

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
Κ. Βουμβουράκης
Γ. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Σ. Γιαννόπουλος
Κ. Κουμάκης
Κ. Κυλιντρίας
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Τσιβγούλης
Γ. Ρούντολφ
Μ. Βικελής
Ε. Δαρδιώτης
Ε. Καπάκη
Γ. Δερετζή
Σ. Γιαννόπουλος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συτροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συτροφιού

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, Χαμόμυλο 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

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 28, Τεύχος 4, Ιούλιος - Αύγουστος 2019

Περιεχόμενα

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

▲ ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΑΞΙΟΝΕΣ

Κωνσταντίνος Βαδικόλιας, Γεώργιος Τσιβγούλης, Χαρίκλεια Πρώιου, Νικόλαος Γρηγοριάδης

(εκ μέρους των Δ.Σ. και της Ομάδας Εργασίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων και της Hellenic Alliance for Stroke sso)

6

ΑΡΘΡΑ

▲ REBOUND ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΦΙΝΓΚΟΛΙΜΟΔΗΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Λίνα Παλαιοδήμου, Γεώργιος Τσιβγούλης, Δημήτριος Κίτσος, Αικατερίνη Θεοδώρου, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου, Ματίλντα Παπαθανασίου, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης

14

▲ ΔΥΣΤΟΝΙΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΕΝΔΟΜΥΕΛΙΚΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΜΣΣ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ – ΑΝΑΦΟΡΑ ΔΥΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Παναγιώτης Μ. Πηλωμαρίτης, Κωνσταντίνος Α. Σωτηρίου, Αργυρώ Ι. Κιαμίλη, Θωμάς Ν. Θωμαΐδης

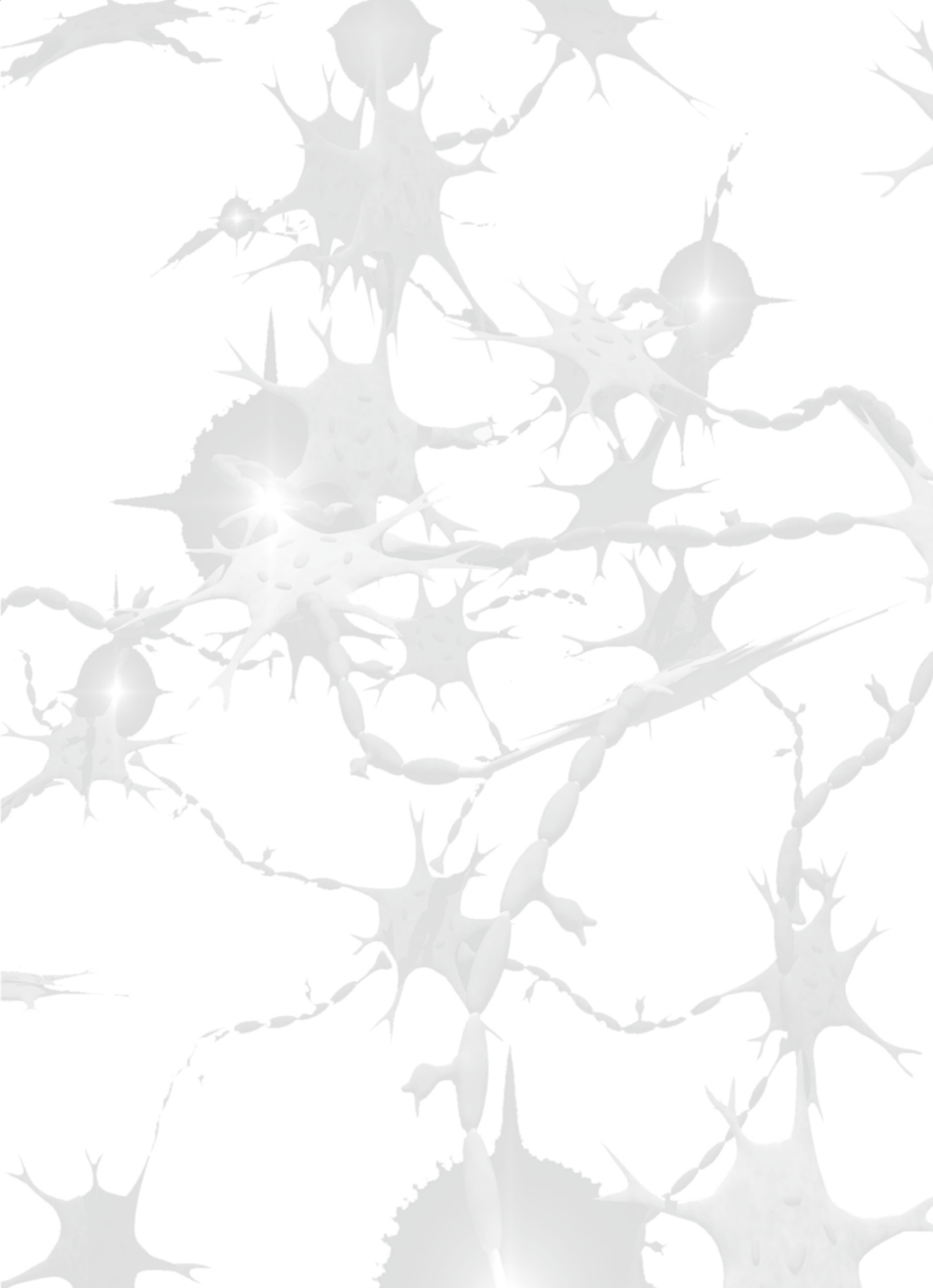
21

▲ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ GRAVIS ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γεώργιος Ευσταθίου, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος, Γεωργία Καραμαντζάννη, Κωνσταντίνος Σωτηρίου, Ιωάννης Τζάρτος, Αργυρώ Κιαμίλη, Βαρβάρα Αλιμπέρτη

