}. Νευροαπεικονιστική μελέτη με λειτουργική μαγνητική τομογραφία προτείνει ότι σε παρκινσονικούς ασθενείς οι ΚΚ οφείλονται αφ' ενός μεν σε διαταραχή απενεργοποίησης των ανασταλτικών μηχανισμών (πληγιοραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό, προ-συμπληρωματική κινητική περιοχή) και από αφ' ετέρου σε υπερβολική ενεργοποίηση προκινητικών περιοχών (κυρίως της νήσου του Reil)⁴⁷. Οι ΚΚ φαίνεται να σχετίζονται με την θεραπεία με λεβοντόπα. Είναι πιο έντονες στους ασθενείς με την μεγαλύτερη απόληψη στο φάρμακο και σε αυτούς με την μεγαλύτερη βελτίωση της UPDRS φάση «on»^{5,44}. Επιπρόσθετα σε μία μελέτη παρατηρήθηκαν διαφορές στο εύρος, στην κατανομή και στο ποσοστό εμφάνισης των ΚΚ στα άνω και κάτω άκρα σε ορισμένες κινητικές δοκιμασίες όταν χορηγούνταν η λεβοντόπα⁴⁴.

Φλοιοβασική εκφύλιση

Οι ΚΚ παρατηρούνται και σε ασθενείς με φλοιοβασική εκφύλιση και μπορεί να συνυπάρχουν με άλλες κινητικές διαταραχές, όπως το alien hand phenomenon⁵. Σε αντίθεση με τη νόσο του Πάρκινσον οι ΚΚ στη φλοιοβασική εκφύλιση παρατηρούνται κυρίως στο πιο προσβεβλημένο άκρο. Δεν έχει διαπιστωθεί πλήρως ο παθοφυσιολογικός υπεύθυνος μηχανισμός, αλλά λήπτυνση του μεσολοβίου και επακόλουθη

διαμεσολόβια αναστολή μπορεί να είναι ο υπεύθυνος μηχανισμός^{48,49}.

Άλλες διαταραχές κινητικότητας

Υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΚΚ σε ασθενείς με ιδιοπαθή τρόμο⁵⁰. Σε μία μελέτη 32.7% των ασθενών με ιδιοπαθή τρόμο εμφάνισαν ΚΚ. Δεν υπήρχε σχέση μεταξύ ασυμμετρίας του τρόμου και της έντασης των ΚΚ καθώς και της ασυμμετρίας του τρόμου και της πηλαγώσης των ΚΚ⁵⁰. Η παθοφυσιολογία δεν είναι εξακριβωμένη, αλλά μια υπόθεση είναι ότι τα φλοιϊκά δίκτυα που προκαλούν την κίνηση σε ένα άκρο είναι διαταραγμένα στον ιδιοπαθή τρόμο, μηχανισμός που θα μπορούσε να είναι προδιαθεσικός παράγοντας για τις ΚΚ⁵¹. ΚΚ έχουν παρατηρηθεί και στη νόσο του Huntington^{5,52}, όπου σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό που εμφανίζει ΚΚ, φαίνεται να ελαττώνονται όταν αυξάνει η δύναμη της εκούσιας κίνησης^{53,54}. Δεν έχουν γίνει μελέτες για το μηχανισμό εμφάνισης των ΚΚ στη νόσο αυτή.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

ΚΚ έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁵⁵⁻⁵⁸. Οι ασθενείς με ΚΚ στο παρետικό χέρι έχουν καλύτερη μυϊκή ισχύ συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν ΚΚ⁵⁵. Σε μία μελέτη αναφέρεται μείωση των ΚΚ στο υγιές άκρο καθώς βελτιώνεται η κίνηση στο παρետικό άκρο με την πάροδο του χρόνου⁵⁶. Επιπρόσθετα σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ΚΚ η μελέτη με fMRI έδειξε αμφοτερόπλευρη ενεργοποίηση του αισθητικο-κινητικού φλοιού η οποία αυξάνονταν με την βαρύτητα των ΚΚ⁵⁷. Σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει περιγραφεί η εμφάνιση ΚΚ στο παρետικό χέρι, οι οποίες αποδόθηκαν σε ενεργοποίηση σύστοιχης κινητικής οδού από το μη προσβεβλημένο ημισφαίριο^{58,59}.

Κρανιο-σπονδυλικές ανωμαλίες

ΚΚ έχουν αναφερθεί και σε δυσπλασία Arnold-Chiari στην οποία μπορεί να υπάρχει πίεση της γέφυρας και του προμήκη³⁷. Οι ΚΚ που παρατηρούνται σε αυτή τη δυσμορφία αποδίδονται σε διαταραχή στο διχασμό των πυραμίδων στο στέλεχος και στους νωτιαίους νευρώνες. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι ΚΚ είναι αποτέλεσμα της απώλειας της αναστολής του κατώτερου κινητικού νευρώνα από τη χιαστή πυραμιδική οδό⁶⁰. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικός έλεγχος που έγινε σε ασθενή με ΚΚ και αυχενική μηνιγγομυελοκήλη υποστηρίζει την επαναδιοργάνωση του χιασμού της πυραμιδικής οδού⁶¹.

Επιληψία – Εγκεφαλική παράλυση

Ασθενείς με συμπτωματική επιληψία λόγω εγκεφα-

λικής ημιατροφίας, μερικής αγενεσίας του μεσολοβίου και σχιζογκεφαλίας^{37,40}, όπως επίσης ασθενείς μετά από επέμβαση για αντιμετώπιση επιληψίας λόγω πολυμυκρογυρίας παρουσίασαν ΚΚ³⁹.

Στους ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση ΚΚ μπορεί να εμφανισθούν στο παρεπικό και στο υγιές άκρο. Η εξήγηση για το φαινόμενο αυτό βρίσκεται σε ένα ιδιαίτερο τύπο φλοιονωτιαίας επαναδιοργάνωσης, κατά την οποία το υγιές ημισφαίριο διατηρεί τη σύστοιχη φλοιονωτιαία οδό, η οποία φυσιολογικά μπορεί να είναι ενεργή στην παιδική ηλικία.

Συμπέρασμα

Οι ΚΚ αποτελούν ένα ενδιαφέρον νευρολογικό σημείο το οποίο είναι παραγνωρισμένο και η κλινική του σημασία λόγω της περιορισμένης έρευνας δεν έχει εκτιμηθεί ακόμα. Εκτός από τις κληρονομικές μορφές οι ΚΚ συνδυάζονται με διάφορες νευρολογικές παθήσεις. Η επισταμένη μελέτη των ΚΚ με νεότερες νευροφυσιολογικές και απεικονιστικές τεχνικές θα μας δώσει πληροφορίες για την δομική αναδιοργάνωση του ΚΝΣ (νευροπλαστικότητα), την κατανόηση του αμφίχειρου κινητικού ελέγχου και την ανάπτυξη νέων μεθόδων θεραπείας.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Bonnet C, Roubertie A, Doummar D, Bahi-Buisson N, Cochen de Cock V, et al. Developmental and benign movement disorders in childhood. *Mov Disord* 2010;25:1317-1334.
- Herzog A, Durwen. H Mirror Movement. In: Joseph A, Young R eds.. *Movement disorders in Neurology and Neuropsychiatry*, Second ed. Blackwell Science, Inc ;1999: 656-63.
- Cohen LG, Meer J, Tarkka I, Bierner S, Leiderman DB, Dubinsky RM et al. Congenital mirror movements. Abnormal organisation of motor pathways in two patients. *Brain* 1991; 114: 381-403.
- Rasmaussen P. Persistent mirror movement. A clinical study of 17 children, adolescents and young adults. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 699-707.
- Cox B, Cincotta M, Espay A. Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2012;2:pii:tre-02-59-398-1.
- Woods BT, Teuber HL. Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology* 1978;28:1152-1157.
- Espay A, Li J-Y, Johnston L, Chen R, Lang A. Mirror movements in parkinsonism: evaluation of a new clinical sign. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1355-1459.
- Kuhtz-Buschbeck JP, Sundholm LK, Eliasson AC, Forssberg H. Quantitative assessment of mirror movements in children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Nov;42(11):728-36.
- Nelles G, Cramer S, Schaechter J, Kaplan J, Finklesstein S. Quantitative assessment of mirror movements after stroke. *Stroke* 1998;29:1182-1187.
- Beaulé V, Tremblay S, Theoret H. Interhemispheric control of unilateral movement. *Neural Plast* 2012:627816.
- Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol* 1999;45:583-94.
- Carson RG. Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49:641-62.
- Cincotta M, Ziemann U. Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements. *Clin Neurophysiol*. 2008 ;119:744-6.
- Mayer M, Botzel K, Paulus W, Plendl H, Prockl D, Danek A. Movement related cortical potentials in persistent mirror movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:350-8.
- Leinsinger GL, Heiss DT, Jassoy AG, Pfluger T, Hahn K, Danek A. Persistent mirror movements: functional MR imaging of the hand motor cortex. *Radiology* 1997;203:545-52.
- Cincotta M, Borgheresi A, Boffi P, Vigliano P, Ragazzoni A, Zaccara G. Bilateral motor cortex output with intended unimanual contraction in congenital mirror movements. *Neurology* 2002;58:1290-3.
- Papadopoulou M, Chairopoulos K, Anagnostou E, Kokotis P, Zambelis T, Karandreas N. Concurrent bilateral projection and activation of motor cortices in a patient with congenital mirror movements: a TMS study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:824-8.
- Cohen LG, Bandinelli S, Topka HR, Fuhr P, Roth BJ, Hallett M. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl)* 1991;43:36-50.
- Carson RG. Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49:641-62.
- Meneret A, Depienne C, Riant F, Trouillard O, Bouteiller D, Cincotta M et al. Congenital mirror movements: mutational analysis of RAD51 and DCC in 26 cases. *Neurology* 2014;82:1999-2002.
- Srouf M, Riviere JB, Pham JM, Dubé MP, Girard S, Morin S, et al. Mutations in DCC cause congenital mirror movements. *Science* 2010;328:592.
- Depienne C, Bouteiller D, Meneret A, Billot S, Groppa S, Klebe S, et al. RAD51 haploinsufficiency causes congenital mirror movements in humans. *Am J Hum Genet* 2012;90:301-307.
- Ahmed I, Mittal K, Sheikh TI, Vasli N, Rafiq, MA, Mikhailov A, et al. Identification of a homozygous splice site mutation in the dynein axone-

- mal light chain 4 gene on 22q13.1 in a large consanguineous family from Pakistan with congenital mirror movement disorder. *Hum Genet.* 2014;133:1419-29.
24. Royal SA, Tubbs RS, D'Antonio MG, Rauzzino MJ, Oakes WJ. Investigations into the association between cervicomedullary neuroschisis and mirror movements in patients with Klippel-Feil syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:724-709.
 25. Farmer SF, Ingram DA, Stephens JA. Mirror movements studied in a patient with Klippel-Feil syndrome. *J Physiol* 1990;428:467-484.
 26. Mayston MJ, Harrison LM, Quinton R, Stephens JA, Krams M, Bouloux PM. Mirror movements in X-linked Kallmann's syndrome. I. A neurophysiological study. *Brain* 1997 (Pt 7):1199-1216.
 27. Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, Tully LD, Hill RS, Al-Nouri D. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in *AH11* in Joubert syndrome. *Nat Genet.* 2004;36:1008-13.
 28. Webb BD, Frempong T, Naidich TP, Gaspar H, Jabs EW, Rucker JC. Mirror movements identified in patients with moebius syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:256.
 29. Thapa R, Mukherjee K. Seckel syndrome with asymptomatic tonsillar herniation and congenital mirror movements. *J Child Neurol.* 2010;25:231-3.
 30. Högen T, Chan WM, Riedel E, Brüning R, Chang HH, Engle EC, et al. Wildervanck's syndrome and mirror movements: a congenital disorder of axon migration? *J Neurol.* 2012;259:761-3.
 31. Lepage JF, Beaulé V, Srour M, Rouleau G, Pascual-Leone A, Lassonde M, et al. Neurophysiological investigation of congenital mirror movements in a patient with agenesis of the corpus callosum. *Brain Stimul.*2012;5:137-40.
 32. Norton JA, Aiko K, Thompson K, Wilman A, Stein RB. Persistent mirror movements for over sixty years: The underlying mechanisms in a cerebral palsy patient. *Clin Neurophysiol* 2008;119: 80-87.
 33. Gianola S, de Castro F, Rossi F. Anosmin-1 stimulates outgrowth and branching of developing Purkinje axons. *Neuroscience* 2009;158:570-584.
 34. Soussi-Yanicostas N, de Castro F, Julliard AK, Perfettini I, Chedotal A, Petit C. Anosmin-1, defective in the X-linked form of Kallmann syndrome, promotes axonal branch formation from olfactory bulb output neurons. *Cell* 2002; 109:217-228.
 35. Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 1993;116:1223-1247.
 36. Krampfl K, Mohammadi B, Komissarow L, Dengler R, Bufler J. Mirror movements and ipsilateral motor evoked potentials in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:154-163.
 37. Bhattacharya A, Lahiri A. Mirror movement in clinical practice. *JACM* 2002; 3(2): 177-81.
 38. Birch BD, McCormick PC. High cervical spinal cord malformation and neurenteric cyst associated with congenital mirror movements: Case report. *Neurosurgery* 1996; 38 (4): 813-6.
 39. Ramachandran Nair R, Otsubo H, Rutka J, Donner EJ. Mirror movements following cortical resection of polymicrogyria in a child with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 135-138.
 40. Verma R, Dixit PK, Lalla R, Singh R. Mirror movements in progressive hemifacial atrophy. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18:246-248.
 41. Thienermann M, Koran LM. Do soft signs predict treatment outcome in obsessive – compulsive disorder ? *J Neuropsychiatry-Clin-Neurosci* 1995; 7 (2): 218-22.
 42. Caramelli P, de-Lima-MA, Stip-E, Bacheschi LA. Neurological examination in obsessive-compulsive disorder. *Sao Paulo Med J*1996; 114: 1255-8.
 43. Ottaviani D, Tiple D, Suppa A, Colosimo C, Fabbrini G, Cincotta M et al. Mirror movements in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:253-258.
 44. Chatterjee P, Banerjee R, Choudhury S, Mondal B, Umme Kulsum M, et al. Mirror movements in Parkinson's disease: an under-appreciated clinical sign. *J Neurol Sci* 2016;366:171-176.
 45. Espay AJ, Morgante F, Gunraj C, Chen R, Lang AE. Mirror movements in Parkinson's disease: Effect of dopaminergic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1194-1195.
 46. Cincotta M, Borgheresi A, Balestrieri F, Giovannelli F, Ragazzoni A, Vanni P, et al. Mechanisms underlying mirror movements in Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord* 2006;21:1019-1025.
 47. Poisson A, Ballanger B, Metereau E, Redouté J, Ibarolla D, Comte JC, et al. A functional magnetic resonance imaging study of pathophysiological changes responsible for mirror movements in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013 Jun 25;8(6).
 48. Wolters A, Classen J, Kunesch E, Grossmann A, Benecke R. Measurements of transcallosally mediated cortical inhibition for differentiating parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004;12:518-528.
 49. Pal PK, Gunraj CA, Li JY, Lang AE, Chen R. Reduced intracortical and interhemispheric inhibitions in corticobasal syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:304-312.
 50. Louis E, Rios E, Henchcliffe C. Mirror movements in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2009;24:2211-2217.
 51. Raethjen J, Govindan RB, Muthuraman M, Deus-

- chl G. Cortical involvement in the generation of essential tremor. *J Neurophysiol* 2007;97:3219-3228.
52. Hashimoto T, Shindo M, Yanagisawa N. Enhanced associated movements in the contralateral limbs elicited by brisk voluntary contraction in choreic disorders. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1612-1617.
 53. Baliz Y, Armatas C, Farrow M, Hoy KE, Fitzgerald PB, Bradshaw JL, et al. The influence of attention and age on the occurrence of mirror movements. *J Int Neuropsychol Soc* 2005.
 54. Aranyi Z, Rosler KM. Effort-induced mirror movements. A study of transcallosal inhibition in humans. *Exp Brain Res* 2002;145:76-82.
 55. Nelles G, Cramers SC, Schaechter JD, Kaplan JD, Finklestein SP. Quantitative assessment of mirror movements after stroke. *Stroke* 1998; 29 (6): 1182-7.
 56. Ohtsuka H, Matsuzawa D, Ishii D, Shimizu E. Longitudinal follow-up of mirror movements after stroke. *Case Rep Neurol Med* 2015;2015:354134.
 57. Kim YH, Jang SH, Chang Y, Byun V, Son S, Ahn S. Bilateral primary sensori-motor activation of post-stroke mirror movements: an fMRI study. *Neuroreport* 2003;14:1329-32.
 58. Caronni A, Sciumé L, Ferpozzi V, Blasi V, Castellano A, Falini A, et al. Mirror Movements After Stroke Suggest Facilitation From Nonprimary Motor Cortex: A Case Presentation. *PM R*. 2016 May;8(5):479-83.
 59. Etoh S, Noma T, Matsumoto S, Kamishita T, Shimodozono M, Ogata A, et al. Stroke patient with mirror movement of the affected hand due to an ipsilateral motor pathway confirmed by transcranial magnetic stimulation: a case report. *Int J Neurosci*. 2010 Mar;120(3):231-5.
 60. Green JB. An Electromyographic study of mirror movements. *Neurology* 1967; 17: 91-4.
 61. Odabasi Z, Gokcil Z, Kutukcu Y, Vural O, Yardim M. Mirror movements associated with cervical meningocele. Case report. *Minim-Invasive-Neurosurg* 1998; 41 (2): 99-100.
 62. Adler C, Berweck S, Lidzba K, Becher T, Staudt M. Mirror movements in unilateral spastic cerebral palsy: Specific negative impact on bimanual activities of daily living. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):504-9.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πιτετζής Α. Δ.¹, Γιαβροπούλου Π. Μ.², Σπηλιώτη Γ. Μ.¹

¹ Α' Νευρολογική κλινική, ΑΧΕΠΑ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Α' Παθολογική κλινική, ΑΧΕΠΑ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η επιληψία είναι ένα από τα συχνότερα νευρολογικά νοσήματα και έχει συσχετιστεί με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο λόγω των τραυματισμών που οφείλονται κυρίως στις γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις. Από την άλλη πλευρά και η αντιεπιληπτική αγωγή φαίνεται, ωστόσο, να έχει αρνητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, σύμφωνα με ολοένα αυξανόμενο αριθμό μελετών, με αποτέλεσμα την μείωση της οστικής πυκνότητας και την αύξηση του καταγματικού κινδύνου. Όσον αφορά τα συμβατικά αντιεπιληπτικά φάρμακα, έχουν προταθεί αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης στον οστικό μεταβολισμό. Για τα νεότερα αντιεπιληπτικά όμως ο αριθμός των μελετών είναι περιορισμένος, καθώς πολλά από αυτά μέχρι πρόσφατα δεν είχαν ένδειξη για μονοθεραπεία. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η ανάδειξη των νεότερων στοιχείων από in vivo και in vitro μελέτες που αφορούν την επίδραση των νεότερων αντιεπιληπτικών στον οστικό μεταβολισμό.

Λέξεις ευρητηρίου: Νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα, οστικός μεταβολισμός, καταγματικός κίνδυνος, οστεοπόρωση

NEWER ANTIEPILEPTIC DRUGS AND BONE METABOLISM – A LITERATURE REVIEW

Pitetzis A. D.¹, Yavropoulou P. M.², Spilioti G. M.¹

¹ 1st Neurologic Department, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, AUTH

² 1st Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, AUTH

Abstract

Epilepsy, one of the most common neurological diseases, has been associated with increased bone fracture risk due to injuries and falls, which are caused by seizures. Antiepileptic treatment has also been reported to have a negative effect on bone metabolism, resulting in reduced bone density and increased bone fracture risk. Conventional antiepileptic drugs increase bone loss through several pathophysiological mechanisms, such as increased catabolism of vitamin D and direct negative effects on bone. For newer antiepileptics, however, the number of studies is limited, due to the fact that many of these drugs have been recently approved for monotherapy. In this review we highlight the most recent evidence from in vivo and in vitro studies of the effect of newer antiepileptics drugs on bone.