25

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



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
K. Voumvourakis
Gen Secretary: K. Vadikolias
Treasurer: J. Rudolf
Members: S. Giannopoulos
K. Koumakis
K. Kilintireas
N. Triantafyllou

EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

ASSOCIATE EDITORS

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

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

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 28:4 July - August 2019

Contents

CONSENSUS DOCUMENT

▲ ACTION PLAN FOR STROKE IN GREECE: BASIC TARGETS

*Konstantinos Vadikolias, George Tsivgoulis, Hariklia Proios,
Nikolaos Grigoriadis*

(on behalf of the Board of Directors and the Working Group of the Hellenic Neurological Society, Hellenic Society of Cerebrovascular Diseases & Hellenic Alliance for Stroke)

6

REVIEWS

▲ REBOUND SYNDROME FOLLOWING FINGOLIMOD DISCONTINUATION IN MULTIPLE SCLEROSIS

*Lina Palaodimou, Georgios Tsivgoulis, Dimitrios Kitsos, Aikaterini Theodorou,
Georgia Papagiannopoulou, Matilda Papathanasiou,
Konstantinos Voumvourakis*

14

▲ DYSTONIA DUE TO CERVICAL MYELITIS AS PRESENTING SYMPTOM OF MULTIPLE SCLEROSIS – REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF LITERATURE

*Panayiotis M. Plomaritis, Konstantinos A. Sotiriou, Argyro I. Kiamili,
Thomas N. Thomaidis*

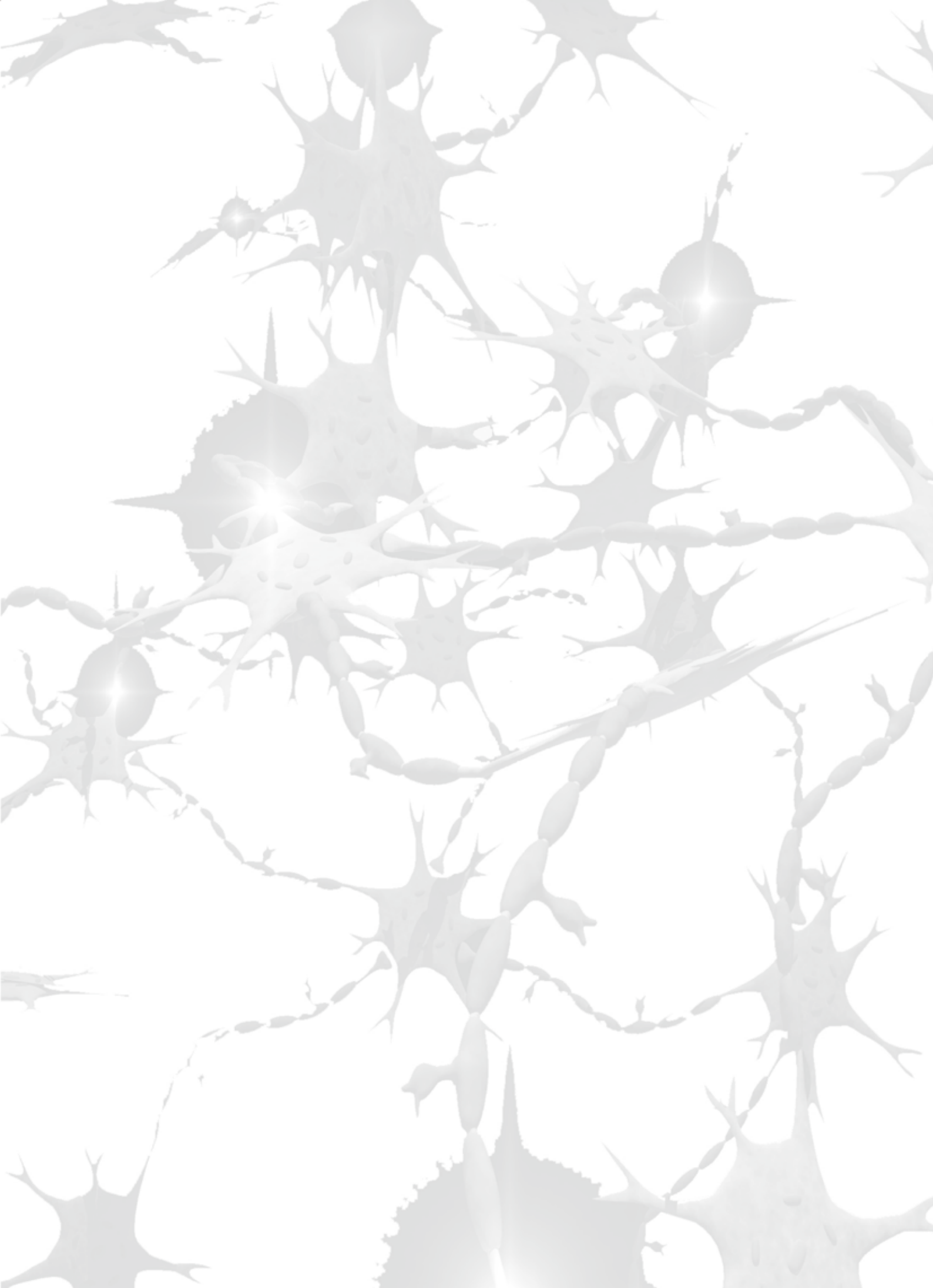
21

▲ COEXISTENCE OF MYASTHENIA GRAVIS WITH NEUROMYELITIS OPTICA: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

*Georgios Efstathiou, Konstantinos Ntasopoulos, Georgia Karamantzianni,
Konstantinos Sotiriou, Ioannis Tzartos, Argyro Kiamili, Varvara Alimperti*

25

NEWS



δραστηριότητες
συνεδριολογία
βιβλία

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ...



ημερίδες
νευρολογικά
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»

ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ, HELLENIC ALLIANCE FOR STROKE SSO

ΣΧΕΔΙΟ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΑΞΟΝΕΣ*

Κωνσταντίνος Βαδικόλλιας, Γεώργιος Τσιβγούλης, Χαρίκλεια Πρώιου, Νικόλαος Γρηγοριάδης

(εκ μέρους των Δ.Σ. και της Ομάδας Εργασίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων και της Hellenic Alliance for Stroke sso)

Περίληψη

Το Σχέδιο Δράσης για τα ΑΕΕ στην Ευρώπη για τα έτη 2018-2030 είναι ένα κοινό πρόγραμμα που προέκυψε από την συνεργασία SAFE-Stroke Alliance for Europe με τον ESO -European Stroke Organization. Η Hellenic Alliance-Action for Stroke (Ελληνική Συνεργασία για τα ΑΕΕ- εθνικό μέλος της SAFE), με την Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία και την Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων συνεργάζονται για τη μεταφορά του σχεδίου στην Ελληνική πραγματικότητα. Το ΑΕΕ παραμένει μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας στην Ευρώπη και οι προγνώσεις δείχνουν ότι η επίπτωση, παρά τις προσπάθειες, δε θα μειωθεί την επόμενη δεκαετία. Στην Ελλάδα πρόσφατα δημοσιευμένα σταθμισμένα επιδημιολογικά δεδομένα (Evros Stroke Registry) δείχνουν μία πολύ υψηλή επίπτωση εκδήλωσης ΑΕΕ: 587/100000 κατοίκους/έτος.

Το σχέδιο δράσης για την Ευρώπη έθεσε 4 κύριους στόχους: (1) να μειωθεί ο αριθμός των ΑΕΕ κατά 10%, (2) η αντιμετώπιση τουλάχιστο του 90% του συνόλου των ασθενών με ΑΕΕ να γίνεται σε Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ (stroke units), (3) να αναπτυχθούν εθνικά σχέδια δράσης για την συνολική αλυσίδα ενεργειών και (4) να επιτευχθεί εθνική στρατηγική για πολυπαραγοντικές παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία, που αφορούν την πρόληψη και αντιμετώπιση.

Στην Ελλάδα, παρά την σημαντική πρόοδο σήμερα καθώς έχει αυξηθεί θεαματικά ο αριθμός των ασθενών που αντιμετωπίζονται με οξείες θεραπείες (σχεδόν το σύνολο των νευρολογικών κλινικών που χορηγούν πλήρη ειδικότητα παρέχουν αυτή την δυνατότητα όπως και μικρός αριθμός άλλων κλινικών τόσο στην Αθήνα όσο και στην περιφέρεια) υπάρχουν σημαντικά προβλήματα ειδικότερα στην ανάπτυξη των stroke units αλλήλα και στο θέμα της αποκατάστασης. Κατά συνέπεια αξιολογώντας τις ιδιαιτερότητες στο σχέδιο δράσης για τα ΑΕΕ στην Ελλάδα τίθενται 7 άξονες – προτεραιότητες : 1. Η Οργάνωση Μονάδων ΑΕΕ (stroke units) σε κάθε νοσοκομείο που νοσηλεύει ΑΕΕ, στο πρότυπο των στεφανιαίων Μονάδων. 2. Εκπαίδευση προσωπικού & σχέδιο ενεργειών. 3. Ενημέρωση πληθυσμού. 4. Εθνική στρατηγική για την πρόληψη. 5. Δευτερογενής πρόληψη –μέτρα παρακολούθησης ασθενών 6. Ανάπτυξη σχεδίου και αλγορίθμου για την Αποκατάσταση. 7

* Κείμενο – πλαίσιο ομοφωνίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων και της Ελληνικής Συνεργασίας για τα ΑΕΕ (Hellenic Alliance for Stroke).

Σε ακολουθία με το:

Σχέδιο Δράσης για τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια στην Ευρώπη 2018-2030.

Stroke Alliance for Europe & European Stroke Organization.

Παρουσίαση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο 28 Μαρτίου 2019.

Επιμέλεια κειμένου:

Κωνσταντίνος Βαδικόλλιας, Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ

Γεώργιος Τσιβγούλης, Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Χαρίκλεια Πρώιου, Επικ Καθηγήτρια Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Πολιτικής ΠΑΜΑΚ

Νικόλαος Γρηγοριάδης, Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ

Εκ μέρους των Δ.Σ. και της Ομάδας Εργασίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας,

Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων,

Ελληνικής Συνεργασίας για τα ΑΕΕ/Hellenic Alliance for Stroke – SAFE National member

Δημιουργία εθνικής βάσης δεδομένων και καταγραφών. Για κάθε έναν από τους άξονες προτείνονται πρώτα μέτρα και απευθύνεται πρόσκληση στις αρχές υγείας και άλλους επιστημονικούς φορείς για συνεργασία. Η ανάγκη δημιουργίας Εθνικού Σχεδίου για την Αντιμέτωπιση των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων είναι επιτακτική για την Ελλάδα. Οι άξονες προτεραιότητας που αναφέρθηκαν είναι σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό σχέδιο δράσης και συνοψίζουν τις βασικές ενέργειες που αφορούν την Ελληνική πραγματικότητα.

ACTION PLAN FOR STROKE IN GREECE: BASIC TARGETS

Konstantinos Vadikolias, George Tsvigoulis, Hariklia Proios, Nikolaos Grigoriadis

(on behalf of the Board of Directors and the Working Group of the Hellenic Neurological Society, Hellenic Society of Cerebrovascular Diseases & Hellenic Alliance for Stroke)

Abstract

The European Stroke Action Plan (ESAP) for the years 2018 to 2030 was prepared by the European Stroke Organisation (ESO) in collaboration with the Stroke Alliance for Europe (SAFE). The Hellenic Alliance-Action for Stroke (national member of SAFE) together with the Hellenic Neurological Society and the Hellenic Society of Cerebrovascular Diseases are currently working together to prepare the Stroke Action Plan for Greece based on ESAP basic targets. Stroke remains one of the leading causes of death and disability in Europe, and projections show that despite all efforts the burden of stroke will not decrease in the next decade. Recent epidemiological data from Greece (Evros Stroke Registry) show a very high stroke rate of about 587 new stroke incidents per 100000 inhabitants/year in Greece.