Key words: Newer antiepileptic drugs, bone metabolism, bone fracture risk, osteoporosis

1. Εισαγωγή

Η επιληψία είναι ένα από τα συχνότερα νευρολογικά νοσήματα, καθώς σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας 50 εκατομμύρια ασθενείς πάσχουν από αυτήν και κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 2.4 εκατομμύρια νέα περιστατικά. Οι ασθενείς αυτοί έχουν

αυξημένο καταγματικό κίνδυνο λόγω των πτώσεων και τραυματισμών που σχετίζονται κυρίως με τις γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις [1]. Ωστόσο, εκτός από τις επιληπτικές κρίσεις και η ίδια η αντιεπιληπτική αγωγή φέρεται να έχει αρνητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Οι πρώτες αναφορές στη βιβλιογραφία

σχετικά με αυτό το θέμα έχουν γίνει πριν από τέσσερις δεκαετίες [2, 3]. Επίσης, πρόσφατες μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα σχετίζονται με μείωση της οστικής πυκνότητας [4] και αύξηση του καταγματικού κινδύνου [5, 6]. Η δοσολογία, η διάρκεια της θεραπείας και η συγχορήηση συνδυασμών αντιεπιληπτικών φαρμάκων αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για τη μείωση της οστικής πυκνότητας [1].

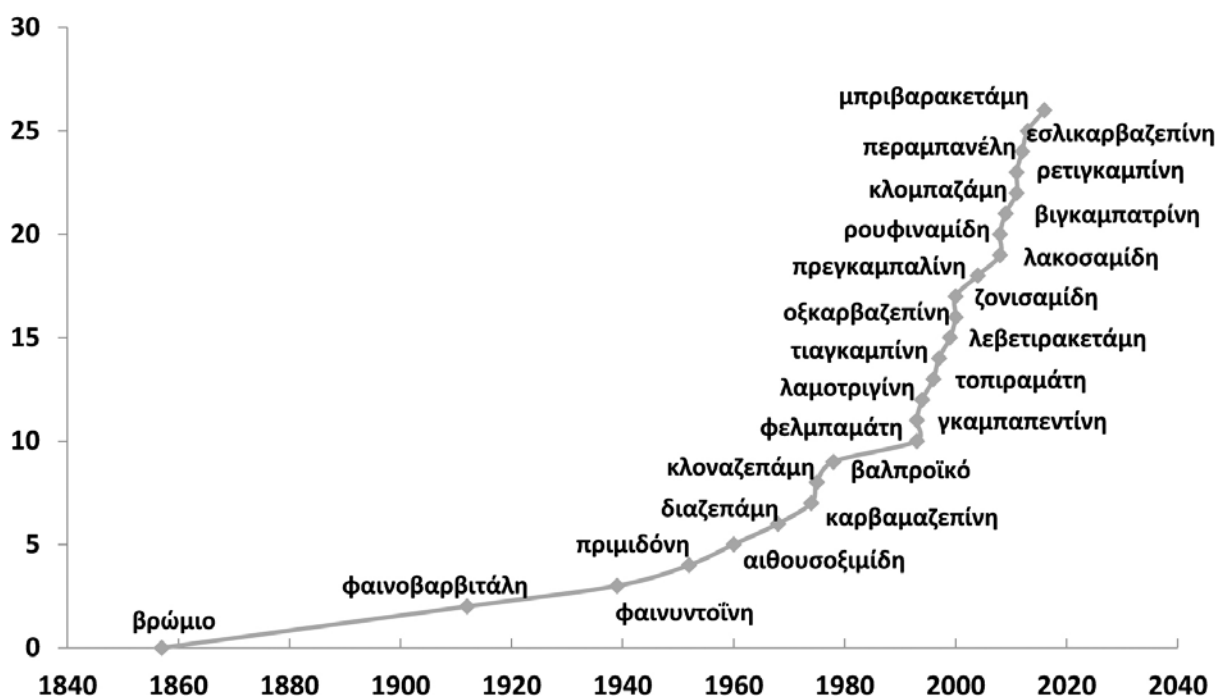
Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που ανακαλύφθηκαν μέχρι το 1990 ονομάζονται συμβατικά ή πρώτης γενιάς. Σε αυτά ανήκουν η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η πριμιδόνη, η αιθουσοξιμίδη, η διαζεπάμη, η καρβαμαζεπίνη, η κλοναζεπάμη και το βαλπροϊκό οξύ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συμβατικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων και ιδιαιτέρως αυτών που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα (φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, καρβαμαζεπίνη) οδήγησαν από το 1993 και μετά στην εισαγωγή νέων αντιεπιληπτικών – δεύτερης γενιάς, με καλύτερο φαρμακολογικό προφίλ. Αυτά είναι η φελμπαμάτη, η γκαμπαπεντίνη, η τοπιραμάτη, η λαμοτριγίνη, η λεβετιρακετάμη, η οξκαρβαζεπίνη, η ζονισαμίδη και η πρεγκαμπαλίνη. Παρά την διεύρυνση των θεραπευτικών επιλογών, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν είναι δυνατός ο ικανοποιητικός έλεγχος των κρίσεων. Η ανθεκτικότητα στα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γενιάς οδήγησε στην ανάπτυξη αντιεπιληπτικών τρίτης γενιάς. Σε αυτά ανήκουν η τιαγκαμπίνη, η λακοσαμίδη, η ρουφιναμίδη, η βιγκαμπατρίνη, η κλομπαζάμη, η ρετιγκαμπίνη, η περαμπανέλη, η εσλικαρβαζεπίνη και η μπριβαρακετάμη.

τάμη [7, 8]. Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζονται με χρονολογική σειρά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί από τα μέσα του 19^{ου} αιώνα μέχρι σήμερα (Διάγραμμα 1).

Έχουν γίνει εκτεταμένες μελέτες που αφορούν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς επίδρασης των συμβατικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον οστικό μεταβολισμό οι οποίοι είναι πιθανώς πολυπαραγοντικοί και περιλαμβάνουν την επαγωγή του κυτοχρώματος P450, τον καταβολισμό της βιταμίνης D3 σε ανενεργούς μεταβολίτες, το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, την αύξηση της οστικής εναλλαγής, καθώς και την αυξημένη απώλεια ασβεστίου και φωσφόρου από τα ούρα με τελικό αποτέλεσμα την οστική απώλεια [9, 10]. Ο καταγματικός κίνδυνος είναι υψηλότερος για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη [10]. Το βαλπροϊκό οξύ έχει συσχετιστεί με αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών [11] καθώς και με επαγωγή του καταβολισμού της βιταμίνης D3 [12, 13], με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του καταγματικού κινδύνου σε ασθενείς με χρόνια λήψη [14].

Όσον αφορά τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ο αριθμός των μελετών είναι περιορισμένος καθώς πολλά από αυτά μέχρι πρόσφατα δεν είχαν ένδειξη για μονοθεραπεία. Επίσης, τα συμπεράσματα τους δεν είναι ομόφωνα όσον αφορά την επίδρασή τους στην οστική πυκνότητα, τον οστικό μεταβολισμό και τον κίνδυνο κατάγματος [5, 15]. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η ανάδειξη των νεότερων στοιχεί-

Διάγραμμα 1. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μέχρι σήμερα



ων από in vivo και in vitro μελέτες που αφορούν την επίδραση των νεότερων αντιεπιληπτικών στον οστικό μεταβολισμό.

2. Μέθοδος

Ως μηχανή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε το PubMed. Δεν τέθηκε περιορισμός χρονολογίας στην αναζήτηση. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: «epilepsy», «bone metabolism», «newer antiepileptics», «osteoporosis», «bone fracture», «osteoblasts», «osteoclasts», «osteocytes», «levetiracetam», «oxcarbazepine», «lamotrigine», «topiramate», «lacosamide», «zonisamide», «gabapentin», «vigabatrin». Συνολικά αξιοποιήθηκαν 102 άρθρα που εμπίπτουν στο συγκεκριμένο θέμα. Για την συνοπτική περιγραφή του οστικού μεταβολισμού χρησιμοποιήθηκαν 6 άρθρα. Στην συνέχεια αναφέρονται οι μελέτες που έχουν γίνει για την επίδραση των νεότερων αντιεπιληπτικών αφού προηγούνται στοιχεία της φαρμακολογίας τους. Όσον αφορά την επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, για την ληβετιρακετάμη αναλύονται 6 μελέτες, για την οξκαρβαζεπίνη 10 μελέτες, για την λαμοτριγίνη 8 μελέτες, για την τοπιραμάτη 6 μελέτες, για την ζονισαμίδη 1 μελέτη, για την γκαμπαπεντίνη 3 μελέτες, για την βιγκαμπατρίνη 2 μελέτες και για την λακοσαμίδη 1 μελέτη.

3. Οστικός μεταβολισμός

Ο ανθρώπινος σκελετός αποτελείται από το φλοιώδες και το δοκιδώδες οστόν και βρίσκεται σε μια συνεχή δυναμική διαδικασία ανασχηματισμού, η οποία ονομάζεται οστική ανακατασκευή. Η διαδικασία αυτή είναι το αποτέλεσμα της συνεργασίας των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών υπό την επίβλεψη των οστεοκυττάρων, που ενορχηστρώνουν την οστική ανανέωση ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες του οστίτη ιστού.

Οι οστεοκλάστες, τα κύτταρα που επιτελούν την οστική απορρόφηση, είναι μεγάλα πολυπύρνα κύτταρα που προέρχονται από τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα της μονοκυτταρικής σειράς. Η διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε ενεργούς οστεοκλάστες ρυθμίζεται θετικά από παράγοντες όπως ο συνδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) και ο αυξητικός παράγοντας των μακροφάγων (M-CSF, macrophage colony-stimulating factor) και αρνητικά από την οστεοπροτεγερίνη (OPG) [16]. Οι ώριμοι οστεοκλάστες φέρουν μια πτυχωτή μεμβράνη, η οποία αφού έρθει σε επαφή με τον οστίτη ιστό σχηματίζει την ζώνη συγκόλλησης. Εκεί συντελείται η οστική απορρόφηση με την βοήθεια λιποσωματικών ενζύμων, όπως η όξινη φωσφατάση (TRAP, Tartrate-resistant acid phosphatase) και η καθεψίνη K [17]. Οι οστεοκλάστες απορροφούν οστόν μέσω της οξινολύσης και πρωτεόλυσης της οστικής θεμελίου

ουσίας και των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη [18]. Κατά την διάρκεια της απορρόφησης, σήματα που εκκρίνονται από τους οστεοκλάστες, τα οστεοκύτταρα ή την ίδια την θεμέλια ουσία που απορροφάται, προσελκύουν τους οστεοβλάστες, επάγοντας την σύζευξη της οστικής απορρόφησης με την οστική παραγωγή.

Οι οστεοβλάστες είναι τελικής διαφοροποίησης οστεοπαραγωγικά κύτταρα του οστίτη ιστού που προέρχονται από τα πολυδύναμα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η διαφοροποίηση των τελευταίων σε οστεοβλάστες ρυθμίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο Runx2 (Runt-related transcription factor 2) και ο Osterix (μεταγραφικός παράγοντας Sp7) [19]. Οι οστεοβλάστες, αφού ολοκληρώσουν την παραγωγή και επιμετάλλωση νέου οστίτη ιστού, μπορούν να καταλήξουν σε 1) απόπτωση, 2) μετατροπή σε επενδυματικά κύτταρα ή 3) περαιτέρω διαφοροποίηση και μετασχηματισμό σε οστεοκύτταρα που παγιδεύονται στο εσωτερικό της θεμελίου ουσίας..

Τα οστεοκύτταρα βρίσκονται θαμμένα μέσα στο βοθριοσωληνώδες οστικό δίκτυο, που καλύπτει όλη την έκταση του οστίτη ιστού. Εντός των βοθρίων βρίσκονται τα κυτταρικά τους σώματα, από τα οποία εκφύονται μακρές και λεπτές κυτταροπλασματικές προσεκβολές. Αυτές οι προσεκβολές συνδέουν τα οστεοκύτταρα με γειτονικά οστεοκύτταρα, οστεοβλάστες, επενδυματικά κύτταρα στην οστική επιφάνεια και κυτταρικά στοιχεία του μυελού των οστών. Τα οστεοκύτταρα έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από τους οστεοβλάστες και οστεοκλάστες, ενώ η κύρια λειτουργία τους είναι η αντίληψη των μηχανικών ερεθισμάτων του εξωτερικού περιβάλλοντος, η επεξεργασία τους και η μετατροπή τους σε βιοχημικά σήματα [20].

Η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται από γενετικούς και ορμονικούς παράγοντες. Στους πρώτους περιλαμβάνονται το γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D, το γονίδιο του κολληγόνου τύπου ΙΑ1, το γονίδιο του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF-β, Transforming growth factor beta) και το γονίδιο του υποδοχέα των οιστρογόνων. Στους ορμονικούς παράγοντες ανήκουν η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη, η βιταμίνη D και τα οιστρογόνα [18]. Κατά την διάρκεια της οστικής εναλλαγής συντίθενται πολλές πρωτεΐνες και απελευθερώνονται στοιχεία αποδόμησης του κολληγόνου στην κυκλοφορία, που μπορούν να προσδιοριστούν στον ορό του αίματος. Στους δείκτες οστικής παραγωγής, που συνδέονται με την οστεοβλαστική δραστηριότητα, ανήκουν η αλκαλική φωσφατάση (ALP), η οστεοκαλσίνη (OC), το αμινοτελικό και καρβοξυτελικό προπεπτιδίο του προκολληγόνου τύπου Ι (PINP και PICP αντίστοιχα). Οι δείκτες οστικής απορρόφησης σχετίζονται με την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Σε αυτούς ανήκουν το ασβέστιο ούρων, η ανθεκτική στο άλας του τρυγικού οξέος όξινη φωσφατάση (TRAP), η πυριδινολίνη (PYD) και η δεοξυπυριδινολίνη ούρων, τα διασταυρούμενα τελιοπεπτιδία ούρων του κολληγόνου τύπου Ι (ICTP),

το καρβοξυτελικό και αμινοτελικό διασταυρούμενο τελοπεπτιδίο του κολληλαγόνου τύπου I (CTX και NTX αντίστοιχα) [21].

4. Νεότερα αντιεπιληπτικά και οστικούς μεταβολισμός

4.1. Λεβετιρακετάμνη

4.1.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η λεβετιρακετάμνη- $C_8H_{14}N_2O_2$ (LEV), το α-αιθυλ ανάλογο της πιρακετάμνης, ανακαλύφθηκε κατά την προσπάθεια εύρεσης αποτελεσματικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε ποντίκια με αντανakλυστική επιληψία σε ακουστικά ερεθίσματα [22]. Η LEV μεταβολίζεται κυρίως μέσω της υδρόλυσης των εστερασών τύπου B στο ήπαρ και το αίμα και αποβάλλεται με τα ούρα. Δεν επάγει τα ηπατικά ένζυμα και οι μεταβολίτες της είναι ανενεργοί [23, 24]. Είναι γενικά ασφαλείς φάρμακο με συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες την υπνηλία, ζάλη, λοιμώξεις, και ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κατάθλιψη και ευερεθιστότητα. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να γίνεται τροποποίηση της δοσολογίας, καθώς η κάθαρση της λεβετιρακετάμνης είναι ανάλογη με την κάθαρση της κρεατινίνης [25]. Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί δράσης για την αντιεπιληπτική δράση της LEV μεταξύ των οποίων η καταστολή της διευκολυνόμενης ροής ιόντων από τους υποδοχείς GABA και γλυκίνης, η τροποποίηση της λειτουργίας της πρωτεΐνης των συναπτικών κυστιδίων SV2A (Synaptic vesicle glycoprotein 2A), που σχετίζεται με την εξωκυττάρωση των νευροδιαβιβαστών και η αναστολή των τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου τύπου-N [26-29]. Ένας άλλος μηχανισμός, που ενδεχομένως σχετίζεται με την αντιεπιληπτική δράση της LEV, είναι η τροποποίηση των υποδοχέων AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) [30]. Έχει ένδειξη ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών κρίσεων με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση και ως συμπληρωματική θεραπεία των μυοκλονιών και των τονικοκλονικών κρίσεων στην ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία [31]. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μελέτες που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητά της ως μονοθεραπεία στην ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία και κυρίως στην νεανική μυοκλονική επιληψία [32].

4.1.2. Επίδραση της Λεβετιρακετάμνης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Σύμφωνα με τους Nissen-Meyer και συν., η LEV δεν μειώνει την οστική μάζα και την οστική πυκνότητα σε θηλυκά ποντίκια. Σε χαμηλές δόσεις όμως η LEV συσχετίστηκε με μειωμένη εμβιομηχανική ισχύ στον αυχένα του μηριαίου και σημαντικά μειωμένα επίπεδα της οστεοκαλσίνης ορού, ενώ δεν επηρέασε

τα επίπεδα του CTX και του ασβεστίου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε χαμηλές δόσεις η LEV επηρέασε τον οστικό σχηματισμό ενώ σε υψηλές δόσεις δεν είχε καμία επίδραση [33]. Αντίθετα, οι Fekete και συν. μελέτησαν την επίδραση της LEV σε ποντίκια με ορχιδεκτομή, και κατέληξαν ότι προκαλεί σημαντική απώλεια της οστικής πυκνότητας (BMD, bone mineral density) και της οστικής περιεκτικότητας σε ανόργανα άλατα (BMC, bone mineral content) στην περιοχή των μηριαίων, μείωση της οστεοπροτεγερίνης και αύξηση του CTX-I, χωρίς επίδραση στα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά του οστίτη ιστού [34].

β) Κλινικές μελέτες

Σε μία μελέτη με παιδιά που ελάμβαναν αντιεπιληπτική θεραπεία για τουλάχιστον 2 χρόνια με το ίδιο φάρμακο (βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, ή λεβετιρακετάμνη) δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό και την οστική πυκνότητα [35]. Παρομοίως, οι Κοο και συν. μελετώντας την επίδραση της LEV σε ενήλικες για ένα χρόνο έδειξαν ότι δεν προκαλεί στατιστικά σημαντικές αλλαγές στους οστικούς δείκτες, τον μεταβολισμό του ασβεστίου και την οστική πυκνότητα. Παρατήρησαν μικρή αύξηση του T-score στην οσφύ που δεν μπορούσε να εξηγηθεί από τους αμετάβλητους οστικούς δείκτες [36]. Επίσης, σύμφωνα με τους Aksoy και συν. η LEV δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα του ολικού ασβεστίου και της 25-υδροξυβιταμίνης D (25(OH)D) στον ορό, παρά μόνο μικρή μείωση του ιονισμένου ασβεστίου η οποία ήταν δόσοεξαρτώμενη [37]. Αντίθετα, οι Hakami και συν. έδειξαν ότι η LEV προκαλεί μείωση της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, τον πήχη και τον αυχένα του μηριαίου. Επίσης, μείωσε τα επίπεδα του βCTX, που υποδεικνύει μειωμένη οστική απορρόφηση. Σημείωσαν, όμως ότι οι ασθενείς υπό μονοθεραπεία με LEV, ελάμβαναν πριν την μελέτη άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο (καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, ή φαινυτοΐνη) που δεν ρύθμιζε επαρκώς τις κρίσεις. Συνεπώς δεν μπορούσαν να αποκλείσουν ότι η οστική απώλεια οφειλόταν στην επίδραση της προηγούμενης θεραπείας στον οστικό μεταβολισμό [38].

4.2. Οξκαρβαζεπίνη

4.2.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η οξκαρβαζεπίνη- $C_{15}H_{12}N_2O_2$ (OXC) είναι ένα κετομόλογο παράγωγο της καρβαμαζεπίνης [39]. Χορηγούμενη από το στόμα, μεταβολίζεται γρήγορα στο ήπαρ και σχηματίζεται το μονοδροξυ-παράγωγο της-MHD, που είναι υδατοδιαλυτό και ενεργός μεταβολίτης της. Κατά τον σχηματισμό του MHD προκύπτουν δύο ισομερή (S+) και (R-) με αναλογία 80 και 20% αντίστοιχα με παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες. Επίσης κατά τον μεταβολισμό της OXC σχηματίζεται

και το διυδροξυ παράγωγο της (DHD). Οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται μέσω των ούρων [39, 40]. Επάγει την λειτουργία των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP3A5 [41], ενώ αναστέλλει το CYP2C19 [42]. Συχνές παρενέργειες είναι η ζάλη, η διπλωπία, η αταξία, ο έμετος και η υπονατριαιμία [43]. Η αντιεπιληπτική της δράσης σχετίζεται με την αναστολή των διαύλων νατρίου [44]. Χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση [45].