The ESAP has identified four overarching targets for 2030: (1) to reduce the absolute number of strokes in Europe by 10%, (2) to treat 90% or more of all patients with stroke in Europe in a dedicated stroke unit as the first level of care, (3) to have national plans for stroke encompassing the entire chain of care, (4) to fully implement national strategies for multisector public health interventions, related to prevention and treatment.

Despite the significant progress to-date while there is a substantial increase in the number of patients that receive acute treatment (almost all neurology clinics that offer full specialization provide this capability and the same holds for a small number of other clinics in Athens as well as in the rest of the country, there are significant problems especially for the development of stroke units and for the issue of rehabilitation). Consequently, assessment of the specific aspects of the Stroke Action Plan in Greece resulted in 7 axes or priorities: 1. Organization of stroke units in every hospital that treats stroke in the standard of the coronary care unit 2. Personnel training and action plan 3. Public awareness 4. National strategy for prevention. 5. Secondary Prevention and Patient Monitoring Measures 6. Development of a plan and algorithm for Rehabilitation. 7 Creation of a national database and registry. First steps are proposed for each of these axes and the health authorities and other scientific bodies are invited for cooperation.

The need for a National Plan for the treatment of Stroke is imperative for Greece. The priorities mentioned above are in line with the European Action Plan and summarize the key actions specific to the Greek reality.

Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι μέσα στο 2019 περίπου 610.000 άτομα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) θα υποστούν Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ). Αυτό αντιστοιχεί σε περισσότερο από ένα επεισόδιο/λεπτό. Το εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι καταστροφικό και να οδηγήσει σε θάνατο ή αναπηρία, αλλιάζοντας ριζικά τη ζωή των πασχόντων και των αγαπημένων τους.

Το 2017 η SAFE –Stroke Alliance for Europe– μαζί με τον ESO –European Stroke Organization– συντάξε μια αναλυτική επισκόπηση της κατάστασης των ΑΕΕ και της αντιμετώπισής τους στην Ευρώπη. Η «Αναφορά για την Επίπτωση των ΑΕΕ στην Ευρώπη» αποκάλυψε σημαντικές διαφορές μεταξύ χωρών αλλιά και μέσα στις ίδιες τις χώρες, σε όλο το φάσμα της αντιμετώπισης και αποκατάστασης.

Η αναφορά προβλέπει βάση των στοιχείων ότι **μεταξύ των ετών 2015 και 2035, ο αριθμός των ΑΕΕ αναμένεται να αυξηθεί κατά 34% στην Ευρώπη**. Σε αυτό συντελεί η αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού αν και το εγκεφαλικό αφορά σε πολλή περιπτώσεις νέα άτομα. Ο αριθμός των ατόμων μετά το ΑΕΕ αναμένεται να αυξηθεί κατά ένα εκατομμύριο, φτάνοντας τους 4.631.050 επιζώντες. Το τελικό κόστος των ΑΕΕ υπολογίζεται στα 45 δισεκατομμύρια Ευρώ και πρόκειται να αυξηθεί.

Το Σχέδιο Δράσης για τα ΑΕΕ στην Ευρώπη είναι ένα κοινό πρόγραμμα που προέκυψε από αυτήν τη συνεργασία. Το Σχέδιο είναι ταυτόχρονα κοινό πλαίσιο αναφοράς αλλιά και ηρόσκληση για δράση. Η SAFE καλεί όλους τους αρμόδιους για τη λήψη αποφάσεων να αξιοποιήσουν τη θέση τους και να κατευθύνουν την αλλιά στην πολιτική υγείας, να ηγηθούν ερευνητικών δράσεων, να βελτιώσουν την τοπική διαχείριση των ΑΕΕ και τη φροντίδα εστιασμένη στον ασθενή. Στην εκπόνηση του Σχεδίου Δράσης για τα ΑΕΕ στην Ευρώπη συμμετείχαν ειδικοί στο θέμα από όλη την Ευρώπη, μέλη του ESO και εκπρόσωποι της SAFE (από την Ελλάδα: Γ. Τσιβγούλης, Καθηγητής ΕΚΠΑ, εκπρόσωπος ειδικής επιτροπής της ESO και Χ Πρώιμου, Επικ. Καθηγήτρια ΠΑΜΑΚ, εκπρόσωπος ΔΣ της SAFE). Έγινε επίσημη παρουσίαση του σχεδίου στις 28 Μαρτίου 2019 σε ειδική συνεδρία στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο.

Η Hellenic Alliance - Action for Stroke (Ελληνική Συνεργασία για τα ΑΕΕ - εθνικό μέλος της SAFE), με την Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία και την Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων συνεργάζονται για τη μεταφορά του σχεδίου στην Ελληνική πραγματικότητα. Ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη σημαντικές δράσεις, όπως περιγράφονται στην τελευταία ενότητα του παρόντος. Είναι σημαντικό να διεκδικηθούν οι στόχοι που τέθηκαν για τα ΑΕΕ στην Ευρώπη ώστε να μειωθεί και να ελαχιστοποιηθεί ο αντίκτυπος του κόστους στον ασθενή, την οικογένειά του, την κοινωνία και το σύστημα υγείας.

Εισαγωγή: επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα

Το ΑΕΕ παραμένει μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας στην Ευρώπη και οι προγνώσεις δείχνουν ότι η επίπτωση, παρά τις προσπάθειες, δε θα μειωθεί την επόμενη δεκαετία. Ένας σημαντικός παράγοντας που εμπλέκεται είναι ότι μέχρι το 2030, ο πληθυσμός των ατόμων άνω των 60 αναμένεται να αυξηθεί κατά 23%.

Στην Ελλάδα πρόσφατα σταθμισμένα επιδημιολογικά δεδομένα με βάση σύγχρονη μεθοδολογία, τα οποία έχουν δημοσιευθεί στα ειδικότερα διεθνή επιστημονικά περιοδικά (2018-2019), δείχνουν μία πολύ υψηλή επίπτωση εκδήλωσης ΑΕΕ στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα, υπολογίζονται 587 νέα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια ανά 100.000 κατοίκους/έτος στη χώρα μας. Η επίπτωση αυτή συγκαταλέγεται στις 3 μεγαλύτερες της Ευρώπης και προβλέπει 64.570 νέα ΑΕΕ/έτος στην Ελλάδα. Το ποσοστό υποτροπής των ΑΕΕ ανέρχεται στο 9,4% ανά έτος.

Σήμερα υπάρχουν αποδείξεις ότι τα ΑΕΕ επιδέχονται πρόληψη και θεραπεία. Ταυτόχρονα, με σωστή διαχείριση, υπάρχει δυνατότητα να μειωθεί δραστικά το κόστος, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων συνεπειών. Αυτό απαιτεί κοινές δράσεις των Αρχών που καθορίζουν την πολιτική υγείας στην χώρα, επιστημονικών οργανισμών, ενώσεων υποστήριξης ασθενών, επαγγελματιών υγείας, κλινικών και προκλινικών ερευνητών.

Το Σχέδιο Δράσης για τα ΑΕΕ στην Ευρώπη 2018-2030 βασίζεται και επεκτείνει το Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) 2013-2020 και τους Στόχους Βιώσιμης Ανάπτυξης του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών 2015-2030, παρέχοντας ένα ξεκάθαρο οδικό χάρτη που έχει τη δυναμική για δραστική αλλιά, σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, ενός από τα μεγάλα προβλήματα υγείας του σήμερα και του αύριο, των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων.

Οι γενικοί στόχοι για την Ευρώπη ως το 2030: συνοπτικά

Το Σχέδιο Δράσης για τα ΑΕΕ στην Ευρώπη παρέχει στόχους σε ενότητες:

- την πρωτογενή πρόληψη,
- την αντιμετώπιση στην οξεία φάση,
- τη δευτερογενή πρόληψη,
- την αποκατάσταση,
- την αξιολόγηση της έκβασης,
- τη ζωή μετά το ΑΕΕ.

Τέθηκαν τέσσερις γενικοί στόχοι έως το 2030:

- **Να μειωθεί ο αριθμός των ΑΕΕ** στην Ευρώπη κατά 10%.
- Η αντιμετώπιση τουλάχιστο του 90% του συνόλου των ασθενών με ΑΕΕ στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό να γίνεται σε **Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ (stroke units)**.

- Να αναπτυχθούν **εθνικά σχέδια** στα οποία θα ενσωματώνεται η αλυσίδα ενεργειών από την πρωτογενή πρόληψη μέχρι τη-ζωή μετά το ΑΕΕ.
- Να επιτευχθεί **εθνική στρατηγική για πολυπαράγοντικές παρεμβάσεις** στη δημόσια υγεία, που αφορούν την πρόληψη και αντιμετώπιση.

Προκειμένου να επιτευχθούν τα παραπάνω, επιμέρους στόχοι ανά ενότητα αποτελούν:

Α. Στην πρωτογενή πρόληψη: Να αναπτυχθούν εθνικές στρατηγικές για την έγκαιρη ανίχνευση και να σχεδιασθούν πολυμέτρες παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία για την πρόληψη των κυριότερων παραγόντων κινδύνου για τα ΑΕΕ

Β. Οργάνωση των υπηρεσιών ΑΕΕ: Να δημιουργηθούν βάσεις καταγραφών και παρακολούθησης των βασικών δεικτών επάρκειας, να αποκτήσουν ρόλο οι ιατρικές επιστημονικές εταιρείες και οι εταιρείες υποστήριξης για την ανάπτυξη και τον έλεγχο των απαραίτητων προτύπων ποιότητας. Να σχεδιασθούν προγράμματα συνεχούς εκπαίδευσης για την προώθηση έγκαιρης αναγνώρισης από τον πληθυσμό για τα συχνότερα συμπτώματα ΑΕΕ. Να σχεδιασθεί η εκπαίδευση των ιατρών της πρωτοβάθμιας φροντίδας, του παραϊατρικού προσωπικού, και του προσωπικού των επειγόντων. Να σχεδιασθεί η οργάνωση και μεταφορά μεταξύ των κέντρων για τα ΑΕΕ και οι διαδρομές των ασθενοφόρων, με στόχο την ελαχιστοποίηση του χρόνου μεταφοράς. Να καθιερωθούν κατευθυντήριες οδηγίες ενεργειών. Να οργανωθούν σε κάθε κέντρο που νοσηλεύει ασθενείς με εγκεφαλικό Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ. **Η νοσηλεία σε Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ (Stroke Unit) έχει αποδειχθεί ότι είναι καθοριστικές σημασίας για τη μείωση των θανάτων και της αναπηρίας.** Ταυτόχρονα με τα προηγούμενα, να εξασφαλιστεί η 24ωρη πρόσβαση σε νευροαπεικονιστικές εξετάσεις για όλους τους ασθενείς με ΑΕΕ, να αναπτυχθούν δυνατότητες τηλεϊατρικής υποστήριξης για τις απομακρυσμένες περιοχές. Τέλος σημαντικός θεωρείται ο σχεδιασμός για την κατά το δυνατόν πιο σύντομη νοσηλεία σε νοσοκομείο και η εξασφάλιση ίδιου επιπέδου φροντίδας στην κοινότητα.