4.2.2. Επίδρασης της οξκαρβαζεπίνης στον οστικό μεταβολισμό

α) Κλινικές μελέτες σε παιδιά

Σε μια κλινική μελέτη σε παιδιά που ελάμβαναν οξκαρβαζεπίνη για τουλάχιστον ένα έτος, βρέθηκε ότι δεν επηρεάστηκε η ανάπτυξη του σκελετού καθώς και τα επίπεδα του οσλικού και ιονισμένου ασβεστίου στον ορό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, στην ίδια έρευνα μελετήθηκε *in vitro* η επίδραση της οξκαρβαζεπίνης σε χονδροκύτταρα ποντικών και παρατηρήθηκε ότι ο ρυθμός του πολλαπλασιασμού τους δεν μεταβλήθηκε [46]. Οι Chien-Ming και συν., ωστόσο, που μελέτησαν την επίδραση της OXC στον ρυθμό της ανάπτυξης των παιδιών, κατέληξαν σε αντίθετα συμπεράσματα. Μετά από θεραπεία ενός έτους έδειξαν ότι η OXC μείωσε τα επίπεδα του δείκτη οστικής απορρόφησης TRAP και αύξησε τον δείκτη οστικής σχηματισμού bALP (bone alkaline phosphatase). Επίσης, παρατηρήθηκε μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και σημαντική θετική συσχέτιση του ρυθμού ανάπτυξης με την δραστηριότητα του TRAP [47].

Οι Babayigit και συν. έδειξαν ότι σε παιδιά υπό μονοθεραπεία με OXC για τουλάχιστον ένα έτος αυξήθηκαν τα επίπεδα της bALP χωρίς να μεταβληθούν τα επίπεδα της 25(OH)D, της παραθορμόνης (PTH), του ασβεστίου και του φωσφόρου. Επίσης, παρατήρησαν μείωση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης [48]. Οι Cansu και συν. μελέτησαν την επίδραση της OXC στον οστικό μεταβολισμό παιδιών με φυσιολογική οστική πυκνότητα πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από 18 μήνες. Κατέληξαν ότι παρόλο που η OXC προκάλεσε μείωση της 25(OH)D και αύξηση της οστεοκαλσίνης, η οστική πυκνότητα δεν επηρεάστηκε [49].

β) Κλινικές μελέτες σε ενήλικες

Ερευνώντας τις πρώιμες αλληλαγές του οστικού μεταβολισμού υπό μονοθεραπεία OXC, οι Bauer και συν. παρατήρησαν αύξηση της OPG, της οστεοκαλσίνης και του ασβεστίου δύο βδομάδες μετά την έναρξη της χορήγησής της. Κατά τη διάρκεια θεραπείας 3 μηνών σημειώθηκε επίσης σημαντική αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης [50]. Μετά από θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, οι Aksoy και συν. έδειξαν ότι

η μονοθεραπεία OXC μείωσε τα επίπεδα του οσλικού και του ιονισμένου ασβεστίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά παρέμειναν σε φυσιολογικά επίπεδα. Επιπρόσθετα, μείωσε τα επίπεδα της 25(OH)D [37]. Οι Mintzer και συν., μελετώντας ασθενείς που λάμβαναν OXC για τουλάχιστον 2 μήνες, παρατήρησαν σημαντική μείωση στα επίπεδα της 25(OH)D, καθώς και αυξητική τάση στα επίπεδα της PTH, της bALP και της OC που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι μεταβολές στους δείκτες του οστικού μεταβολισμού ήταν παρόμοιες με αυτές της καρβαμαζεπίνης [51]. Οι Babacan και συν. παρατήρησαν στατιστικά σημαντική αύξηση της παραθορμόνης με συνυπό αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και του φωσφόρου. Τα επίπεδα της 25 OH)D ήταν φυσιολογικά και αυτό αποδόθηκε στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που ενδεχομένως προκαλεί η OXC. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της καλσιτονίνης που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη οστική εναλλαγή και αύξηση της οστικής επαναρρόφησης [52].

Οι Cetinkaya και συν. έδειξαν ότι η θεραπεία με OXC για ένα έτος δεν επηρέασε τον οστικό μεταβολισμό (Ca, P, ALP, 1,25-διυδροξυβιταμίνη D) και την οστική πυκνότητα [53]. Μπορεί να μην σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές κατά την διάρκεια του έτους, που διεξήχθη η μελέτη, αλλά οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν ήδη OXC πριν την έναρξη της έρευνας και εξ αρχής είχαν αυξημένη ALP και μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D3 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε μια νεότερη μελέτη των Koo και συν. σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει παλιότερα αντιεπιληπτικά, η θεραπεία με OXC για τουλάχιστον 6 μήνες προκάλεσε μείωση του ασβεστίου και της bALP στον ορό [54].

4.3. Λαμοτριγίνη

4.3.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η λαμοτριγίνη-C₉H₇Cl₂N₅ (LTG) είναι μια συνθετική φαινολοτριαζίνη [55]. Απορροφάται γρήγορα μετά από στοματική χορήγηση και μεταβολίζεται μέσω της γλυκουρονίδωσης. Στα ούρα ανιχνεύονται κυρίως το N-2 και N-5 γλυκουρονίδιο της [56]. Η LTG δρα κυρίως στους προσυναπτικούς τασσο-εξαρτώμενους διαύλους νατρίου, σταθεροποιώντας τις μεμβράνες των νευρικών κυττάρων. Επίσης, μπλοκάρει τους L-,N- και P- διαύλους ασβεστίου [57]. Άλλοι μηχανισμοί που ενδεχομένως σχετίζονται με την αντιεπιληπτική δράση της LTG είναι η μείωση της έκκρισης του γλουταμικού και η αύξηση της έκκρισης του GABA [58]. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση [59]. Επίσης, αλληλεπιδρά με το βαλπροϊκό οξύ, καθώς όταν αυτό προστεθεί σε θεραπεία με LTG μειώνει την κάθαρσή της, με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της [60]. Σε μία μελέτη των Anderson και συν. παρατηρήθηκε ότι, μετά από προσθήκη LTG σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ, μειώνονται τα

επίπεδα του βαλπροϊκού πιθανώς λόγω της επαγωγής της UDP-γλυκουρονιδίωσης [61]. Η LTG έχει ένδειξη στην θεραπεία των εστιακών κρίσεων με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση, των γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών, των αφαιρέσεων και του συνδρόμου Lennox-Gastaut [62-65]. Τέλος έχει ένδειξη ως θεραπεία συντήρησης της διπολικής διαταραχής [66].

4.3.2. Επίδρασης της λαμοτριγίνης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Οι Lee και συν. μελετώντας την επίδραση της LTG σε χονδροκύτταρα ποντικών συμπέραναν ότι δεν επιδρά στον πολλαπλασιασμό τους [46].

Έχουν γίνει δύο μελέτες από τους Simko και συν. για την επίδραση της LTG στον οστικό μεταβολισμό [67, 68]. Η πρώτη έγινε σε ποντίκια που είχαν υποστεί ορχιδεκτόμη και παρατηρήθηκε ότι όσα ήταν υπό αγωγή με LTG είχαν χαμηλότερο βάρος, μειωμένη οστική πυκνότητα και μειωμένη οστική αντοχή [68]. Στη δεύτερη μελέτη, σε φυσιολογικά αρσενικά ποντίκια τα ευρήματα ήταν αντίθετα και δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην οστική πυκνότητα, στην οστική αντοχή και τον οστικό μεταβολισμό παρά μόνο μια στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της σκληροστίνης (SCL), η οποία παράγεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει την δραστηριότητα των οστεοβλαστών, μέσω της αναστολής του ενδοκυττάριου σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt, το οποίο σχετίζεται με ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Τα επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού bALP, CTX, PINP, RANKL, OPG δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή. Απέδωσαν τα ευρήματα της πρώτης μελέτης στην έλλειψη των ορμονών του φύλου και στο ότι η LTG επάγει την ουριδινο-γλυκουρονική τρανσφεράση (UGT) που εμπλέκεται στον μεταβολισμό ενδογενών ουσιών, όπως των στεροειδών, των θυρεοειδικών ορμονών και των λιποδιαλυτών βιταμινών [67].

β) Κλινικές μελέτες

Οι Lee και συν. στο κλινικό-δεύτερο σκέλος της προαναφερθείσας έρευνας, μελέτησαν το πως επιδρά η LTG σε παιδιά στα οποία χορηγείται για τουλάχιστον ένα έτος και συμπέραναν ότι δεν επηρέασε τα επίπεδα του ασβεστίου και τη σωματική τους ανάπτυξη [46].

Οι Pack και συν. μελέτησαν, μεταξύ άλλων αντιεπιληπτικών, την επίδραση της LTG στο οστικό μεταβολισμό προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και κατέληξαν στο ότι η LTG πιθανώς δεν επιδρά στην οστική εναλλαγή και την οστική πυκνότητα μετά από θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες [69] και μάλιστα δεν έχει μακροπρόθεσμη επίδραση στο σκελετό μετά από ένα χρόνο μονοθεραπείας [70]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα των Seth και συν., καθώς η LTG δεν είχε επίδραση στην οστική πυκνότητα 13 παιδιών

υπό μονοθεραπεία LTG για τουλάχιστον 6 μήνες τα οποία δεν είχαν λάβει άλλη αντιεπιληπτική αγωγή στο παρελθόν [71].

Οι Kim και συν. μελετώντας την επίδραση της μονοθεραπείας με LTG στην οστική πυκνότητα ενήλικων ασθενών, που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, έδειξαν ότι η LTG δεν μείωσε την οστική πυκνότητα και τα επίπεδα της βιταμίνης 25(OH)D μετά από 6 μήνες αλλά αύξησε την οστεοκαλσίνη και σχεδόν διπλασίασε τα επίπεδα της PTH, σε αντιδιαστολή με τα ευρήματα της μελέτης των Pack και συν. [70]. Τα επίπεδα του ανόργανου φωσφόρου, του ιονισμένου και του ολικού ασβεστίου, της αλκαλικής φωσφατάσης και της δεοξυπυριδινολίνης στα ούρα παρέμειναν αμετάβλητα [72].

Οι Guo και συν. ανέλυσαν την επίδραση της LTG και του βαλπροϊκού οξέως (VPA) ή του συνδυασμού τους στην οστική μάζα και τη σκελετική ανάπτυξη παιδιών για τουλάχιστον δύο χρόνια. Τα παραπάνω φάρμακα ως μονοθεραπεία, καθώς και η συγχορήγηση τους συσχετίστηκαν με μειωμένη ολική οστική πυκνότητα, μικρότερο ανάστημα και μειωμένο οστικό σχηματισμό, λόγω της μειωμένης οστεοκαλσίνης. Τα ευρήματα αυτά ήταν πιο έκδηλα στα παιδιά με μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Οι παραπάνω μεταβολές, ωστόσο, αποδόθηκαν περισσότερο στη έλλειψη άσκησης και στην σοβαρότητα των κρίσεων παρά σε άμεση δράση των φαρμάκων στον οστικό μεταβολισμό [73].

4.4. Τοπιραμάνη

4.4.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η τοπιραμάνη- $C_{12}H_{21}NO_8S$ (TPM) είναι παράγωγο του μονοσακχαρίτη d-φρουκτόζης [74]. Απορροφάται γρήγορα μετά από στοματική χορήγηση και το 85% αποβάλλεται με τα ούρα χωρίς να υποστεί κάποια μεταβολική διεργασία και το υπόλοιπο 15% υπόκειται σε υδρόλυση, υδροξυλίωση και γλυκουρονιδίωση. Η TPM αναστέλλει μερικώς το ισοένζυμο CYP2C19 [75]. Θεωρείται πως η αντιεπιληπτική της δράση οφείλεται στο ότι ενισχύει την δραστηριότητα των GABA υποδοχέων, αναστέλλει τους υποδοχείς γλουταμικού τύπου AMPA και τους τασηο-εξαρτώμενους υποδοχείς ασβεστίου τύπου-L και νατρίου. Επιπρόσθετα, είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης [76, 77]. Συχνές παρενέργειες είναι η απώλεια βάρους, οι παραισθησίες και οι γνωστικές διαταραχές, όπως οι διαταραχές μνήμης και λόγου. Επίσης, σπάνια μπορεί να προκαλέσει νεφρολιθίαση. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς άνω των 6 ετών ως μονοθεραπεία στις πρωτοπαθώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις και στις εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Επίσης, έχει ένδειξη ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς άνω των 2 ετών με σύνδρομο Lennox Gastaut, εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση και πρωτοπαθώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Τέλος, χορηγείται ως προφυλακτική θεραπεία των ημικρανιών [77].

4.4.2. Επίδραση της Τοπιραμάτης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Οι Simko και συν. μελέτησαν, παράλληλα με την LTG, την επίδραση της TPM σε ποντίκια που είχαν υποστεί ορχιδεκτόμη και κατέληξαν ότι μειώνει το συνολικό βάρος, την οστική πυκνότητα, την οστική μάζα και την οστική αντοχή. Δεν διεξήχθη μελέτη για την επίδραση της TPM στον οστικό μεταβολισμό φυσιολογικών ποντικών, όπως έγινε για την LTG [68]. Σε μια άλλη μελέτη σε έμβρυα ποντικών 20 ημερών, οι Fadel και συν. ανέλυσαν την επίδραση της TPM, μετά από χορήγηση δύο θεραπευτικών δόσεων στις μητέρες, στην οστεοποίηση των πλευρών και των σπονδύλων. Κατέληξαν στον συμπέρασμα ότι η TPM καθυστέρησε την ανάπτυξη των εμβρύων, αφού παρατήρησαν ατελή οστεοποίηση στα σώματα των σπονδύλων και των πλευρικών τόξων, με συνοδό μείωση του βάρους των εμβρύων [78].

Οι Lee και συν. παρατήρησαν ότι η TPM, όπως η OXC και η LTG, δεν επέδρασε στον ποληλαπλάσιασμό των χονδροκυττάρων των ποντικών. Επίσης, στο κλινικό-δεύτερο σκέλος της ίδιας μελέτης, συμπέραναν ότι η TPM δεν επηρέασε τα επίπεδα του ιονισμένου και του ολικού ασβεστίου στο αίμα, καθώς και το ανάστημα των παιδιών [46].

β) Κλινικές μελέτες

Οι Heo και συν. συμπέραναν έπειτα από έρευνα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ότι η μονοθεραπεία με TPM για τουλάχιστον 1 έτος δεν επηρέασε την οστική πυκνότητα και τα επίπεδα των 25(OH)D και 1,25 διυδροξυβιταμίνης D3. Αντίθετα, μείωσε τα επίπεδα του ασβεστίου, της παραθορμόνης και των διπτανθρακικών ενώ αύξησε τα επίπεδα της bALP και της OC. Η TPM αύξησε τον ρυθμό οστικής εναλλαγής και προκάλεσε συνοδό μεταβολική οξέωση και υπασβεστιαμία, που σχετίζονται με την μείωση της παραθορμόνης, ενώ δεν επέδρασε στον μεταβολισμό της βιταμίνης D και την οστική πυκνότητα.

Η επίδραση της TPM στους υποδοχείς ασβεστίου, που βρίσκονται στους παραθυροειδείς αδένες, σχετίζεται με αναστολή της φωσφορυλίωσής τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης της παραθορμόνης από τα παραθυροειδικά κύτταρα. Επίσης, η υπασβεστιαμία θα μπορούσε να αποδοθεί ως ένα βαθμό στο ότι η TPM είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και παρεμβαίνει στην οστική απορρόφηση, που επάγεται από την PTH. Επιπρόσθετα, η προκαλούμενη μεταβολική οξείδωση μπορεί να επιτείνει την προκαλούμενη υπασβεστιαμία από τα ελαττωμένα επίπεδα της PTH [79].

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, οι Vestergaard και συν. παρατήρησαν ότι η TPM δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση των οστικών καταγμάτων. Το δείγμα τους όμως ήταν μικρό με αποτέλεσμα την

μικρή στατιστική ισχύ του αποτελέσματος [80].

Τέλος, σε μια μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε ότι η TPM, ενδεχομένως σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος κατά 40% [5]. Οι ερευνητές επισήμαναν ότι το δείγμα των ασθενών σε θεραπεία τοπιραμάτης ήταν μικρό ώστε να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα.

4.5. Ζονισαμίδη

4.5.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η Ζονισαμίδη- $C_8H_8N_2O_3S$ (ZNM) είναι ένα σουλφοναμιδικό παράγωγο με ποληλαπλούς μηχανισμούς δράσης. Η αντιεπιληπτική της δραστηριότητα σχετίζεται με τον αποκλεισμό της επαναλαμβανόμενης πυροδότησης των τασσο-εξαρτώμενων διαύλων νατρίου και των τασσο-εξαρτώμενων τύπου T διαύλων ασβεστίου. Υπόκειται σε ακετυλίωση από το ισσένζυμο CYP3A4 και σχηματίζεται η N-ακετυλ ζονισαμίδη, η οποία στη συνέχεια ανάγεται και παράγεται ο φαινολικός δακτύλιος, SMAP (2-sulfamoylacetyl phenol). Δεν αυτοεπάγει τον μεταβολισμό της και δεν επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα [81]. Αναφερόμενες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ζάλη, η κεφαλαλγία, η υπνηλία, η μειωμένη όρεξη, η απώλεια βάρους. Επίσης, σχετίζεται με γνωστικές διαταραχές και συγκεκριμένα με διαταραχές της εργαζόμενης μνήμης [82], καθώς και με ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συμπεριφορικές διαταραχές, ψύχωση και κατάθλιψη [83, 84]. Χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε ενήλικες με πρωτοεμφανιζόμενη εστιακή επιληψία και ως συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες και παιδιά άνω των 6 ετών με εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση [85].

4.5.2. Επίδραση της Ζονισαμίδης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Ο αριθμός των μελετών που έχουν γίνει είναι περιορισμένος και αφορά μόνο την επίδρασή της στο οστικό μεταβολισμό αρσενικών ποντικών. Οι Takahashi και συν. συμπέραναν ότι μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία, καθώς μείωσε την οστική πυκνότητα στην διάφυση και κυρίως στην μετάφυση των οστών. Επίσης, δεν επηρέασε τα επίπεδα του ασβεστίου και της οστεοκαλσίνης στον ορό. Όταν όμως χορηγήθηκε ZNM με αλφακαλσιδόλη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην οστική πυκνότητα με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η OC ήταν αυξημένη σε σχέση με τα ποντίκια που έπαιρναν μόνο ζονισαμίδη. Συμπέραναν ότι η συγχορήγηση αλφακαλσιδόλης μπορεί να αναστρέψει την οστική απώλεια που προκαλεί η ζονισαμίδη [86].

4.6. Γκαμπαπεντίνη

4.6.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η γκαμπαπεντίνη- $C_9H_{17}NO_2$ (GBP) σχετίζεται δομικά

με το GABA, αλλά δεν προσδέεται στους υποδοχείς αυτού στο κεντρικό νευρικό σύστημα [87]. Παρεμβαίνει στην λειτουργία των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου που έχουν την υπομονάδα α2δ [88], και μειώνει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη [87]. Δεν μεταβολίζεται και δεν αλληλεπιδρά με τα ηπατικά ένζυμα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπνηλία, η ζάλη, η αταξία, η κόπωση και η σεξουαλική δυσλειτουργία. Χρησιμοποιείται για την θεραπεία των εστιακών κρίσεων με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση και του νευροπαθητικού πόνου [87].

4.6.2. Επίδρασης της Γκαμπαπεντίνης στον οστικό μεταβολισμό

α) Κλινικές μελέτες

Οι Andress και συν. μελέτησαν την επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, μεταξύ άλλων και της GBP, στην οστική πυκνότητα σε 81 άρρενες 25-54 ετών και κατέληξαν ότι προκαλεί οστική απώλεια στο ισχίο. Οι 12 από αυτούς ήταν υπό θεραπεία με γκαμπαπεντίνης, αλλά σε συνδυασμό και με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα [89].

Επίσης, οι Jette και συν. παρατήρησαν ότι η GBP αύξησε τον κίνδυνο αυτόματου κατάγματος στις πηλοκαρπικές αρθρώσεις, στα ισχία και τους σπονδύλους σε ασθενείς άνω των 50 ετών [90].