Γ. Οξεία φάση του ΑΕΕ: Να εξασφαλισθεί η αντιμετώπιση ποσοστού > 90% των ασθενών με ΑΕΕ σε όλη την Ευρώπη σε Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ (Stroke Units). Να υπάρχει δυνατότητα πρόσβασης σε θεραπείες ενδοφλέβιας και ενδαρτηριακής επαναιμάτωσης (ενδοφλέβια θρομβόλυση και μηχανική θρομβεκτομή) στο 95% των ασθενών που πληρούν τις προϋποθέσεις. Να μειωθεί ο μέσος χρόνος από την έναρξη της βλάβης έως τη θεραπεία κάτω από 120 λεπτά για την ενδοφλέβια θρομβόλυση και από την έναρξη της βλάβης έως την επαναιμάτωση σε λιγότερο από 200 λεπτά για τη μηχανική θρομβεκτομή. Να επιτευχθούν ποσοστά Ενδοφλέβιας Θρομβόλυσης πάνω από 15% και Μηχανικής Θρομβεκτομής πάνω

από 5% σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες. Να μειωθεί η θνησιμότητα μέσα στον πρώτο μήνα σε λιγότερο από 25% για τις ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες και τις υπαραχνοειδείς αιμορραγίες και να αυξηθεί το ποσοστό ενός καλού λειτουργικού αποτελέσματος σε περισσότερο από 50%.

Δ. Δευτερογενής πρόληψη: Να συμπεριληφθεί στα εθνικά σχέδια για τα ΑΕΕ. Να διασφαλιστεί ότι τουλάχιστον το 90% του πληθυσμού με ΑΕΕ παρακολουθείται από έναν ειδικό για τα ΑΕΕ και έχει πρόσβαση σε δευτερογενή προληπτική διαχείριση (διερεύνηση και θεραπεία). Να διασφαλιστεί η δυνατότητα πρόσβασης για επανέλεγχο σε εργαστηριακές εξετάσεις-κλειδιά: αξονική (ή μαγνητική) τομογραφία, νευροπερηχογραφία των αγγείων, ηλεκτροκαρδιογράφημα, 24ωρο ηλεκτρο-καρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα (διαθωρακικό και διοισοφάγειο), αιματολογικές εξετάσεις. Για να μειωθεί ο κίνδυνος για νέο ΑΕΕ όλοι οι επιζώντες πρέπει να μπορούν να λάβουν την ενδεικνυόμενη παρέμβαση.

Ε. Αποκατάσταση: Να επιτευχθεί ποσοστό τουλάχιστον 90% του πληθυσμού που θα έχει πρόσβαση σε πρώιμη αποκατάσταση μέσα στη Μονάδα Αντιμετώπισης των ΑΕΕ, να παρέχεται η δυνατότητα πρώιμης εξόδου από το νοσοκομείο σε τουλάχιστον 20% των επιζώντων από ΑΕΕ με ίδια ποιότητα φροντίδας στην συνέχεια, να παρέχονται προγράμματα φυσικής ιατρικής αποκατάστασης σε όλους τους επιζώντες από ΑΕΕ που ζουν στην κοινότητα. Να παρέχεται ένα τεκμηριωμένο σχέδιο για την αποκατάσταση και δυνατότητα αυτοδιαχειριζόμενης υποστήριξης για όλους τους ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ με υπολειπόμενες δυσκολίες μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο.

Να διασφαλιστεί ότι όλοι ασθενείς με ΑΕΕ και οι φροντιστές τους θα έχουν επαναξιολόγηση της κατάστασής τους και άλλων αναγκών τους επόμενους 3-6 μήνες μετά το ΑΕΕ και ετήσια έκτοτε.

ΣΤ. Η Ζωή μετά το ΑΕΕ: Είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί σοβαρά η ποιότητα ζωής του μεγάλου πληθυσμού που θα αποτελούν οι επιβιώσαντες από ΑΕΕ. Να αξιολογηθούν οι μακροχρόνιες ανάγκες και να εφαρμοστούν κατώτερες προδιαγραφές με δυνατότητα πρόσβασης σε υπηρεσίες και παροχές ανεξάρτητα από τον τόπο κατοικίας και τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες. Να δοθεί σχετικός ρόλος στους οργανισμούς υποστήριξης. Καθώς είναι δύσκολη η παροχή υπηρεσιών πρόσωπο με πρόσωπο, να ενισχυθεί η αυτοδιαχείριση μέσω των νέων τεχνολογιών και η εφαρμογή προγραμμάτων ψηφιακών πληροφοριών αυτοβοήθειας.

Οι γενικοί στόχοι για την Ελλάδα – η κατάσταση σήμερα, προτεινόμενοι άξονες για άμεση δράση

Τα σύγχρονα επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα δείχνουν μεγάλη επίπτωση και ταυτόχρονα οι προβλέψεις της «The Burden of Stroke in Europe» προβλέπουν την **επιδημιολογική καταιγίδα που έρχεται**. Η καταιγίδα αυτή, με τον μεγάλο αριθμό ΑΕΕ που αναμένεται, είναι κρίσιμο να βρει το σύστημα υγείας καλύτερα οργανωμένο για την αντιμετώπιση, με κύριο στόχο τον ασθενή αλλά ταυτόχρονα την αποφυγή εκτόξευσης του οικονομικού και κοινωνικού κόστους (μείωση πιθανότητας αναπηρίας, επιδοματική πολιτική, φάρμακα, κόστος αποκατάστασης, συνέπειες στην εργασία). Με βάση τους γενικούς στόχους που προαναφέρθηκαν για την Ευρώπη, είναι αναγκαίο ένα σχέδιο με προσαρμογή στην Ελληνική πραγματικότητα.

Σήμερα, παρά τις δυσκολίες, σε μεγάλο αριθμό νευρολογικών κλινικών (σχεδόν στο σύνολο όσων χορηγούν πλήρη ειδικότητα) τόσο στην Αθήνα όσο και στην περιφέρεια αλλά και σε κάποιες περιπτώσεις και σε παθολογικές κλινικές ή σε ΜΕΘ, παρέχεται δυνατότητα οξέων θεραπειών (ενδοφλεβια θρομβόλυση, μηχανική θρομβεκτομή). Ανεξάρτητα όμως από την δυνατότητα αυτή η παρακολούθηση τις πρώτες ώρες μετά το ΑΕΕ ακόμη και σε ασθενείς στους οποίους δεν έχει προηγηθεί οξεία θεραπεία είναι σημαντική και θα μπορούσε να προσφέρεται σε μεγάλο αριθμό νοσοκομείων της χώρας οργανωμένα στο πλαίσιο ανάπτυξης Μονάδων Αντιμετώπισης των ΑΕΕ. Οργανωμένες Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ υπάρχουν εξαιρετικά λίγες στα Δημόσια Νοσοκομεία και το συνολικό ποσοστό ασθενών με ΑΕΕ στη χώρα που έχουν πρόσβαση σε αυτές (υπολογίζοντας και τις Μονάδες Ιδιωτικών Θεραπευτηρίων) εκτιμάται εντυπωσιακά μικρό, περί 0,3%, όταν στην Ευρώπη σε αρκετές χώρες πλέον το ίδιο νούμερο υπολογίζεται στο 33% (Γαλλία), 77% (Γερμανία) 88% (Σουηδία). Εναλλακτικά στην Ελλάδα, ιδιαίτερα όταν ασθενείς λαμβάνουν θεραπείες οξείας φάσης και δεν υπάρχει Μονάδα Αντιμετώπισης των ΑΕΕ, νοσηλεύονται κατόπιν συνεννόησης και διαθεσιμότητας σε κλίνη σε συναφείς Μονάδες («stroke unit bed»).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και ακολουθώντας στο πλαίσιο του εφικτού με προσαρμογή στην ελληνική πραγματικότητα το Σχέδιο Δράσης για την Ευρώπη, προτείνεται καταρχήν ένα πλαίσιο με 7 κύριους άξονες για άμεσες ενέργειες:

ΑΞΟΝΕΣ – ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΑΜΕΣΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

► 1. Η Οργάνωση Μονάδων Οξείας Αντιμετώπισης των ΑΕΕ σε κάθε νοσοκομείο, στο πρότυπο των στεφανιαίων Μονάδων

– Κρίνεται ως πρώτη προτεραιότητα καθώς το ποσοστό των ασθενών με ΑΕΕ που έχουν πρόσβαση σε Μονάδες τοποθετεί την Ελλάδα στις τελευταίες θέσεις

στην Ευρώπη με μεγάλη διαφορά. Η οργάνωση των Μονάδων ΔΕΝ έχει ιδιαίτερο κόστος αφού απαιτεί κύρια μόνο παρακολούθηση (monitoring) χωρίς εξειδικευμένο εξοπλισμό. Οι απαιτήσεις σε προσωπικό είναι υπαρκτές αλλά όχι απαγορευτικές καθώς στην πραγματικότητα πρόκειται για αναδιοργάνωση της νοσηλείας και του τρόπου διαχείρισης ασθενών, που έτσι ή αλλιώς θα νοσηλευθούν αλλά σε διαφορετικές κλινικές, χώρους, με προσωπικό με πολλαπλά παράλληλα καθήκοντα.

– Η νοσηλεία σε Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ συμβάλλει ουσιαστικά στην μείωση του κόστους και των δαπανών για την υγεία και την αποκατάσταση. Καλά σχεδιασμένες μελέτες αποδεικνύουν το όφελος της νοσηλείας (καλύτερη αποκατάσταση, μικρότερη αναπηρία, λιγότερες λοιμώξεις και επιπλοκές) σε όλους τους τύπους των ΑΕΕ και σε όλες τις ηλικίες. Η οργάνωση ομάδων αντιμετώπισης (Νευρολόγος και ιατροί σχετικών ειδικοτήτων), καθορισμός διαδικασίας πιστοποίησης και εποπτείας των Μονάδων με βάση τις ευρωπαϊκές οδηγίες μετά την προσαρμογή στην ελληνική πραγματικότητα, θα συμβάλει σημαντικά στη βέλτιστη θεραπευτική διαχείριση ασθενών με ΑΕΕ.

► 2. Εκπαίδευση προσωπικού και σχέδιο ενεργειών

Εκπαίδευση και ενημέρωση προσωπικού. Σχεδιασμός ενεργειών και ανάπτυξη γραπτού πρωτοκόλλου ενεργειών από το επίπεδο της προνοσοκομειακής έγκαιρης ανίχνευσης και ειδοποίησης των νοσοκομειακών δομών. Σχεδιασμός δρομολογίων μεταφοράς ανάλογα με την περιοχή και τα διαθέσιμα μέσα. Οργάνωση της διαδικασίας διαλογής ασθενών στο ΤΕΠ, πρωτόκολλο ενεργειών και διαχείρισης για τη νοσηλεία και την αποκατάσταση των ασθενών με χορήγηση συγκεκριμένων οδηγιών κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

► 3. Ενημέρωση πληθυσμού

Οργάνωση ενημερωτικών δράσεων για την εκπαίδευση του πληθυσμού στην έγκαιρη ανίχνευση των συμπτωμάτων και την ανάγκη έγκαιρης προσέλευσης στο νοσοκομείο.

► 4. Εθνική στρατηγική για την πρόληψη

Στο εθνικό σχέδιο δράσης απαιτούνται πολυμέτρες παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία με στόχο δράσεις που θα προσανατολίζονται στη ρύθμιση των κυριότερων παραγόντων κινδύνου για το ΑΕΕ.

► 5. Δευτερογενής πρόληψη

Ένταξη της δευτερογενούς πρόληψης στο εθνικό σχέδιο, συγκεκριμένα μέτρα για παρακολούθηση των ασθενών που ήδη έχουν υποστεί ΑΕΕ για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής.