Οι Ensrud και συν. ερεύνουν την συσχέτιση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων με τον ρυθμό οστικής απώλειας σε ασθενείς άνω των 65 ετών, μετρώντας την οστική πυκνότητα δύο φορές με χρονική διαφορά 4.6 έτη. Συμπεράναν ότι η GBP σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό οστική απώλειας στο ισχίο [91].

4.7. Βιγκαπατρίνη

4.7.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η βιγκαπατρίνη-C₆H₁₁NO₂ (VGB) είναι μη αναστρέψιμος αναστολέας της GABA-τρανσαμινάσης και ανταγωνίζεται την αποδόμηση του GABA στις συνάψεις. Αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα χωρίς να έχει υποστεί μεταβολισμό. Δεν επηρεάζει τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 [92]. Η VGB χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία στους βρεφικούς σπασμούς και ως συμπληρωματική θεραπεία των φαρμακοανθεκτικών εστιακών κρίσεων με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση σε ασθενείς που το αναμενόμενο όφελος θα είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο μη αναστρέψιμης απώλειας των οπτικών πεδίων [93].

4.7.2. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Σε μια μελέτη σε αρσενικά ποντίκια ηλικίας 4 βδομάδων, η VGB προκάλεσε, μετά από χορήγηση 28 ημερών, μείωση του βάρους, μείωση της οστικής ανάπτυξης και μείωση της οστικής πυκνότητας. Επίσης,

επηρεάσε αρνητικά τα ιστομορφομετρικά χαρακτηριστικά του σπογγώδους οστού. Παρατήρησαν ότι δεν επηρεάσε την οστική απορρόφηση και την οστική επιμετάλλωση. Επισήμαναν όμως, ότι μπορεί να έχει λιγότερο σημαντική δράση στο σκελετικό σύστημα του ανθρώπου με βάση την διαφορετική επίδραση που έχει στην μάζα σώματος του ανθρώπου από ότι σε εκείνη των ποντικών [94].

β) Κλινικές μελέτες

Όσον αφορά την επίδραση της σε ενήλικες ασθενείς, οι Stephen και συν. δεν μπόρεσαν να εξαγάγουν ασφαλή συμπέρασμα καθώς το δείγμα των ασθενών υπό θεραπεία με VGB ήταν μικρό [95]. Η χρήση της έχει περιοριστεί στους βρεφικούς σπασμούς λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως της μη αναστρέψιμης απώλειας οπτικών πεδίων και αυτός είναι ένας λόγος που δεν έχει μελετηθεί εκτενέστερα όσον αφορά τον οστικό μεταβολισμό.

4.8. Λακοσαμίδη

4.8.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η λακοσαμίδη-C₁₃H₁₈N₂O₃ (LCM) είναι ένα τροποποιημένο αμινοξύ. Απορροφάται γρήγορα από το πεπτικό σύστημα. Μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 CYP2C19, υπόκειται σε απομεθυλίωση και αποβάλλεται από τα ούρα. Δεν αλληλεπιδρά με τα ισοένζυμα του P450. Ενισχύει την βραδεία απενεργοποίηση των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων νατρίου [96]. Επίσης, σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, η λακοσαμίδη συνδέεται με την πρωτεΐνη CRMP2 (collapsin response mediator protein 2) και πιθανώς επάγει τις νευροπροστατευτικές ιδιότητές της. Η CRMP2 συμμετέχει στη ρύθμιση της ενδοκυττάρωσης, της απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών και στη λειτουργία των διαύλων ασβεστίου [97]. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η ζάλη, αταξία, έμετος, διπλωπία, ίλιγγος και παράταση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα [98, 99]. Χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία της εστιακής επιληψίας [98, 100].

4.8.2. Επίδραση της Λακοσαμίδης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Η επίδραση της LCM στον οστικό μεταβολισμό έχει μελετηθεί προς το παρόν σε στείρα αρσενικά ποντίκια. Οι Simko και συν. παρατήρησαν ότι η LCM μείωσε την οστική πυκνότητα στα ισχία, αλλά όχι στους οσφυϊκούς σπονδύλους, υποδεικνύοντας ότι επηρεάζει το φιλοϊώδες οστό, τα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά του οποίου όμως δεν μεταβλήθηκαν. Επίσης, μειώθηκαν τα επίπεδα του PINP. Η παρατηρούμενη ελάττωση της οστικής πυκνότητας στα ισχία, πιθανώς οφειλόταν σε

Πίνακας 1. Επιδράσεις των νεότερων αντιεπιληπτικών στον οστικό μεταβολισμό

	BMD	Ca	P	25(OH)D	1,25 D3	PTH	Bone formation markers				Bone resorption markers				OPG	Calci-tonin	SCL
							bALP	ALP	OC	PINP	CTX	TRAP	NTX	PYD			
AED																	
LEV	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓ ^b				↓ ^a		
OXC	↓ ^b	↔	↑ ^b	↓ ^b		↑ ^b	↑ ^b	↑	↑			↓	↔		↑	↓ ^b	
LTG	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↔		↑ ^b				↔				↓ ^a
TPM	↔ (↑ fracture risk)	↓		↔	↔	↓	↑		↑		↔						
GBP	↓																
ZNM ^a	↓	↔		↔		↔		↓	↔			↔		↑			
VGB ^a	↓																
LCM ^a	↓						↔			↓	↔				↔		

BMD: οστική πυκνότητα, PTH: παραθορμόνη, bALP: οστική αλκαλική φωσφατάση, ALP: αλκαλική φωσφατάση, OC: οστεοκαλσίνη, PINP: αμινοτελικό προπεπτιδίο του προκολλογόνου τύπου I, CTX: καρβοξυτελικό διασταυρούμενο τελιοπεπτιδίο του κολλογόνου τύπου I, TRAP: ανθεκτική στο άλκαλι του τρυγικού οξέος όξινη φωσφατάση, NTX: αμινοτελικό διασταυρούμενο τελιοπεπτιδίο του κολλογόνου τύπου I, PYD: πυριδινολίνη ούρων, OPG: οστεοπροτεγερίνη, SCL: σκληροστίνη.

^a: τα αποτελέσματα αφορούν μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματικά μοντέλα.

^b: για την παράμετρο αυτή σε ορισμένες μελέτες δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική μεταβολή, ενώ σε άλλες έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική αύξηση ή μείωση, η οποία σημειώνεται στον πίνακα.

↑: σημαντική αύξηση.

↓: σημαντική μείωση.

↔: καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή.

ελαττωμένη κινητική δραστηριότητα, που προκαλεί η χορήγηση της LCM [101].

4.9. Άλλα νεότερα αντιεπιληπτικά

Προς το παρόν δεν έχουν διεξαχθεί πειραματικές και κλινικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των αντιεπιληπτικών τρίτης γενιάς, όπως η ρουφιναμίδη, η ρετιγκαμπίνη, η περαμπανέλη, η εσλικαρβαζεπίνη και η μπριβαρακετάμη, στον οστικό μεταβολισμό.

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η ληβετιρακετάμη δεν επιδρά στον οστικό μεταβολισμό, καθώς δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό του ασβεστίου, της βιταμίνης D και την οστική εναλλαγή (bone turnover). Η οξκαρβαζεπίνη, παρ' όλο που δεν υπάρχει ομοφωνία στα αποτελέσματα των μελετών, φαίνεται ότι επηρεάζει τους δείκτες της οστικής εναλλαγής, τα επίπεδα της βιταμίνης D και της PTH (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός), με τελικό αποτέλεσμα την μείωση της οστικής πυκνότητας. Η λαμοτριγίνη, δεν επιδρά στον οστικό μεταβολισμό και δεν επηρεάζει την οστική πυκνότητα. Η τοπιραμάτη έχει συσχετιστεί με αύξηση της οστικής εναλλαγής, καθώς αυξάνει τους δείκτες οστικού σχηματισμού, αλλά δεν επιδρά στον μεταβο-

λισμό της βιταμίνης D. Έχει παρατηρηθεί όμως, ότι η τοπιραμάτη αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο, χωρίς να επηρεάζει την οστική πυκνότητα. Όσον αφορά την γκαμπαπεντίνη, έχει συσχετιστεί με αύξηση του καταγματικού κινδύνου καθώς και του ρυθμού της οστικής απώλειας.

Σχετικά με τα υπόλοιπα νεότερα AEDs, η λιακασαμίδη και η ζονισαμίδη επηρεάζουν την οστική πυκνότητα σε in vivo μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, αλλά προς το παρόν δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό. Η χρήση της βιγκαμπατρίνης στην κλινική πράξη έχει περιοριστεί μόνο στους βρεφικούς σπασμούς και για βραχυπρόθεσμη χορήγηση, διότι προκαλεί μη αναστρέψιμη απώλεια των οπτικών πεδίων. Συνεπώς, δεν έχει εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την επίδρασή της στον οστικό μεταβολισμό του ανθρώπου. Σε πειραματικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την οστική πυκνότητα και επηρεάζει αρνητικά τα ιστομορφομετρικά χαρακτηριστικά του σπογγώδους οστού.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι επιδράσεις των νεότερων αντιεπιληπτικών στην οστική πυκνότητα και στον οστικό μεταβολισμό (Πίνακας 1).

Η χρήση των αποτελεσμάτων των πειραματικών μοντέλων για εξαγωγή συμπερασμάτων σε κλινικό επίπεδο πρέπει να γίνεται με προσοχή, διότι υπάρ-

χουν διαφορές μεταξύ του οστικού μεταβολισμού του ανθρώπου και των ποντικών και συγκεκριμένα στην οστική ανακατασκευή [102]. Σχετικά με την διεξαγωγή κλινικών μελετών, το σημαντικότερο εμπόδιο είναι ότι αρκετά από αυτά μέχρι πρόσφατα δεν είχαν ένδειξη για μονοθεραπεία. Συνεπώς, είναι απαραίτητες κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και μακροχρόνια παρακολούθηση, προκειμένου να έχουμε ασφαλή συμπεράσματα αναφορικά με τις ανεπιθύμητες επιδράσεις των νεότερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον οστικό μεταβολισμό παιδιών και ενηλίκων.

Η αντιεπιληπτική θεραπεία έχει ως στόχο εκτός από τον έλεγχο των κρίσεων και την διασφάλιση της καλύτερης ποιότητας ζωής των ασθενών. Η επιλογή του κατάλληλου αντιεπιληπτικού φαρμάκου, πρέπει να γίνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για το επιληπτικό σύνδρομο του ασθενούς σε συνδυασμό με την ηλικιακή ομάδα, το φύλο και την επίδρασή του στον οστικό μεταβολισμό. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, πριν την έναρξη και κατά την διάρκεια της θεραπείας, προτείνεται η παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων του οστικού μεταβολισμού σε συνδυασμό με τη μελέτη της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο της διπλής φωτονιακής απορρόφησης (DEXA), διότι σε πολλή από τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι ακόμη γνωστή η επίδραση τους στα οστά, προκειμένου να χορηγηθούν συμπληρωματικά ασβέστιο και βιταμίνη D₃, αν διαπιστωθεί αρνητική επίδραση τους στον οστικό μεταβολισμό.

Βιβλιογραφία

- Arora, E., Singh, H., Gupta, Y.K., *Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies.* J Family Med Prim Care, 2016. 5(2): p. 248-253.
- Hahn, T.J., Birge, S.J., Scharp, C.R., Avioli, L.V., *Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism.* J Clin Invest, 1972. 51(4): p. 741-8.
- Hunter, J., Maxwell, J.D., Stewart, D.A., Parsons, V., Williams, R., *Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants.* Br Med J, 1971. 4(5781): p. 202-4.
- Zhang, Y., Zheng, Y.X., Zhu, J.M., Zhang, J.M., Zheng, Z., *Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis.* J Zhejiang Univ Sci B, 2015. 16(7): p. 611-21.
- Shen, C., Chen, F., Zhang, Y., Guo, Y., Ding, M., *Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis.* Bone, 2014. 64: p. 246-53.
- Vestergaard, P., *Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis.* Acta Neurol Scand, 2005. 112(5): p. 277-86.
- Chong, D.J., Lerman, A.M., *Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy.* Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. 16(4): p. 39.
- Pack, A.M., *Brivaracetam, a Novel Antiepileptic Drug: Is it Effective and Safe? Results from One Phase III Randomized Trial.* Epilepsy Curr, 2014. 14(4): p. 196-8.
- Lin, C.M., Fan, H.C., Chao, T.Y., Chu, D.M., Lai, C.C., Wang, C.C., et al., *Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children- a medical center experience.* BMC Pediatr, 2016. 16(1): p. 61.
- Verrotti, A., Coppola, G., Parisi, P., Mohn, A., Chiarelli, F., *Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs.* Clin Neurol Neurosurg, 2010. 112(1): p. 1-10.
- Humphrey, E.L., Morris, G.E., Fuller, H.R., *Valproate reduces collagen and osteonectin in cultured bone cells.* Epilepsy Res, 2013. 106(3): p. 446-50.
- Vrzal, R., Doricakova, A., Novotna, A., Bachleda, P., Bitman, M., Pavek, P., et al., *Valproic acid augments vitamin D receptor-mediated induction of CYP24 by vitamin D3: a possible cause of valproic acid-induced osteomalacia?* Toxicol Lett, 2011. 200(3): p. 146-53.
- Cervený, L., Svecova, L., Anzenbacherova, E., Vrzal, R., Staud, F., Dvorak, Z., et al., *Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways.* Drug Metab Dispos, 2007. 35(7): p. 1032-41.
- Pitetzis, D.A., Spilioti, M.G., Yovos, J.G., Yavropoulou, M.P., *The effect of VPA on bone: From clinical studies to cell cultures-The molecular mechanisms revisited.* Seizure, 2017. 48: p. 36-43.
- Lee, R., Lyles, K., Sloane, R., Colon-Emeric, C., *The association of newer anticonvulsant medications and bone mineral density.* Endocr Pract, 2012: p. 1-22.
- Yavropoulou, M.P., Yovos, J.G., *Osteoclastogenesis--current knowledge and future perspectives.* J Musculoskelet Neuronal Interact, 2008. 8(3): p. 204-16.
- Vaananen, H.K., Zhao, H., Mulari, M., Halleen, J.M., *The cell biology of osteoclast function.* J Cell Sci, 2000. 113 (Pt 3): p. 377-81.
- Hadjidakis, D.J., Androulakis, I., *Bone remodeling.* Ann N Y Acad Sci, 2006. 1092: p. 385-96.
- Ducy, P., Zhang, R., Geoffroy, V., Ridall, A.L., Karsenty, G., *Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation.* Cell, 1997. 89(5): p. 747-54.
- Bonewald, L., *Osteocytes as multifunctional cells.* J Musculoskelet Neuronal Interact, 2006. 6(4): p. 331-3.
- Seibel, M.J., *Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability.* Clin Biochem Rev, 2005. 26(4): p. 97-122.

22. Rogawski, M.A., *Brivaracetam: a rational drug discovery success story*. Br J Pharmacol, 2008. 154(8): p. 1555-7.
23. Benedetti, M.S., Coupey, R., Whomsley, R., Nicolas, J.M., Collart, P., Baltés, E., *Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog*. Xenobiotica, 2004. 34(3): p. 281-300.
24. Patsalos, P.N., *Clinical pharmacokinetics of levetiracetam*. Clin Pharmacokinet, 2004. 43(11): p. 707-24.
25. Fuller, K.L., Wang, Y.Y., Cook, M.J., Murphy, M.A., D'Souza, W.J., *Tolerability, safety, and side effects of levetiracetam versus phenytoin in intravenous and total prophylactic regimen among craniotomy patients: a prospective randomized study*. Epilepsia, 2013. 54(1): p. 45-57.
26. Gillard, M., Chatelain, P., Fuks, B., *Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein*. Eur J Pharmacol, 2006. 536(1-2): p. 102-8.
27. Madeja, M., Margineanu, D.G., Gorji, A., Siep, E., Boerrigter, P., Klitgaard, H., et al., *Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action?* Neuropharmacology, 2003. 45(5): p. 661-71.
28. Lukyanetz, E.A., Shkryl, V.M., Kostyuk, P.G., *Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam*. Epilepsia, 2002. 43(1): p. 9-18.
29. Rigo, J.M., Hans, G., Nguyen, L., Rocher, V., Belachew, S., Malgrange, B., et al., *The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents*. Br J Pharmacol, 2002. 136(5): p. 659-72.
30. Carunchio, I., Pieri, M., Ciotti, M.T., Albo, F., Zona, C., *Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam*. Epilepsia, 2007. 48(4): p. 654-62.
31. Weijenberg, A., Brouwer, O.F., Callenbach, P.M., *Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review*. CNS Drugs, 2015. 29(5): p. 371-82.
32. Tekgul, H., Gencpinar, P., Cavusoglu, D., Dundar, N.O., *The efficacy, tolerability and safety of levetiracetam therapy in a pediatric population*. Seizure, 2016. 36: p. 16-21.
33. Nissen-Meyer, L.S., Svalheim, S., Tauboll, E., Reppe, S., Lekva, T., Solberg, L.B., et al., *Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism*. Epilepsia, 2007. 48(10): p. 1850-60.
34. Fekete, S., Simko, J., Gradosova, I., Malakova, J., Zivna, H., Palicka, V., et al., *The effect of levetiracetam on rat bone mass, structure and metabolism*. Epilepsy Res, 2013. 107(1-2): p. 56-60.
35. Serin, H.M., Koc, Z.P., Temelli, B., Esen, I., *The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine*. Epilepsy Behav, 2015. 51: p. 221-4.
36. Koo, D.L., Joo, E.Y., Kim, D., Hong, S.B., *Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy*. Epilepsy Res, 2013. 104(1-2): p. 134-9.
37. Aksoy, D., Guveli, B.T., Ak, P.D., Sari, H., Atakli, D., Arpacı, B., *Effects of Oxcarbazepine and Levetiracetam on Calcium, Ionized Calcium, and 25-OH Vitamin-D3 Levels in Patients with Epilepsy*. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2016. 14(1): p. 74-8.
38. Hakami, T., O'Brien, T.J., Petty, S.J., Sakellarides, M., Christie, J., Kantor, S., et al., *Monotherapy with Levetiracetam Versus Older AEDs: A Randomized Comparative Trial of Effects on Bone Health*. Calcif Tissue Int, 2016. 98(6): p. 556-65.
39. Lloyd, P., Flesch, G., Dieterle, W., *Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine*. Epilepsia, 1994. 35 Suppl 3: p. S10-3.
40. Schutz, H., Feldmann, K.F., Faigle, J.W., Kriemler, H.P., Winkler, T., *The metabolism of 14C-oxcarbazepine in man*. Xenobiotica, 1986. 16(8): p. 769-78.
41. Andreasen, A.H., Brosen, K., Damkier, P., *A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4*. Epilepsia, 2007. 48(3): p. 490-6.
42. Lakehal, F., Wurden, C.J., Kalthorn, T.F., Levy, R.H., *Carbamazepine and oxcarbazepine decrease phenytoin metabolism through inhibition of CYP2C19*. Epilepsy Res, 2002. 52(2): p. 79-83.
43. Kalis, M.M., Huff, N.A., *Oxcarbazepine, an antiepileptic agent*. Clin Ther, 2001. 23(5): p. 680-700; discussion 645.
44. Ambrosio, A.F., Soares-Da-Silva, P., Carvalho, C.M., Carvalho, A.P., *Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024*. Neurochem Res, 2002. 27(1-2): p. 121-30.
45. Schmidt, D., Sachdeo, R., *Oxcarbazepine for Treatment of Partial Epilepsy: A Review and Recommendations for Clinical Use*. Epilepsy Behav, 2000. 1(6): p. 396-405.
46. Lee, H.S., Wang, S.Y., Salter, D.M., Wang, C.C., Chen, S.J., Fan, H.C., *The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children*. BMC Pediatr, 2013. 13: p. 211.
47. Lin, C.M., Fan, H.C., Chao, T.Y., Chu, D.M., Lai, C.C., Wang, C.C., et al., *Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children- a medical center experience*. BMC Pediatr, 2016. 16: p. 61.

48. Babayigit, A., Dirik, E., Bober, E., Cakmakci, H., *Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density.* *Pediatr Neurol*, 2006. 35(3): p. 177-81.
49. Cansu, A., Yesilkaya, E., Serdaroglu, A., Hirfanoglu, T.L., Camurdan, O., Gulbahar, O., et al., *Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine.* *Pediatr Neurol*, 2008. 39(4): p. 266-71.
50. Bauer, S., Hofbauer, L.C., Rauner, M., Strzelczyk, A., Kellinghaus, C., Hallmeyer-Elgner, S., et al., *Early detection of bone metabolism changes under different antiepileptic drugs (ED-BoM-AED)--a prospective multicenter study.* *Epilepsy Res*, 2013. 106(3): p. 417-22.
51. Mintzer, S., Boppana, P., Toguri, J., DeSantis, A., *Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine.* *Epilepsia*, 2006. 47(3): p. 510-5.
52. Babacan, O., Karaoglu, A., Vurucu, S., Yesilkaya, E., Yesilyurt, O., Cayci, T., et al., *May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism?* *J Clin Neurol*, 2012. 8(1): p. 65-8.
53. Cetinkaya, Y., Kurtulmus, Y.S., Tutkavul, K., Tireli, H., *The effect of oxcarbazepine on bone metabolism.* *Acta Neurol Scand*, 2009. 120(3): p. 170-5.
54. Koo, D.L., Hwang, K.J., Han, S.W., Kim, J.Y., Joo, E.Y., Shin, W.C., et al., *Effect of oxcarbazepine on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy.* *Epilepsy Res*, 2014. 108(3): p. 442-7.
55. Cohen, A.F., Land, G.S., Breimer, D.D., Yuen, W.C., Winton, C., Peck, A.W., *Lamotrigine, a new anti-convulsant: pharmacokinetics in normal humans.* *Clin Pharmacol Ther*, 1987. 42(5): p. 535-41.
56. Milosheska, D., Lorber, B., Vovk, T., Kastelic, M., Dolzan, V., Grabnar, I., *Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters.* *Br J Clin Pharmacol*, 2016. 82(2): p. 399-411.
57. Stefani, A., Spadoni, F., Bernardi, G., *Differential inhibition by riluzole, lamotrigine, and phenytoin of sodium and calcium currents in cortical neurons: implications for neuroprotective strategies.* *Exp Neurol*, 1997. 147(1): p. 115-22.
58. Cunningham, M.O., Jones, R.S., *The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro.* *Neuropharmacology*, 2000. 39(11): p. 2139-46.
59. Zeng, K., Wang, X., Xi, Z., Yan, Y., *Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients.* *Clin Neurol Neurosurg*, 2010. 112(4): p. 291-5.
60. Gidal, B.E., Sheth, R., Parnell, J., Maloney, K., Sale, M., *Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy.* *Epilepsy Res*, 2003. 57(2-3): p. 85-93.
61. Anderson, G.D., Yau, M.K., Gidal, B.E., Harris, S.J., Levy, R.H., Lai, A.A., et al., *Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects.* *Clin Pharmacol Ther*, 1996. 60(2): p. 145-56.
62. Frank, L.M., Enlow, T., Holmes, G.L., Manasco, P., Concannon, S., Chen, C., et al., *Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children.* *Epilepsia*, 1999. 40(7): p. 973-9.
63. Motte, J., Trevathan, E., Arvidsson, J.F., Barrera, M.N., Mullens, E.L., Manasco, P., *Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group.* *N Engl J Med*, 1997. 337(25): p. 1807-12.
64. Gericke, C.A., Picard, F., de Saint-Martin, A., Strumia, S., Marescaux, C., Hirsch, E., *Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video-EEG-controlled, open study.* *Epileptic Disord*, 1999. 1(3): p. 159-65.
65. Nolan, S.J., Tudur Smith, C., Weston, J., Marson, A.G., *Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 11: p. CD001031.
66. Prabhavalkar, K.S., Poovanpallil, N.B., Bhatt, L.K., *Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer.* *Front Pharmacol*, 2015. 6: p. 242.
67. Simko, J., Karesova, I., Kremlacek, J., Fekete, S., Zimcikova, E., Malakova, J., et al., *The effect of lamotrigine and phenytoin on bone turnover and bone strength: A prospective study in Wistar rats.* *Epilepsy Res*, 2016. 128: p. 113-118.
68. Simko, J., Fekete, S., Gradosova, I., Malakova, J., Zivna, H., Valis, M., et al., *The effect of topiramate and lamotrigine on rat bone mass, structure and metabolism.* *J Neurol Sci*, 2014. 340(1-2): p. 80-5.
69. Pack, A.M., Morrell, M.J., Marcus, R., Holloway, L., Flaster, E., Done, S., et al., *Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy.* *Ann Neurol*, 2005. 57(2): p. 252-7.
70. Pack, A.M., Morrell, M.J., Randall, A., McMahon, D.J., Shane, E., *Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy.* *Neurology*, 2008. 70(18): p. 1586-93.
71. Sheth, R.D., Hermann, B.P., *Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy.* *Pediatr Neurol*, 2007. 37(4): p. 250-4.
72. Kim, S.H., Lee, J.W., Choi, K.G., Chung, H.W., Lee, H.W., *A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy.* *Epilepsy Behav*, 2007. 10(2): p. 291-5.

73. Guo, C.Y., Ronen, G.M., Atkinson, S.A., *Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy.* *Epilepsia*, 2001. 42(9): p. 1141-7.
74. Doose, D.R., Walker, S.A., Gisclon, L.G., Nayak, R.K., *Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug.* *J Clin Pharmacol*, 1996. 36(10): p. 884-91.
75. Garnett, W.R., *Clinical pharmacology of topiramate: a review.* *Epilepsia*, 2000. 41 Suppl 1: p. S61-5.
76. Meldrum, B.S., Rogawski, M.A., *Molecular targets for antiepileptic drug development.* *Neurotherapeutics*, 2007. 4(1): p. 18-61.
77. Silberstein, S.D., Ben-Menachem, E., Shank, R.P., Wiegand, F., *Topiramate monotherapy in epilepsy and migraine prevention.* *Clin Ther*, 2005. 27(2): p. 154-65.
78. Fadel, R.A., Sequeira, R.P., Abu-Hijleh, M.F., Obeidat, M., Salem, A.H., *Effect of prenatal administration of therapeutic doses of topiramate on ossification of ribs and vertebrae in rat fetuses.* *Rom J Morphol Embryol*, 2012. 53(2): p. 321-7.
79. Heo, K., Rhee, Y., Lee, H.W., Lee, S.A., Shin, D.J., Kim, W.J., et al., *The effect of topiramate monotherapy on bone mineral density and markers of bone and mineral metabolism in premenopausal women with epilepsy.* *Epilepsia*, 2011. 52(10): p. 1884-9.
80. Vestergaard, P., Rejnmark, L., Mosekilde, L., *Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs.* *Epilepsia*, 2004. 45(11): p. 1330-7.
81. Leppik, I.E., *Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics.* *Seizure*, 2004. 13 Suppl 1: p. S5-9; discussion S10.
82. Ramirez-Garcia, T., Serrano-Castro, P.J., Alonso-Morillejo, E., Perea-Justicia, P., Iglesias-Espinoza, M., Parron-Carreno, T., *Cognitive Profile of Zonisamide and Valproic Acid in the Treatment of Idiopathic Generalized Epilepsy: A Comparative Observational Study.* *Neurol Ther*, 2016. 5(1): p. 59-68.
83. Brodie, M.J., Besag, F., Ettinger, A.B., Mula, M., Gobbi, G., Comai, S., et al., *Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review.* *Pharmacol Rev*, 2016. 68(3): p. 563-602.
84. Cavanna, A.E., Ali, F., Rickards, H.E., McCorry, D., *Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs.* *Discov Med*, 2010. 9(45): p. 138-44.
85. Kwan, S.Y., Chuang, Y.C., Huang, C.W., Chen, T.C., Jou, S.B., Dash, A., *Zonisamide: Review of Recent Clinical Evidence for Treatment of Epilepsy.* *CNS Neurosci Ther*, 2015. 21(9): p. 683-91.
86. Takahashi, A., Onodera, K., Kamei, J., Sakurada, S., Shinoda, H., Miyazaki, S., et al., *Effects of chronic administration of zonisamide, an anti-epileptic drug, on bone mineral density and their prevention with alfacalcidol in growing rats.* *J Pharmacol Sci*, 2003. 91(4): p. 313-8.
87. Rose, M.A., Kam, P.C., *Gabapentin: pharmacology and its use in pain management.* *Anaesthesia*, 2002. 57(5): p. 451-62.
88. Bryans, J.S., Davies, N., Gee, N.S., Dissanayake, V.U., Ratcliffe, G.S., Horwell, D.C., et al., *Identification of novel ligands for the gabapentin binding site on the alpha2delta subunit of a calcium channel and their evaluation as anticonvulsant agents.* *J Med Chem*, 1998. 41(11): p. 1838-45.
89. Andress, D.L., Ozuna, J., Tirschwell, D., Grande, L., Johnson, M., Jacobson, A.F., et al., *Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures.* *Arch Neurol*, 2002. 59(5): p. 781-6.
90. Jette, N., Lix, L.M., Metge, C.J., Prior, H.J., McChesney, J., Leslie, W.D., *Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis.* *Arch Neurol*, 2011. 68(1): p. 107-12.
91. Ensrud, K.E., Walczak, T.S., Blackwell, T.L., Ensrud, E.R., Barrett-Connor, E., Orwoll, E.S., et al., *Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study.* *Neurology*, 2008. 71(10): p. 723-30.
92. Johannessen, S.I., Tomson, T., *Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed?* *Clin Pharmacokinet*, 2006. 45(11): p. 1061-75.
93. Chong, D.J., Bazil, C.W., *Update on anticonvulsant drugs.* *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010. 10(4): p. 308-18.
94. Nowinska, B., Folwarczna, J., Dusilo, A., Pytlik, M., Sliwinski, L., Cegiela, U., et al., *Effects of vigabatrin on the skeletal system of young rats.* *Acta Pol Pharm*, 2012. 69(2): p. 327-34.
95. Stephen, L.J., McLellan, A.R., Harrison, J.H., Shapiro, D., Dominiczak, M.H., Sills, G.J., et al., *Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study.* *Seizure*, 1999. 8(6): p. 339-42.
96. Rogawski, M.A., Tofighy, A., White, H.S., Matagne, A., Wolff, C., *Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide.* *Epilepsy Res*, 2015. 110: p. 189-205.
97. Wilson, S.M., Khanna, R., *Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide.* *Mol Neurobiol*, 2015. 51(2): p. 599-609.
98. Nunes, V.D., Sawyer, L., Neilson, J., Sarri, G., Cross, J.H., *Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline.* *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013. 9: p. 467-76.

99. Luk, M.E., Tatum, W.O., Patel, A.V., Nau, K.M., Freeman, W.D., *The safety of lacosamide for treatment of seizures and seizure prophylaxis in adult hospitalized patients*. Neurohospitalist, 2012. 2(3): p. 77-81.
100. Wechsler, R.T., Li, G., French, J., O'Brien, T.J., D'Cruz, O., Williams, P., et al., *Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study*. Epilepsia, 2014. 55(7): p. 1088-98.
101. Simko, J., Fekete, S., Malakova, J., Kremlacek, J., Horacek, J., Zivna, H., et al., *The effect of lacosamide on bone tissue in orchidectomised male albino Wistar rats*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2015. 159(3): p. 394-9.
102. Lelovas, P.P., Xanthos, T.T., Thoma, S.E., Lyritis, G.P., Dontas, I.A., *The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research*. Comp Med, 2008. 58(5): p. 424-30.

ΑΝΤΙ-MUSK ΘΕΤΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ – ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Πλωμαρίτης Π., Σωτηρίου Κ., Κιαμίλη Α., Θωμαΐδης Θ.
Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. Κοργιαλένιο-Μπενάκειο, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

Περίληψη

Αναφέρουμε μια περίπτωση οφθαλμικής μυασθένειας με θετικά anti-Musk αντισώματα. Πρόκειται για μια νεαρή γυναίκα 28 ετών που εμφάνιζε διαλείπουσα διπλωπία και ήπια βλεφαρόπτωση χωρίς άλλα γενικευμένα συμπτώματα από τουλάχιστον 3 έτη. Η ασθενής παρουσίασε σημαντική βελτίωση μετά την έναρξη θεραπείας με πρεδνιζολόνη. Η θετική anti-Musk οφθαλμική μυασθένεια με μακρά διάρκεια έχει σπάνια περιγραφεί. Το συμπέρασμά μας είναι ότι η οφθαλμική μυασθένεια μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία anti-Musk αντισωμάτων και πρέπει να διερευνάται σε ασθενείς που εκδηλώνουν εξωτερική οφθαλμοπληγία με αρνητικά αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (οροαρνητική μυασθένεια).

Λέξεις ευρητηρίου: Οφθαλμική μυασθένεια, anti-Musk αντισώματα, μακρά διάρκεια, πρεδνιζολόνη

ANTI-MUSK POSITIVE OCULAR MYASTHENIA – A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Plomaritis P., Sotiriou K., Kiamili A., Thomaidis T.
Neurological Clinic, Korgialenio-Benakio, Hellenic Red Cross Hospital

Abstract

In this article we report a case of ocular myasthenia that was positive for anti-muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibodies. The patient is a 28 year old woman who exhibited intermittent diplopia and slight bilateral lid ptosis without any generalised symptoms since at least three years. She showed significant improvement after receiving treatment with prednisolone. Ocular MG with anti-MuSK antibodies lasting for a long term has rarely been described. Our conclusion is that ocular MG is a rare presentation of the anti-Musk antibody syndrome and should be investigated in patients presenting with external ophthalmoplegia and a negative result for anti-acetylcholine receptor (AChR) antibodies.

Key words: Ocular myasthenia, anti-Musk antibodies, long-term, prednisolone

Εισαγωγή

Η μυασθένεια είναι μια αυτοάνοση διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης στην οποία η σύνδεση αυτοαντισωμάτων σε πρωτεΐνες, πιο συχνά στους υποδοχείς ακετυλοχολίνης, διακόπτει τη φυσιολογική νευρομυϊκή μετάδοση του ερεθίσματος. Το αποτέλεσμα είναι αδυναμία που κυριαρχεί σε συγκεκριμένες μυϊκές ομάδες και κυμαίνεται ανάλογα με το βαθμό κόπωσης. Ο αυτοάνοσος μηχανισμός της μυασθένειας καθιερώθηκε το 1976 (1). Αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) ανευρίσκονται στο 85% των ασθενών με μυασθένεια Gravis και

μέχρι 50% των ασθενών με οφθαλμική μυασθένεια (2). Στις αρχές του 2000 περιγράφηκε η παρουσία αντισωμάτων έναντι της ειδικής μυϊκής τυροσινικής κινάσης (Musk) στο 38-70% των ασθενών με μυασθένεια άνευ αντισωμάτων έναντι AChR (οροαρνητική μυασθένεια) (3-6). Η anti-Musk θετική μυασθένεια έχει διαφορετικό φαινότυπο σε σύγκριση με την AChR μυασθένεια και τείνει να είναι περισσότερο σοβαρή και γενικευμένη. Η παρούσα αναφορά περιγράφει την περίπτωση μιας ασθενούς με anti-Musk θετική οφθαλμική μυασθένεια με έναρξη της νόσου τουλάχιστον 3 χρόνια πριν.

Εικόνα 1. Αμφοτερόπλευρη αδυναμία απαγωγής εντονότερη στην ΑΡ βλεμματική θέση**Πίνακας 1.** Περίληψη περιστατικών με anti-Musk θετική οφθαλμική μυασθένεια

	Caress, 2005	Bennett, 2006	Hanisch, 2006	Chan, 2007	Ai Hosaka, 2012	Το δικό μας περιστατικό
Ηλικία ασθενούς	18	21	55	37	33	28
Φύλο	Γ	Α	Γ	Α	Γ	Γ
Τίτλος anti-Musk αντισωμάτων	31,435 pg/mL	θετικός	θετικός 1:13	32,693 pg/mL	106.0 nM	37.0 nM
Πυριδοσιγγμίνη	διακοπή λόγω παρενεργειών	μη αποτελεσματική	χρησιμοποιήθηκε	χρησιμοποιήθηκε	αποτελεσματική	δεν χρησιμοποιήθηκε
Πρεδνιζολόνη (αρχική δόση)	40 mg/day	10 mg/day	δεν χρησιμοποιήθηκε	χρησιμοποιήθηκε	30 mg/day	25 mg/day
Ανοσοκατασταλτική αγωγή	δεν χρησιμοποιήθηκε		αζαθειοπρίνη	δεν χρησιμοποιήθηκε	tacrolimus	δεν έχει χρησιμοποιηθεί ακόμα
Θυμεκτομή	δεν έγινε	δεν έγινε	δεν έγινε	έγινε	δεν έγινε	δεν έγινε

Αναφορά περιστατικού

Μια γυναίκα 28 ετών, δεξιόχειρας, από μνός εγκατέστησε διπλωπία με ημερήσια διακύμανση και αίσθημα βάρους βλεφάρων αμφοτερόπλευρα. Από το ιστορικό ανέφερε τουλάχιστον άλλα δύο παρόμοια επεισόδια την προηγούμενη τριετία, διάρκειας ημερών με αυτόματη ύφεση, που δεν διερευνήθηκαν. Από το υπόλοιπο ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται αυτόματη αποβολή κυήματος προ τριμήνου, κατάλυση δεματίου για σύνδρομο Wolff Parkinson White προ τετραετίας. Η αντικειμενική εξέταση αποκάλυψε ήπια βλεφαρόπτωση και πάρεση έξω ορθών αμφοτερόπλευρα (εικόνα 1). Δεν διαπιστώθηκε αδυναμία του προσώπου ή πάρεση άλλων εγκεφαλικών συζυγιών. Η μυϊκή ισχύς ήταν φυσιολογική στον αυχένα, τον κορμό και όλα τα άκρα. Τα εν τω βάθει τενόντια αντανakλαστικά εκλυόταν φυσιολογικά και ομότιμα σε άνω και κάτω άκρα. Δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές αισθητικότητας. Η μαγνητική τομογραφία και η μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Ακολούθησε οσφυονωτιαία παρακέντηση με φυσιολογικά ευρήματα από την μέτρηση πίεσης, την μικροσκοπική και βιοχημική εξέταση του ENY. Η γενική αίματος, ο βιοχημικός (συμπεριλαμβανομένης και της CPK) και θυρεοειδικός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Η ανοσοηλεκτροφόρηση ανέδειξε φυσιολογικό πρωτεϊνόγραμμα και ο

έλεγχος αντισωμάτων ANA, C-ANCA, P-ANCA ήταν αρνητικός. Ο τίτλος αντισωμάτων έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR Ab) ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ακολούθησε μέτρηση του τίτλου αντισωμάτων κατά της ειδικής μυϊκής τυροσινικής κινάσης (anti-Musk Ab) με μέθοδο ραδιοανοσολογικού προσδιορισμού (RIA) που ήταν υψηλά θετικός (37nM με όριο το 0.015nM). Η ασθενής διαγνώστηκε με οφθαλμική μυασθένεια με θετικά anti-Musk αντισώματα. Ο έλεγχος με επαναλαμβανόμενες νευροδιεγέρσεις (εξέταση Desmedt) του αριστερού σφιγκτήρα του βλεφάρου και του δεξιού δελτοειδή ήταν αρνητικός. Ο απεικονιστικός έλεγχος μεσοθωρακίου με μαγνητική τομογραφία ανέδειξε μόλις υποσημαινόμενο υπολειμματικό θύμο αδένα. Οι τιμές των καρκινικών δεικτών (CA15.3, CA125, CA19.9, AFP, CEA) ήταν φυσιολογικές. Στην ασθενή έγινε έναρξη αγωγής με πρεδνιζολόνη σε δόση 25mg/ημέρα με σημαντική βελτίωση της διπλωπίας.

Συζήτηση

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μόνο πέντε περιπτώσεις anti-Musk θετικής οφθαλμικής μυασθένειας (7-11). Οι τρεις από τις πέντε αφορούν ασθενή γυναίκα όπως και στην δική μας περίπτωση. Το πρώτο περιστατικό περιγράφηκε το 2005 από τους

Caress et al. και αφορούσε γυναίκα 18 ετών με βλεφαρόπτωση και διπλωπία χωρίς άλλα εξωοφθαλμικά συμπτώματα (7). Η συγκεκριμένη ασθενής διαγνώστηκε με anti-Musk θετική μυασθένεια ένα μήνα μετά την έναρξη θεραπείας με πυριδοστιγμίνη που δεν ανέχτηκε και διέκοψε και πρεδνιζολόνη που βελτίωσε τη συμπτωματολογία και συνέχισε να λαμβάνει. Το 2006 οι Bennet et al. ανέφεραν άλλη μια περίπτωση ενός άνδρα 21 ετών που παρουσιάστηκε μόνο με διαλείπουσα βλεφαρόπτωση και διπλωπία με περιορισμό όλων των οφθαλμικών κινήσεων και κυρίως της απαγωγής αμφοτερόπλευρα (8). Αφού ετέθη η διάγνωση οροαρνητικής μυασθένειας ο ασθενής έλαβε αγωγή με πυριδοστιγμίνη και 3,4-διαμινοπυριδίνη χωρίς ανταπόκριση. Ακολούθως έγινε ανίχνευση παρουσίας anti-Musk αντισωμάτων και ο ασθενής ετέθη σε θεραπεία με πρεδνιζολόνη με σημαντική βελτίωση της κλινικής του εικόνας. Το 2006 οι Hanisch et al. ανέφεραν ένα ασθενή με μόνο οφθαλμικά συμπτώματα που διαγνώστηκε με anti-Musk μυασθένεια δύο χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και συνέχισε να έχει μόνο οφθαλμικά συμπτώματα για 20 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με πυριδοστιγμίνη και αζαθειοπρίνη (9). Οι Chan et al., το 2006, περιέγραψαν την περίπτωση ενός άνδρα ασθενή με μόνο οφθαλμικά συμπτώματα που διαγνώστηκε 12 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και παρέμεινε με αυτά τα συμπτώματα για δυομισιά χρόνια μετά θεραπεία με θυμεκτομή, πρεδνιζολόνη και πυριδοστιγμίνη χωρίς ουσιαστική βελτίωση (10). Η πιο πρόσφατη αναφορά έγινε από τους Ai Hosaka et al. το 2012 και αφορούσε μια γυναίκα 33 ετών που παρουσιάστηκε μόνο με βλεφαρόπτωση και διπλωπία και διαγνώστηκε με anti-Musk θετική μυασθένεια ενάμισι χρόνο μετά (11). Η ασθενής έλαβε αρχικά θεραπεία με πυριδοστιγμίνη την οποία διέκοψε νωρίς λόγω εκδήλωσης δεσμιδώσεων και διαρροιών. Στη συνέχεια ετέθη σε αγωγή με πρεδνιζολόνη με πλήρη βελτίωση των συμπτωμάτων ενώ τρία χρόνια με την έναρξη της νόσου προστέθηκε στην αγωγή και tacrolimus με ταυτόχρονη μείωση της δόσης της πρεδνιζολόνης.

Είναι αξιοσημείωτο ότι και στις πέντε περιπτώσεις όπως και στη δική μας οι ασθενείς παρουσιάζουν θεαματική βελτίωση μετά την έναρξη θεραπείας με πρεδνιζολόνη ενώ δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανέχονται καλά τη χορήγηση πυριδοστιγμίνης. Σε όλες τις περιπτώσεις συμπεριλαμβανομένης και της δικής μας δεν διαπιστώθηκε θύμωμα ενώ στον ένα ασθενή που πραγματοποιήθηκε θυμεκτομή δεν συνέβαλε στη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Συμπέρασμα

Η Musk μυασθένεια θεωρείται ότι έχει τρεις κλινικές εκδηλώσεις: α) δυσδιάκριτη από τη γενικευμένη μυασθένεια Gravis, β) σοβαρή οφθαλμοπρομκική αδυναμία και γ) αδυναμία του αυχένα, των ώμων και των αναπνευστικών μυών με καθυστερημένη

οφθαλμική συμμετοχή (4). Η οφθαλμική μορφή είναι μια σπάνια εκδήλωση της musk μυασθένειας και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον κίνδυνο εμφάνισης μιας επακόλουθης γενίκευσης της νόσου. Συνεπώς συνιστάται όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζονται με εξωτερική οφθαλμοπληγία να εξετάζονται και για την παρουσία anti-Musk αντισωμάτων καθώς η έγκαιρη έναρξη θεραπείας μπορεί να προφυλάξει από τον κίνδυνο αιφνίδιας επιδείνωσης της νόσου.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 26: 1054-1059, 1976.
2. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 8: 475-490, 2009.
3. Jeffrey T. Guptill, Donald B. Sanders and Amelia Evoli. Anti-musk antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 44: 36-40, 2011.
4. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 55: 580-584, 2004.
5. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 60: 1978-1980, 2003.
6. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 7: 365-368, 2001.
7. Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. *Arch Neurol* 62: 1002-1003, 2005.
8. Bennett DL, Mills KR, Riordan-Eva P, Barnes PR, Rose MR. Anti-MuSK antibodies in a case of ocular myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 564-565, 2006.
9. Hanisch F, Eger K, Zierz S. MuSK-antibody positive pure ocular myasthenia gravis. *J Neurol* 253: 659-660, 2006.
10. Chan JW, Orrison WW. Ocular myasthenia: a rare presentation with MuSK antibody and bilateral extraocular muscle atrophy. *Br J Ophthalmol* 91: 842-843, 2007.
11. Ai Hosaka, Hiroshi Takuma, Kiyoe Ohta and Akira Tamaoka. An Ocular Form of Myasthenia Gravis with a High Titer of Anti-MuSK Antibodies during a Long-term Follow-up. *Intern Med* 51: 3077-3079, 2012.

ΑΜΥΛΟΕΙΔΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Nikolaïdis I., Natsis K., Mairiöbns Π., Parisis Δ., Karaköwstas Δ., Ioannidhs Π.

Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου (CAA) αποτελεί μια κοινή νόσο των μικρών αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση αμυλοειδούς σε αυτά και διακρίνεται σε διάφορους τύπους αναλόγως της πρωτεΐνης του αμυλοειδούς που εναποτίθεται. Η αγγειοπάθεια που προκαλείται έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ισχαιμικών εμφράκτων, άνοιας και εγκεφαλοπάθειας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η φλεγμονώδης μορφή της νόσου καθώς πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν θετική ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η οριστική διάγνωση απαιτεί βιοψία εγκεφάλου, ωστόσο η ανάπτυξη έγκυρων διαγνωστικών κριτηρίων και σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων επιτρέπει να τεθεί η διάγνωση κλινικά σε ορισμένους ασθενείς, χωρίς την διενέργεια βιοψίας.

Περιγράφουμε ένα περιστατικό με πιθανή φλεγμονώδη αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου. Σκοπός της παρουσίασης είναι να επισημάνουμε μια πρόσφατα αναγνωρισμένη μορφή αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, φλεγμονώδους αρχής, που χρήζει θεραπευτικής αντιμετώπισης με ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Λέξεις ευρητηρίου: Αμυλοειδική αγγειοπάθεια εγκεφάλου, β-αμυλοειδές, αγγειακές εγκεφαλικές διαταραχές, MRI

CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Nikolaïdis I., Natsis K., Maiovis P., Parisis D., Karakostas D., Ioannidis P.

2nd Department of Neurology, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

Abstract

The cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a common disease of small blood vessels, characterized by amyloid deposition in these, and separated into several types depending on the amyloid protein deposited. The angiopathy induced results in the manifestation of intracerebral hemorrhage, ischemic infarct, dementia, and encephalopathy. Of particular interest is the inflammatory form of the disease, as patients show a positive response to immunosuppressive therapy. Definitive diagnosis requires brain biopsy, but the development of valid diagnostic criteria and modern imaging methods allow the diagnosis clinically in some patients without brain biopsy.

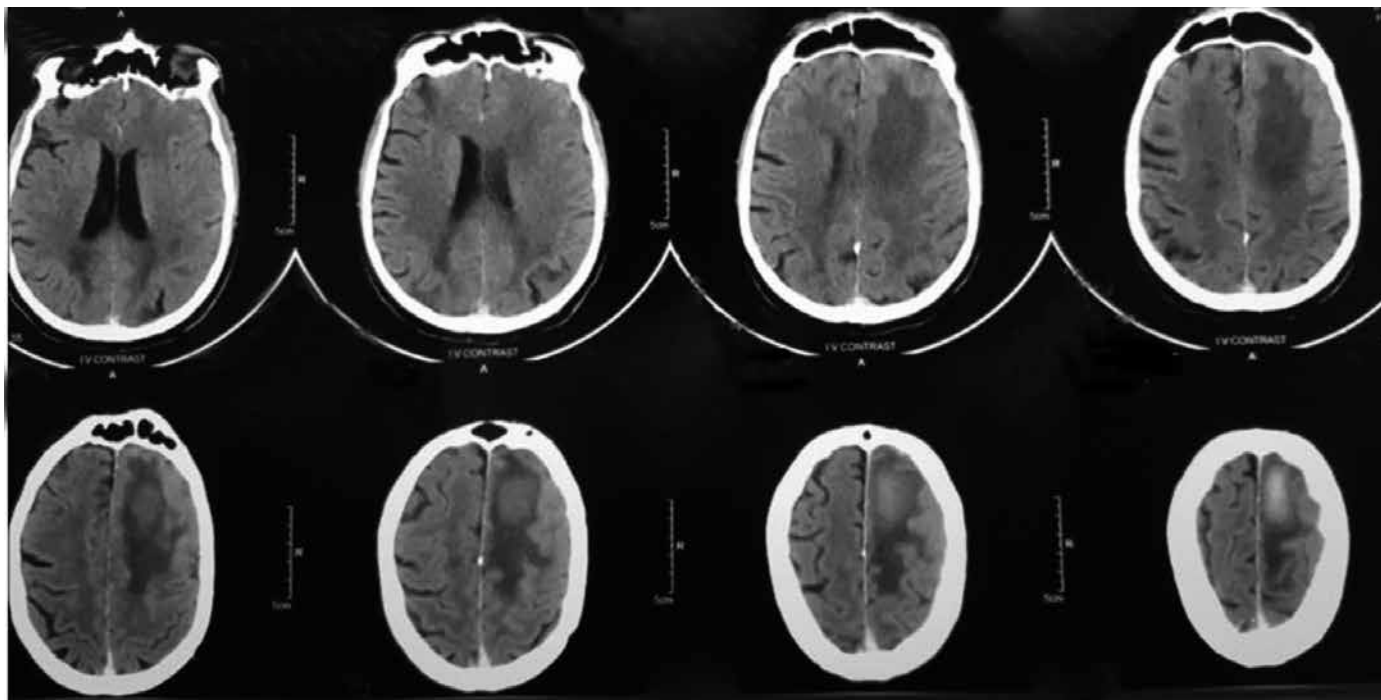
We describe an incident with possible inflammatory cerebral amyloid angiopathy. The purpose of the presentation is to highlight a recently recognized form of amyloid angiopathy requiring therapeutic treatment with immunosuppressive therapy.

Key words: Cerebral amyloid angiopathy, amyloid-b protein, cerebrovascular disorders, MRI

Εισαγωγή

Η αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου (CAA) προκαλείται από την προοδευτική εναπόθεση αμυλοειδικής πρωτεΐνης στον έσω χιτώνα του τοιχώματος των μικρού και μεσαίου μεγέθους (διαμέτρου <2mm)

αρτηριών και των τριχοειδών του φλοιού του εγκεφάλου και των ηεπτομηνίγγων [1]. Στη σποραδική μορφή της νόσου η εναποτιθέμενη πρωτεΐνη είναι κυρίως το β-αμυλοειδές, ενώ για τις κληρονομικές μορφές έχουν ενοχοποιηθεί άλλες πρωτεΐνες όπως

Εικόνα 1. CT εγκεφάλου: Υπόπικνη ευμεγέθης περιοχή μετωποβρεγματικά αριστερά με κεντρική υπέρπικνη βλάβη

η κυστατίνη, η τρανσθυρετίνη, η γελισολίνη ή ακόμα και prion πρωτεΐνες [2,3]. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών η σποραδική αμυλοειδική αγγειοπάθεια αποτέλεσε αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας σε μεγάλα εξειδικευμένα κέντρα, με αποτέλεσμα τη σημαντική επέκταση των γνώσεων της επιστημονικής κοινότητας γύρω από αυτή τη νοσολογική οντότητα. Έτσι, από παθολογοανατομικές κυρίως μελέτες, παρατηρήθηκε πως ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών εκτός από την εναπόθεση του β-αμυλοειδούς παρουσίαζε και στοιχεία περιαγγειακής φλεγμονώδους διεργασίας. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε σε διεύρυνση του φάσματος της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας και την αναγνώριση δύο ξεχωριστών υποτύπων: της cerebral amyloid angiopathy - related inflammation (CAA-ri) που χαρακτηρίζεται από περιαγγειακή μη-καταστροφική φλεγμονώδη διήθηση [4] και της Αβ-related angiitis (ABRA) όπου υπάρχει καταστροφική διατοξωματική, συνήθως κοκκιωματώδης, διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα και η οποία μπορεί να θεωρηθεί πως ανήκει τόσο στο φάσμα της CAA όσο και σε αυτό της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ [5,6].

Περιγράφουμε ένα περιστατικό με πιθανή φλεγμονώδη αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου. Σκοπός της παρουσίασης είναι να επισημάνουμε τη σπουδαιότητα της αναγνώρισης αυτής της μορφής της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, καθώς αυτή είναι δυνατόν να αντιμετωπιστεί με την χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Παρουσίαση περιστατικού

Αντρας, 71 ετών, προσήλθε στην Κλινική μας

λόγω υποξείας εμφάνισης διαταραχής συμπεριφοράς (απάθεια, έλλειψη, πρωτοβουλιών, υποβολιμότητα, πτωχεία λόγου). Κατά την εισαγωγή του παρουσίαζε κλινικά αρχέγονα αντανάκλαστικά και εκτατικό πέλμα δεξιά. Η λοιπή νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. Από το ατομικό ιστορικό του ανέφερε ΚΕΚ προ 20ετίας. Κατά τη νοσηλεία του διενεργήθηκε ΗΕΓ, αιματολογικός, απεικονιστικός και νευροψυχολογικός έλεγχος.

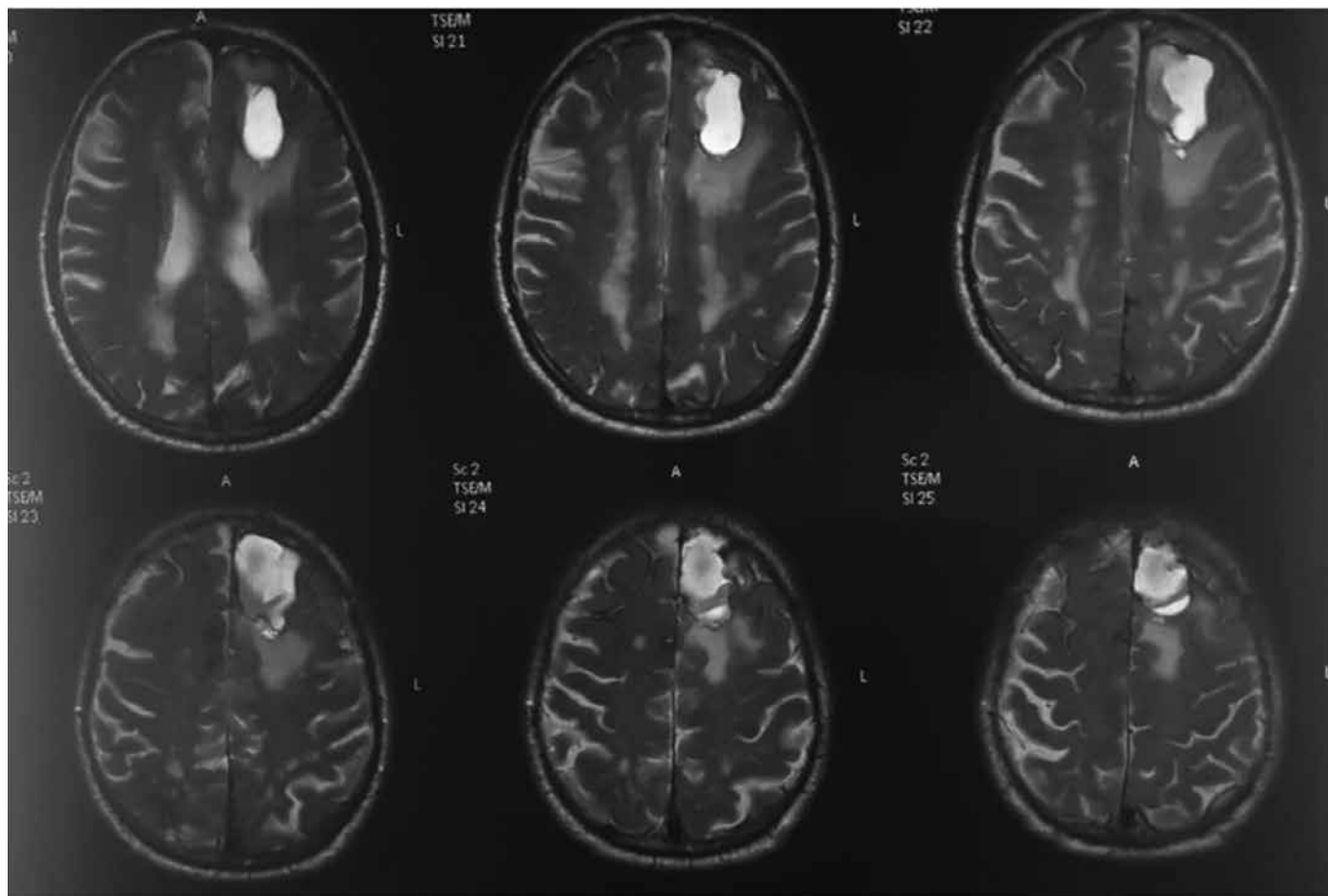
Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε υποθυρεοειδισμός (FT4=9pmol/l, TSH=16 μIU/ml) και ο νευροψυχολογικός έλεγχος ήταν παθολογικός (ACER 54/100, FRS 50%, FBI 12, CDR-FTD 5) με κλινική – νευροψυχολογική εικόνα μετωπιαίας συνδρομής. Στο ΗΕΓ καταγράφησαν μακριές σειρές μεγάλου εύρους βραδείας ανωμαλίας συχνότητας 1.5-2.5 κ/δ στη μετωπική, μετωποκροταφική και κροταφική περιοχή του ΑΡ ημισφαιρίου.

Η απεικόνιση του εγκεφάλου στην αξονική τομογραφία ανέδειξε ασαφών ορίων υπόπικνη ευμεγέθη περιοχή μετωποβρεγματικά αριστερά με κεντρική υπέρπικνη βλάβη χωρίς εμπλουτισμό και περικοιλιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Εικόνα 1).

Στην συνέχεια διενεργήθηκε περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου, η οποία ανέδειξε την παρουσία αιμορραγικού υλικού μετωποβρεγματικά αριστερά (αιμάτωμα), με απουσία εμπλουτισμού καθώς και αλλοιώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας αρτηριακού τύπου περικοιλιακά και στα ημιωοειδή κέντρα (Εικόνα 2).

Τα ευρήματα του παρακλινικού ελέγχου, το ιστορικό της υποξείας εγκατάστασης διαταραχών συμπεριφοράς

Εικόνα 2. MRI εγκεφάλου T2 ακολουθία. Αιμάτωμα μετωποβρεγματικά αριστερά, αλλοιώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας περικοιλιακά και κυρίως οπίσθια. Φλοιοϊκές-υποφλοιοϊδεις μικροαιμορραγίες



και ο αποκλεισμός άλλων αιτιών ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, έθεσαν την υπόνοια πιθανής αμυλοειδικής εγκεφαλοπάθειας ως αιτία της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (Εικόνα 3).

Η διάγνωση τέθηκε καθώς ο ασθενής πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια από το Boston Cerebral Amyloid Angiopathy Group (Classic and modified Boston criteria for diagnosis of CAA-related hemorrhage). Ειδικότερα ακόμη πληρούσε τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια του φλεγμονώδους τύπου της εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας [32] και έγινε έναρξη αγωγής με πρεδνιζολόνη 20 mg. Ο ασθενής παρουσίασε σταδιακή βελτίωση και συνέχισε να παρακολουθείται στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία της Κλινικής.

Ύστερα από 9 μήνες όμως εμφάνισε διαταραχές μνήμης υποξείας εγκατάστασης και προσήλθε για επανεκτίμηση. Νευρολογικά ο ασθενής παρουσίαζε αποπροσανατολισμό σε χρόνο και χώρο μετρίου βαθμού με θετικά αρχέγονα αντανakλαστικά, πάρεση προσωπικού νεύρου δεξιά κεντρικού τύπου και ζωηρές αντανakλάσεις δεξιά. Ο απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία ανέδειξε νέα ενδοεγκεφαλική

λοβιακή αιμορραγία στον αριστερό κροταφικό λοβό. Συνεχίστηκε η χορήγηση πρεδνιζολόνης και ο ασθενής εξήλθε κλινικά βελτιωμένος (Εικόνα 4).

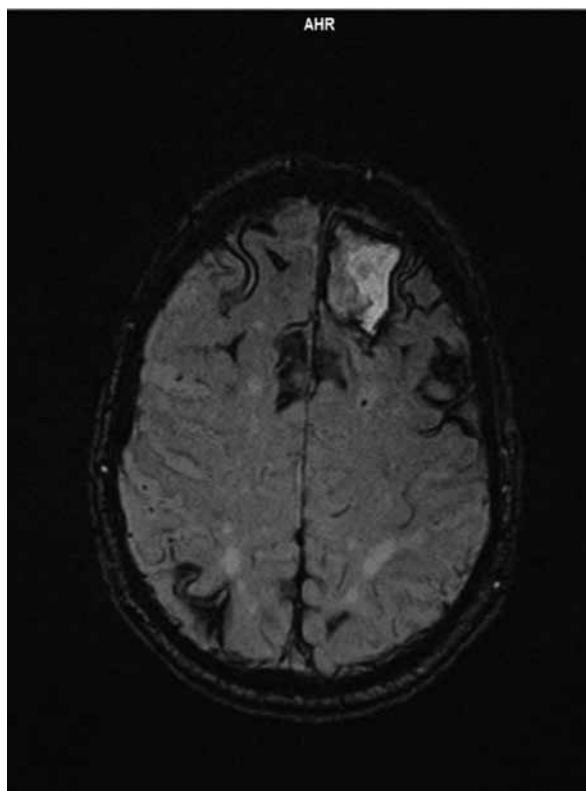
Μετά από 4 μήνες προσήλθε ξανά αναφέροντας διαταραχές όρασης οξείας εγκατάστασης. Κατά την νευρολογική εξέταση παρουσίαζε υποηληθιμιακή πάρεση προσωπικού νεύρου δεξιά, θετικά αρχέγονα αντανakλαστικά, αριστερή ημιανοψία και ζωηρές αντανakλάσεις δεξιά με εκτατικό πέλημα δεξιά. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε ευμεγέθη λοβιακή αιμορραγία ινιακά δεξιά (Εικόνα 5).

Ο ασθενής μετά την πάροδο 9 μηνών από την προηγούμενη αιμορραγία, παρουσίασε αιφνίδια αριστερή ημιπάρεση με συνοδό διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και επισκέφθηκε άλλο νοσοκομείο της πόλης σε ημέρα γενικής εφημερίας. Στον απεικονιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε ανεδείχθη νέα ευμεγέθη λοβιακή αιμορραγία μετωπιαία δεξιά. Ο ασθενής μετά από νοσηλεία 2 ημερών τελικά απεβίωσε.

Παθοφυσιολογία

Η εναπόθεση του β-αμυλοειδούς στο τοίχωμα των αγγείων του εγκεφάλου προκαλεί μια σειρά από αλ-

Εικόνα 3. MRI εγκεφάλου SWI ακολουθίες. Παρουσία αυστηρά λοβιακών φλοιϊκών μικροαιμορραγιών οι οποίες εντοπίζονται περιφερικά και υπαρχνοειδής αιμορραγία φλοιϊκά



πλαγές όπως απώλεια κυττάρων των λείων μυικών ινών των αγγείων, πάχυνση του τοιχώματός τους με συνοδό μείωση του εύρους του αυλού τους, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που οδηγούν τελικά σε εύθριπτα αγγεία, ευαίσθητα στο σχηματισμό μικροανευρυσμάτων και μικρορήξεων [13].

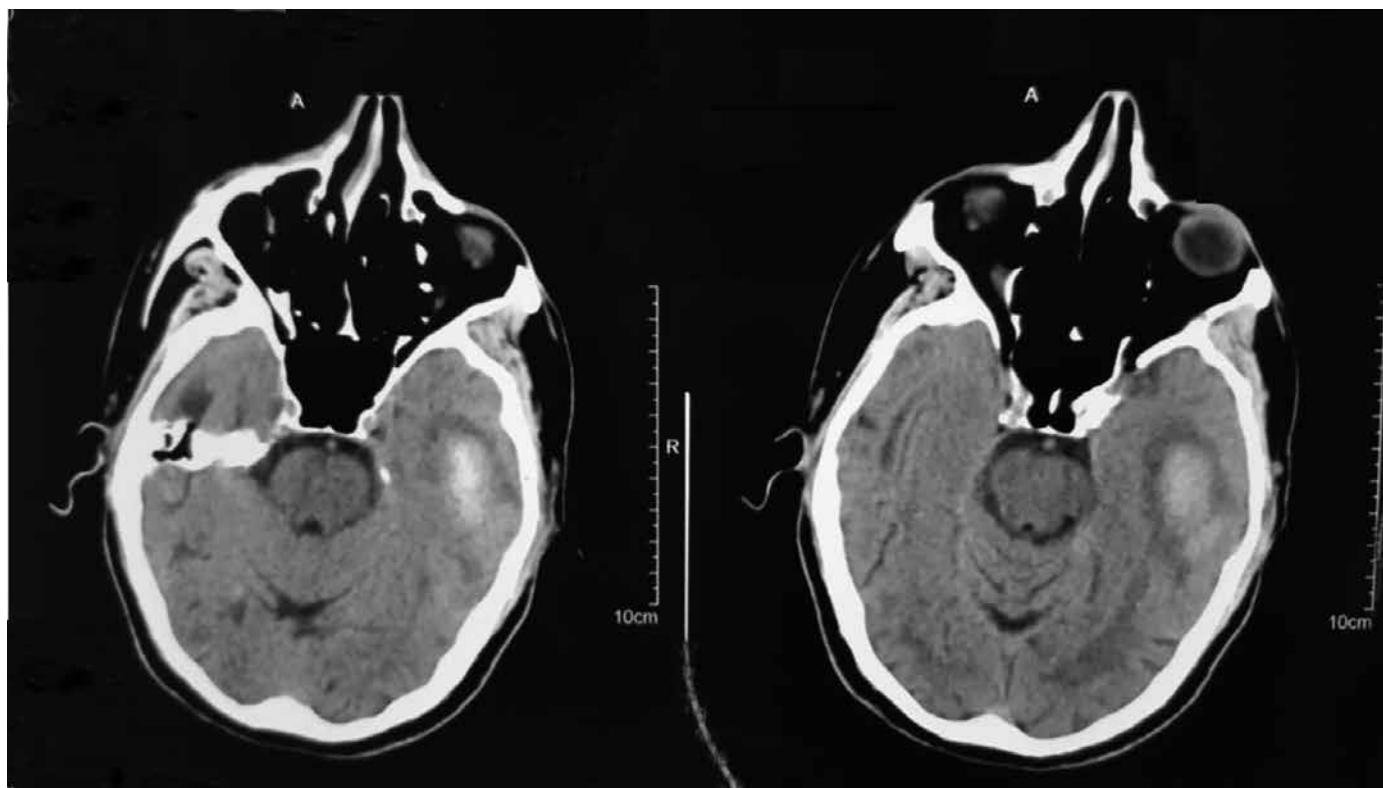
Η παθοφυσιολογία της CAA-ri δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Αν προηγείται η εναπόθεση του β-αμυλοειδούς η οποία πυροδοτεί τη φλεγμονώδη αντίδραση ή συμβαίνει το αντίστροφο, είναι ένα ερώτημα που δυστυχώς ακόμα δεν έχει απαντηθεί. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι οι ασθενείς που πάσχουν από CAA-ri παρουσιάζουν στην πλειονότητά τους το αλληλότιπο ε4 της APOE και συγκεκριμένα τον γονότυπο ε4/ε4, γεγονός που οδήγησε στην υπόθεση πως η ισομορφή ε4 της APOE συσχετίζεται με την πυροδότηση της φλεγμονώδους αντίδρασης πιθανώς μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος ή της μικρογλοίας[4,7]. Μία διαφορετική αλληλότιπο ενδιαφέρουσα υπόθεση για την παθογένεια της νόσου είναι η εκλεκτική αυτοάνοση αντίδραση μέσω αυτοαντισωμάτων έναντι του β-αμυλοειδούς που εδράζει στα αγγεία του εγκεφάλου [8].

Κλινικές εκδηλώσεις

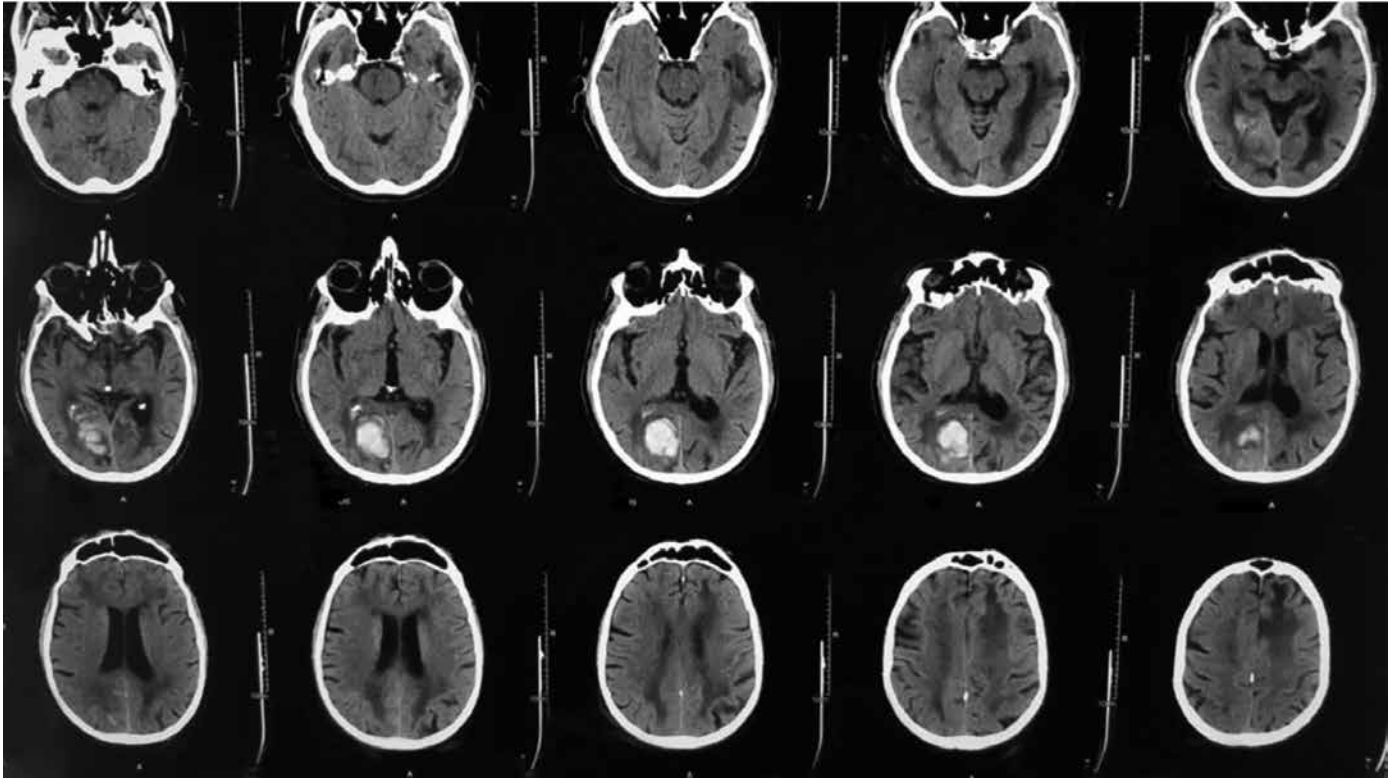
Τα κλινικά χαρακτηριστικά της CAA μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε πέντε βασικούς άξονες:

1. Συμπτωματικές, συνήθως λοβιακές, ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες.

Εικόνα 4. CT εγκεφάλου: ενδοεγκεφαλική λοβιακή αιμορραγία στον αριστερό κροταφικό λοβό



Εικόνα 5. CT εγκεφάλου: ενδοεγκεφαλική λοβιακή αιμορραγία στον δεξιό ινιακό λοβό



2. Ατραυματικές φλοιϊκές υπαραχνοειδείς αιμορραγίες.

3. Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα, γνωστά και ως amyloid spells.

4. Ισχαιμικά μικροέμφρακτα.

5. Γνωστική έκπτωση και άνοια.

Ενώ οι ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες υπερτασικής αιτιολογίας εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή των βασικών γαγγλίων, του θαλάμου, της γέφυρας και της παρεγκεφαλίδας, οι σχετιζόμενες με την CAA ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες έχουν συνήθως λοβιακή κατανομή, προτιμώντας μάλιστα κυρίως τον ινιακό και κροταφικό λοβό και λιγότερο το μετωπιαίο και το βρεγματικό [11]. Είναι ακόμη άγνωστο για ποιο λόγο η αμυλοειδική αγγειοπάθεια δείχνει αυτή την προτίμηση στις οπίσθιες περιοχές του εγκεφάλου αλλιώς εικάζεται πως λόγω της αυξημένης κυρτότητας των μικρών αρτηριών στον ινιακό λοβό εμποδίζεται η ομαλή αγγειακή παροχέτευση οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση της αιμορραγίας [12]. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη πολλαπλών ταυτόχρονων λοβιακών αιμορραγιών είναι ενδεικτική της CAA, ενώ παράλληλα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανεμφάνισης της αιμορραγίας, συνήθως στον ίδιο λοβό, σε ποσοστό 10% ανά έτος [13].

Η CAA αποτελεί τη συχνότερη αιτία ατραυματικής φλοιϊκής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς [14]. Σε αντίθεση με τις ανευρυσματικές υπαραχνοειδείς αιμορραγίες που εντοπίζονται κυρίως στις δεξαμενές της βάσης του

εγκεφάλου, οι σχετιζόμενες με CAA υπαραχνοειδείς αιμορραγίες αφορούν συνηθέστερα την κυρτότητα των ημισφαιρίων και μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να εκδηλώνονται κλινικά με τη μορφή παροδικών νευρολογικών συμπτωμάτων (amyloid spells). Τα amyloid spells είναι επαναλαμβανόμενα και στερεότυπα επεισόδια βραχείας διάρκειας (<30 min), που μπορεί να αφορούν αισθητικά φαινόμενα (παραισθησίες), κινητικά φαινόμενα (κίνηση μέλους – limb shaking) ή οπτικά φαινόμενα παρόμοια με την ημικρανική αύρα, που οφείλονται είτε σε επιληπτόμορφη δραστηριότητα είτε στο φαινόμενο της φλοιϊκής εξαπλούμενης καταστολής[13]. Πιστεύεται ότι πιθανώς αποτελούν προάγγελο λοβιακών αιμορραγιών και για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντική η διαφοροδιάγνωσή τους από παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (TIAs) ώστε να αποφευχθεί η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν μια ενδεχόμενη μελλοντική αιμορραγία.

Η γνωστική έκπτωση παρατηρείται κυρίως στις σοβαρές μορφές CAA και αφορά την ταχύτητα της αντίληψης και την επεισοδιακή μνήμη, ενώ μένουν σχετικά ανέπαφες η εννοιολογική μνήμη, η μνήμη εργασίας και η οπτικοχωρική αντίληψη [15].

Εν αντιθέσει με την κλασσική CAA χωρίς φλεγμονή, όπου η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών είναι ηπιότερη και βραδύτερη, η κύρια κλινική εκδήλωση της CAA-ri είναι η υποξεία ταχέως εξελισσόμενη ανοϊκή συνδρομή[4]. Επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις της CAA-ri αποτελούν η κεφαλαλγία,

Πίνακας 1. Επιδράσεις των νεότερων αντιεπιληπτικών στον οστικό μεταβολισμό

Κύρια κλινική εκδήλωση	CAA	CAA-ri
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	94%	0%
Γνωστική έκπτωση	3%	43%
Επιληπτικές κρίσεις	3%	57%

οι επιληπτικές κρίσεις, η διαταραχή συμπεριφοράς, η διαταραχή βάρδισης και εστιακά νευρολογικά ελλείμματα όπως ημιπάρεση, αφασία, αγνωσία, αταξία, ελλείμματα των οπτικών πεδίων και υπαισθησία [9,10]. Οι σημαντικότερες διαφορές αναφορικά με την κύρια κλινική εκδήλωση ανάμεσα στη φλεγμονώδη και τη μη-φλεγμονώδη CAA σε μια σειρά 41 ασθενών των Eng et al συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Σπανιότερα, η αμυλοειδική αγγειοπάθεια, φλεγμονώδης ή μη, μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας καθιστώντας έτσι δύσκολη τη διαφοροδιάγνωση από το σύνδρομο της αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) [16,17].

Νευροαπεικόνιση

Τα απεικονιστικά ευρήματα της CAA είναι χαρακτηριστικά και μπορούν να αποτελέσουν οδηγό για τη σωστή διάγνωση της. Εκτός από τις μεγάλες λοβιακές αιμορραγίες που θέτουν την υποψία της νόσου, σημαντική είναι η ανεύρεση μικροαιμορραγιών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, οι οποίες μάλιστα απεικονίζονται μόνο στις ειδικές ακολουθίες T2* ή SWI της μαγνητικής τομογραφίας. Επειδή οι συγκεκριμένες ακολουθίες δεν αποτελούν μέρος του απεικονιστικού πρωτοκόλλου στα περισσότερα ακτινολογικά εργαστήρια, είναι πολύ σημαντικό να ζητούνται οι συγκεκριμένες ακολουθίες επί κλινικής υποψίας αμυλοειδικής αγγειοπάθειας. Η τοπογραφική εμφάνιση των μικροαιμορραγιών ακολουθεί αυτή των μεγάλων αιμορραγιών. Πιο συγκεκριμένα ενώ οι μικροαιμορραγίες υπερτασικής αιτιολογίας εντοπίζονται κυρίως στα βασικά γάγγλια, το θάλαμο και τη γέφυρα, αυτές που οφείλονται σε CAA έχουν κυρίως λοβιακή εντόπιση και μάλιστα εντοπίζονται κυρίως στις περιοχές με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση β-αμυλοειδούς [25,27].

Ένα ακόμη σημαντικό ακτινολογικό χαρακτηριστικό της CAA είναι η τραυματική φλοιική υπαραχνοειδής αιμορραγία η οποία, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, αφορά κυρίως την κυρτότητα των ημισφαιρίων και πολλές φορές μπορεί να αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας [18]. Πολλοπλά επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλοιικών υπαραχνοειδών αιμορραγιών οδηγούν σε συσσώρευση και εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στο φλοιό της κυρτότητας των ημισφαιρίων, προκαλώντας έτσι την εμφάνιση φλοιικής επιπολής αιμοσιδήρωσης, που

αποτελεί ένα ακόμη απεικονιστικό χαρακτηριστικό της CAA και παρουσιάζεται ως περιοχές χαμηλού σήματος και γυροειδούς μορφολογίας στην κυρτότητα του εγκεφαλικού φλοιού, στις ακολουθίες T2* [28].

Άλλα δύο τυπικά χαρακτηριστικά της CAA είναι η λευκοεγκεφαλοπάθεια και τα ισχαιμικά μικροέμφρακτα. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια της CAA εμφανίζεται ως συρρέουσες εστίες υψηλού σήματος στις T2 και FLAIR ακολουθίες, περικοιλιακά και υποφλοιωδώς αφήνοντας ελεύθερες τις υποφλοιώδεις U ίνες, κυρίως στις οπίσθιες – ινιακές περιοχές, ενώ τα ισχαιμικά μικροέμφρακτα αποτελούν περιοχές υψηλού σήματος στις DWI ακολουθίες υποφλοιωδώς, που συχνά είναι ασυμπτωματικές [13].

Η ύπαρξη διευρυσμένων περιαγγειακών χώρων στα ημισοειδή κέντρα είναι ένα ακόμη απεικονιστικό χαρακτηριστικό που έχει συνδεθεί με την CAA και μπορεί να αποτελέσει έναν χρήσιμο απεικονιστικό βιοδείκτη στη διαγνωστική φαρέτρα του νευρολόγου [29].

Επιπλέον για την CAA-ri μπορεί να υπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα που ομοιάζουν με χωροκατακτητική εξεργασία και εμφανίζονται ως διηθητική βλάβη με ήπια φαινόμενα μάζας και χωρίς εμπλουτισμό, δυσχεραίνοντας ακόμη περισσότερο τη σωστή διάγνωση [30].

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της CAA περιλαμβάνει την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπερτασικής αιτιολογίας, το σύνδρομο της αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES), τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, ενώ ειδικότερα η CAA-ri πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από λοιμώξεις του ΚΝΣ (κυρίως την PML), τη νευροσαρκοείδωση και νεοπλασίες, όπως το λέμφωμα του ΚΝΣ και η καρκινωμάτωσης μηνιγγίτιδα [9]. Αν και η οριστική διάγνωση τόσο της CAA όσο και της CAA-ri τίθεται μόνο με βιοψία εγκεφάλου, όπου αναγνωρίζεται η εναπόθεση του β-αμυλοειδούς στη χρώση με το ερυθρό του Κονγκό, εντούτοις έχουν προταθεί διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση τους, τα οποία παρατίθενται στους πίνακες 2 και 3.

Διάφοροι βιοδείκτες έχουν αναγνωριστεί για να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικά εργαλεία για την CAA. Ανάμεσά τους σημαντική αξία φαίνεται να έχει η ανεύρεση σημαντικά χαμηλών επιπέδων του Αβ40 και του Αβ42 στο ENY ασθενών με πιθανή CAA σε σύγκριση με υγιείς αλλά και ασθενείς με νόσο του

Πίνακας 2. Κλασσικά και τροποποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση της εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας από το Boston Cerebral Amyloid Angiopathy Group

ΣΙΓΟΥΡΗ CAA
<p>Νεκροτομική εξέταση με ευρήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Λοβιακή, φλοιική ή φλοιο-υποφλοιώδης αιμορραγία • Σοβαρή CAA με αγγειοπάθεια • Απουσία άλλης διαγνωστικής βλάβης
ΠΙΘΑΝΗ CAA ΜΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
<p>Κλινική και ιστολογική (από αφαιρεθείσα αιμορραγία ή βιοψία εγκεφάλου) εξέταση με ευρήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Λοβιακή, φλοιική ή φλοιο-υποφλοιώδης αιμορραγία • Κάποιου βαθμού CAA στο ιστολογικό παρασκεύασμα • Απουσία άλλης διαγνωστικής βλάβης
ΠΙΘΑΝΗ CAA
<p>Κλινική και απεικονιστική (MRI ή CT) εξέταση με ευρήματα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Πολλαπλές αιμορραγίες περιορισμένες σε λοβιακές, φλοιικές ή φλοιο-υποφλοιώδεις περιοχές (περιλαμβάνονται και παρεγκεφαλιδικές αιμορραγίες) • Ηλικία > 55 ετών • Απουσία άλλης αιτιολογίας των αιμορραγιών
ΔΥΝΑΤΗ CAA
<p>Κλινική και απεικονιστική (MRI ή CT) εξέταση με ευρήματα Μονήρης λοβιακή, φλοιική ή φλοιο-υποφλοιώδης αιμορραγία Ηλικία > 55 ετών Απουσία άλλης αιτιολογίας της αιμορραγίας</p>

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια της φλεγμονώδους εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας

Διάγνωση	Κριτήρια
Πιθανή CAA-ri	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ηλικία >40 χρονών. 2. Παρουσία >1 από τα παρακάτω κλινικά χαρακτηριστικά: κεφαλαλγία, έκπτωση επιπέδου συνείδησης, διαταραχή συμπεριφοράς ή εστιακή νευρολογική σημειολογία και επιληπτικές κρίσεις, που δεν οφείλονται σε οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. 3. Μονήρης ή πολυεστιακές περιοχές υψηλού σήματος στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (φλοιο-υποφλοιώδεις ή εν τω βάθει) που είναι ασύμμετρες και επεκτείνονται στην υποφλοιώδη λευκή ουσία. Η ασύμμετρία δεν οφείλεται σε παλαιά ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. 4. Παρουσία >1 από τις παρακάτω φλοιο-υποφλοιώδεις αιμορραγικές βλάβες: εγκεφαλικές μακροαιμορραγίες, εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες ή επιπολής φλοιική αιμοσιδήρωση. 5. Απουσία κακοήθειας, λοίμωξης ή άλλης αιτιολογίας.
Δυνατή CAA-ri	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ηλικία >40 ετών. 2. Παρουσία >1 από τα παρακάτω κλινικά χαρακτηριστικά: κεφαλαλγία, έκπτωση επιπέδου συνείδησης, διαταραχή συμπεριφοράς ή εστιακή νευρολογική σημειολογία και επιληπτικές κρίσεις, που δεν οφείλονται σε οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. 3. Περιοχές υψηλού σήματος στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου που επεκτείνονται στην υποφλοιώδη λευκή ουσία. 4. Παρουσία >1 από τις παρακάτω φλοιο-υποφλοιώδεις αιμορραγικές βλάβες: εγκεφαλικές μακροαιμορραγίες, εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες ή επιπολής φλοιική αιμοσιδήρωση. 5. Απουσία κακοήθειας, λοίμωξης ή άλλης αιτιολογίας.

Alzheimer [19]. Επιπλέον έχει βρεθεί πως τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης ταυ αλβύ και της ολικής ταυ πρωτεΐνης είναι υψηλότερα σε ασθενείς με CAA σε σχέση με τους υγιείς αλβύ χαμηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς με νόσο Alzheimer [19,20]. Τέλος σημαντικό ρόλο στην πρόληψη αναγνώριση της CAA-ri μπορεί να διαδραματίσει η ανεύρεση στο ENY των ειδικών αντι-Αβ αυτοαντισωμάτων [8].

Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με CAA έχει τρεις βασικούς στόχους:

- την αντιμετώπιση των αιμορραγιών στην οξεία φάση,
- την πρόληψη για την αποφυγή νέων αιμορραγικών συμβαμάτων,
- την ειδική αντι-αμυλοειδική αγωγή που βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο.

Για την αντιμετώπιση των οξέων αιμορραγιών σε ασθενείς με CAA δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες και ακολουθούνται οι ίδιες οδηγίες που ισχύουν και για τις αιμορραγίες υπερτασικής αιτιολογίας. Έτσι το πιο σημαντικό βήμα είναι η επιθετική αντιμετώπιση της υπέρτασης και ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης στα επιθυμητά επίπεδα (ΣΑΠ <140mmHg) [21]. Η νευροχειρουργική παρέμβαση, όπου δεν υπάρχουν ισχυρές αντενδείξεις, είναι σχετικά ασφαλής, ενώ παράγοντες κινδύνου για δυσμενή μετεχειρητική πορεία αποτελούν η ηλικία άνω των 75 ετών, η ενδοκοιλιακή επέκταση της αιμορραγίας και η άνοια [22].

Για την αποφυγή νέων αιμορραγιών θα πρέπει να υπάρχει αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, ενώ θα πρέπει να αποφεύγεται ή και να διακόπτεται η χορήγηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, λαμβάνοντας φυσικά υπόψη τη σχέση οφέλους-κινδύνου.

Οι αντι-αμυλοειδικές θεραπείες, όπως το ponezumab, που βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο, είναι μονωκλωνικά αντισώματα που συνδέονται με το καρβοξυλικό άκρο του Αβ40, δεσμεύοντας έτσι το β-αμυλοειδές που βρίσκεται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [23]. Πρόκειται για μια πολλαπλά υποσχόμενη θεραπεία που μένει να αποδειχτεί η αποτελεσματικότητά και η ασφάλειά της.

Ειδικότερα για την CAA-ri είναι πολύ σημαντική η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση διότι υπάρχουν ενδείξεις πως οι ασθενείς αυτοί απαντούν καλά σε ανοσοκατασταλτική αγωγή [9]. Τα κορτικοστεροειδή σε μεγάλες δόσεις είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη αγωγή, αν και δεν έχει ακόμα καθοριστεί σαφές δοσολογικό σχήμα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών στην CAA-ri δεν είναι γνωστός. Μια υπόθεση είναι ότι μειώνουν τις φλεγμονώδεις επιδράσεις του β-αμυλοειδούς μέσω της αύξησης των επιπέδων της IL-6 και της μεταίληρωπρωτεΐνης-2 εντός των λείων μυικών κυττάρων των εγκεφαλικών

αγγείων [26]. Άλλα ανοσοκατασταλτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί και έχουν δείξει καλά αποτελέσματα όσον αφορά την κλινική βελτίωση των ασθενών, είναι η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη και η αζαθειοπρίνη [10]. Εκτός όμως από την κλινική βελτίωση των ασθενών που έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή, έχει παρατηρηθεί και απεικονιστική βελτίωση των ευρημάτων που αφορά στη μείωση των μικροαιμορραγιών [24].

Συμπεράσματα

Σε παθολογοανατομικά ευρήματα η αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου ανευρίσκεται στο 23% έως 57% σε ασυμπτωματικούς ηλικιωμένους ασθενείς [31]. Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ως κλινική εκδήλωση της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, αποτελεί το 10-34% του συνόλου των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών και εμφανίζεται τυπικά στην όγδοη δεκαετία της ζωής. Είναι συνήθως λοβιακή σε εντόπιση, συχνά πολυεστιακή και τείνει να υποτροπιάζει συχνότερα από την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπερτασικής αιτιολογίας. Η CAA-ri αποτελεί υπότυπο της CAA, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με οξεία ή υποξεία έναρξη κεφαλαλγίας, γνωστικών και συμπεριφορικών αλλαγών, επιληπτικές κρίσεις και εστιακών νευρολογικών ελλειμμάτων.

Η διάγνωση τίθεται μόνο με την βιοψία εγκεφάλου, ωστόσο πρέπει να υπάρχει αυξημένη κλινική υποψία σε ασθενείς άνω των 60 ετών που εμφανίζουν υποτροπιάζουσες λοβιακές αιμορραγίες που δεν οφείλονται σε άλλη αιτία. Στη διάγνωση της πιθανούς αμυλοειδικής αγγειοπάθειας του εγκεφάλου βοηθά η MRI εγκεφάλου με ακολουθίες Susceptibility-weighted images και gradient echo T2*, οι οποίες είναι χρήσιμες στην ανίχνευση λοβιακών μικροαιμορραγιών, φλοιϊκής υπαρχνοειδούς αιμορραγίας και φλοιϊκής αιμοσιδήρωσης. Η υψηλή κλινική υποψία και η εφαρμογή των διαγνωστικών κριτηρίων βοηθά στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με την φλεγμονώδη μορφή της CAA. Τα ανοσοκατασταλτικά αποτελούν θεραπεία εκλογής, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία για τα ποια σχήματα επιδρούν καλύτερα στο μηχανισμό της πάθησης.

Βιβλιογραφία

1. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987;18:311e24.
2. Masahito Yamada. Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging Concepts. *Journal of Stroke* 2015;17(1):17-30.
3. Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Frangione B, Rostagno A, Ghiso J. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 115-30.
4. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg

- SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004;55:250-256.
5. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. Ab-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005; 128:500-515.
 6. Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, Brown RD Jr, Christianson T, Giannini C. A β -related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology*. 2013 Oct 29;81(18):1596-603.
 7. Keene CD, Cudaback E, Li X, Montine KS, Montine TJ. Apolipoprotein E isoforms and regulation of the innate immune response in brain of patients with Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2011 Dec;21(6):920-8.
 8. Piazza F, Greenberg SM, Savoirdo M, Gardinetti M, Chiapparini L, Raicher I, Nitrini R, Sakaguchi H, Brioschi M, Billo G, Colombo A, Lanzani F, Piscoquito G, Carriero MR, Giaccone G, Tagliavini F, Ferrarese C, DiFrancesco JC. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol*. 2013 Apr;73(4):449-58.
 9. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jan;82(1):20-6.
 10. Castro Caldas A, Silva C, Albuquerque L, Pimentel J, Silva V, Ferro JM. Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Inflammation: Report of 3 Cases and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Sep;24(9):2039-48.
 11. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005;58:459e62.
 12. Attems J, Jellinger K, Thal DR, et al. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:75e93.
 13. Andreas Charidimou, Qiang Gang, David J Werring. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):124-37.
 14. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2014;45:1151-3.
 15. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol* 2011;69:320e7.
 16. Oh U, Gupta R, Krakauer JW, Khandji AG, Chin SS, ElkindMS Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):494-7.
 17. Marcelo D. Mendonca, MD, Andre Caetano, MD, Miguel Pinto, MD, Vera Cruz e Silva, MD, Miguel Viana-Baptista, MD, PhD Stroke-Like Episodes heralding a Reversible Encephalopathy: Microbleeds as the Key to the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation A Case Report and Literature Review *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Sep;24(9):e245-50.
 18. Murthy R. Chamarthy, Yogesh Kumar, Michael D. Meszaros, Ankit Shah, Mark A. Rosovsky Isolated Central Sulcus Hemorrhage: A Rare Presentation Most Frequently Associated with Cerebral Amyloid Angiopathy Case Reports in Radiology Volume 2012 (2012), Article ID 574849.
 19. Verbeek MM, Kremer BPH, Rikkert MO, van Domburg PHMF, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebrospinal Fluid Amyloid β 40 Is Decreased in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Annals of neurology*. 2009;66(2):245-249.
 20. Renard D, Castelnovo G, Wacogne A, Le Floch A, Thouvenot E, Mas J, Gabelle A, Labauge P, Lehmann S. Interest of CSF biomarker analysis in possible cerebral amyloid angiopathy cases defined by the modified Boston criteria. *J Neurol*. 2012 Nov;259(11):2429-33.
 21. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108e29.
 22. Zhang Y, Wang X, Schultz C, Lanzino G, Rabinstein AA. Postoperative outcome of cerebral amyloid angiopathy-related lobar intracerebral hemorrhage: case series and systematic review. *Neurosurgery*. 2012 Jan;70(1):125-30.
 23. La Porte SL, Bollini SS, Lanz TA, Abdiche YN, Rusnak AS, Ho WH, et al. Structural basis of C-terminal β -amyloid peptide binding by the antibody ponzumab for the treatment of Alzheimer's disease. *J Mol Biol* 2012;421:525-536.
 24. Andreas Träschótz, MD, Theophilos Tzaridis, MD, Arndt-Hendrik Penner, MD, Klaus Kuchelmeister, MD, Horst Urbach, MD, Elke Hattingen, MD, Michael T. Heneka, MD. Reduction of microbleeds by immunosuppression in a patient with Ab-related vascular inflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e165.
 25. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165e74.
 26. Previti ML, Zhang W, Van Nostrand WE. Dexamethasone diminishes the pro-inflammatory and cytotoxic effects of amyloid beta-protein in cerebrovascular smooth muscle cells. *J Neuroinflammation*. 2006;3:18.
 27. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid

- deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010;68:545e8.
28. Linn J, Herms J, Dichgans M, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:184e6.
29. Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, Burnell M, Varlet P, Peeters A, et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology* 2014;82:57-62.
30. Ronsin S, Deiana G, Geraldo AF, Durand-Dubief F, Thomas-Maisonneuve L, Formaglio M, Desestret V, Meyronet D, Nighoghossian N, Berthezène Y, Honnorat J, Ducray F. Pseudotumoral presentation of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation *Neurology*. 2016 Feb 5. pii: 10.1212/WNL.0000000000002444.
31. Coria F, Rubio I. Cerebral amyloid angiopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996;22:216-27.
32. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Boulouis G, Piazza F, DiFrancesco JC, Frosch MP, Pontes-Neto OV, Shoamanesh A, Reijmer Y, Vashkevich A, Ayres AM, Schwab KM, Viswanathan A, Greenberg SM. Validation of Clinicoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol*. 2016 Feb 1;73(2):197-202.

δραστηριότητες
συνεδρία
βιβλία

Νευρολογικές Εικόνες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Η ΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΤΡΟΛΟΓΟΥ

Παρίσης Δ., Ψημμένος Γ., Αφράντου Θ., Ιωαννίδης Π., Γρηγοριάδης Ν.

Β' Νευρολογική κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Περιγράφουμε για πρώτη φορά την λεγόμενη στάση του αστρολόγου σε ασθενή με οφθαλμική μυασθένεια, δηλαδή την ελαφρά έκταση της κεφαλής, σε συνδυασμό με στροφή του βλέμματος προς τα κάτω και σύσπαση του μετωπιαίου μυός. Η στάση αυτή έχει διαγνωστική αξία σε περιπτώσεις οφθαλμοφαρυγγικής μυϊκής δυστροφίας, ενώ η θέση της στην διερεύνηση του μυασθενικού ασθενούς είναι άγνωστη.

Λέξεις κλειδιά: Μυασθένεια, βλεφαρόπτωση, διπλωπία, αστρολογική στάση

THE ASTROLOGIST'S POSTURE

Parissis D., Psimmenos G., Afrandou Th., Ioannidis P., Grigoriadis N.

B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, AXEPA Hospital

Abstract

A 65-year-old man with a recent history of ocular myasthenia gravis displayed the so called astrologist's posture, consisting of neck retroflexion, downward gaze and contraction of the frontalis muscle. This posture is thought to be a compensation for severe bilateral ptosis; however, the diagnostic value of this sign in myasthenia gravis is yet to be defined.

Key words: Myasthenia gravis, ptosis, diplopia, astrologist's posture

Ασθενής 65 ετών προσήλθε για διερεύνηση διαλείπουσας αμφοτερόπλευρης βλεφαρόπτωσης και διπλωπίας, αρχομένης από μηνός. Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα του ορολογικού και νευροφυσιολογικού ελέγχου τεκμηρίωσαν τη διάγνωση της οφθαλμικής μυασθένειας.

Η επισκόπηση του ασθενούς εκ του πλαισίου αποκάλυψε την λεγόμενη αστρολογική στάση, η οποία συνίσταται σε: τάση προς έκταση της κεφαλής, προς τα κάτω στροφή του βλέμματος και σύσπαση του μετωπιαίου μυός (βλ. εικόνα 1). Η στάση αυτή θεωρείται αντισταθμιστική, προκειμένου να υπερκεραστεί ο περιορισμός του οπτικού πεδίου που προκαλεί η βλεφαρόπτωση. Ο όρος αστρολογική στάση έχει προταθεί από τον Sir Jonathan

Hutchinson και θεωρείται ότι μπορεί να συμβάλει στην διαφορική διάγνωση της οφθαλμοφαρυγγικής μυϊκής δυστροφίας από την προϊούσα εξωτερική οφθαλμοπληγία [1].

Η παρουσία της εν λόγω στάσης σε ασθενή με βαρεία μυασθένεια δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία, συνεπώς η όποια διαγνωστική της αξία σε αυτό το πλαίσιο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Βιβλιογραφία

1. Smits BW, van der Sluijs BM, van Engelen BG. Neurological picture. The astrologist's posture: a useful clinical observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb; 82(2):164. doi: 10.1136/jnnp.2010.211953. Epub 2010 Jun 15.



Η εικόνα υπόκειται σε περιορισμούς, απαγορεύεται η ανατύπωση και χρήση της

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες.

ημερίδες
νευρολογικ
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2018

- ❖ **15-18 March 2018: Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies an AAT-AD/PD Focus Meeting**, Torino, Italy
- ❖ **22-25 March 2018: The 12th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)** Warsaw, Poland
- ❖ **31 Μαρτίου 2018: 36° Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ENE «Αταξία»**, Αθήνα
- ❖ **11-13 Απριλίου 2018: 27th European Stroke Conference 2018**, Athens, Greece
- ❖ **20-21 April 2018: 50 Years MEG, The International and European Societies of Magnetoencephalography**, Poros, Greece
- ❖ **21-27 April 2018: AAN 2018 Annual Meeting**, Los Angeles
- ❖ **28 Απριλίου 2018: 37° Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ENE «Κεφαλαλγία»**, Θεσσαλονίκη
- ❖ **1-6 May 2018: 31st International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN)**, Washington, DC
- ❖ **3-6 Μαΐου 2018: 11° Πανελλήνιο & 10° Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό & Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο**, Ζάκυνθος
- ❖ **16-18 May 2018: 4th European Stroke Organization Conference**, Gothenburg, Sweden
- ❖ **18-20 Μαΐου 2018: 12° Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας**, Ιωάννινα
- ❖ **31 Μαΐου - 3 Ιουνίου 2018: 29° Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας**, Κέρκυρα
- ❖ **16-19 June 2018: 4th Congress of the European Academy of Neurology**, Lisbon