► 6. Αποκατάσταση

Ανάπτυξη σχεδίου ενεργειών που αφορούν την αποκατάσταση, ξεκινώντας πρώιμα κατά τη νοσηλεία και στη συνέχεια είτε σε οργανωμένο κέντρο, εφόσον

χρειάζεται, είτε στην κοινότητα. Εξασφάλιση της δυνατότητας πρόσβασης σε όσους ασθενείς μετά το ΑΕΕ έχουν ένδειξη και για το χρόνο που απαιτείται. Ενίσχυση δράσεων για την αυτοδιαχειριζόμενη υποστήριξη.

► 7. Βάσεις δεδομένων – καταγραφές

Καταγραφή των δεδομένων ξεκινώντας από όλες τις απαιτούμενες μετρήσεις που αφορούν καταγραφή χρόνων πρόσβασης, εισόδου, προσέλευσης στο Νοσοκομείο-εφαρμογής θεραπείας (door to needle time) για την εφαρμογή θεραπειών οξείας επαναιμάτωσης, καταγραφή αριθμού ασθενών που νοσηλεύονται σε Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ ή Μονάδες αυξημένης φροντίδας. Η καταγραφή των δεδομένων, εκτός του ότι απαιτείται από τους δείκτες ποιότητας, θα βοηθήσει στην εκτίμηση της κατάστασης και της βελτίωσης που αναμένεται μετά την οργάνωση των σχετικών υπηρεσιών.

Συνοψίζοντας

Η ανάγκη δημιουργίας Εθνικού Σχεδίου για την Αντιμετώπιση των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων είναι επιτακτική στη χώρα μας. Οι άξονες προτεραιότητας που αναφέρθηκαν είναι σύμφωνοι με το Ευρωπαϊκό σχέδιο δράσης και συνοψίζουν τις βασικές ενέργειες που αφορούν την Ελληνική πραγματικότητα.

Στην προσπάθεια αυτή η Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία (η επιστημονική εταιρεία κορμού της ειδικότητας της Νευρολογίας) με τη συνεργασία της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων (μέλη ιατροί των ειδικοτήτων που ασχολούνται με τα ΑΕΕ) και η Ελληνική Συνεργασία για τα ΑΕΕ (οργανισμός υποστήριξης με μέλη ασθενείς, φροντιστές και επαγγελματίες υγείας για τα ΑΕΕ, επίσημο εθνικό μέλος της SAFE), μη κερδοσκοπικοί φορείς, **έχουν ήδη** ξεκινήσει δράσεις στο επίπεδο που εμπλέκονται:

– Δράσεις για ενημέρωση του πληθυσμού για θέματα πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης (ανοικτή εκδήλωση στην Θεσσαλονίκη με τη συνεργασία Τμήματος του Πανεπιστημίου Μακεδονίας και της SAFE, ενημερωτικές δράσεις τοπικά σε επαγγελματίες υγείας και κοινό με τη συνεργασία Ιατρικών Συλλόγων, Δήμων και Περιφερειών) ακολουθώντας τη διεθνή εκστρατεία και σε συνεργασία με ευρωπαϊκούς φορείς, εκπαίδευση ειδικών πληθυσμών (πρόγραμμα Τμήματος του Πανεπιστημίου Μακεδονίας), παραγωγή βίντεο-σποτ για ενημέρωση κοινού στην έγκαιρη αναγνώριση και την ανάγκη άμεσης προσέλευσης στο νοσοκομείο, στο πλαίσιο κοινωνικής προσφοράς (ήδη σε διαδικασία παρουσίασης-προώθησης).

– Οργάνωση της εκπαίδευσης των ιατρών. Με το πρόσφατο ΦΕΚ (Τόμος Β' / 4138/20-9-2018) που αφορά τις ιατρικές ειδικότητες, στην ειδικότητα της Νευρολογίας προβλέπεται εξειδικευμένα η εκπαίδευση σε Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ και τη νευροπεριχογραφία. Ένταξη σε προγράμματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης εξειδικευμένων σεμιναρίων και σχολείων

για τις αγγειακές εγκεφαλικές νόσους (πρόσφατη διοργάνωση σχολείου για τις Μονάδες Αντιμετώπισης των ΑΕΕ από την Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία και την Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, 3/2019). Ενίσχυση της μεταπτυχιακής εκπαίδευσης στις αγγειακές εγκεφαλικές νόσους με συνεργασία ειδικοτήτων.

– Πρωτοβουλίες συνεργασίας μεταξύ κλινικών και σχετιζόμενων φορέων (πρόσφατη οργάνωση επιστημονικής συνάντησης ΕΚΑΒ και υπευθύνων νευρολογικών κλινικών για θέματα οργάνωσης του συστήματος διακομιδής των ασθενών στα δημόσια νοσηλευτικά ιδρύματα του Λεκανοπεδίου Αττικής).

Παραμένοντας στη διάθεση των υπευθύνων του σχεδιασμού της πολιτικής υγείας για έγκαιρη γνωμοδότηση και έμπρακτη βοήθεια με εξειδικευμένους και πιστοποιημένους συναδέλφους, σε οτιδήποτε κριθεί χρήσιμο και με πρόσκληση για συνεργασία με όλους τους φορείς που ασχολούνται με το αντικείμενο, συντάχθηκε το παραπάνω κείμενο-πλαίσιο ομοφωνίας ως αρχική βάση.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Πρώιου Χ., Τσιακίρη Α., Κυριακίδου Α., Χαραλαμπίδου Κ., Τσακουνίδου Κ. *Οι επιπτώσεις του Εγκεφαλικού Επεισοδίου στην Ευρώπη. Αναφορά. King's College of London - Stroke Alliance for Europe*. Εκδόσεις Gutenberg, 2018.
2. Stroke Alliance for Europe and European Stroke Organization: Stroke Action Plan for Europe 2018-2030. <https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2018/10/SAFE-SAP-ebook-compressed.pdf>.
3. Norrving Bo, Barrick J., Davalos A., Dichgans M., Cordonnier C., Guekht A., Kutluk K., Mikulik R., Wardlaw J., Richard E., Nabavi D., Molina C., Bath P.M., Sunnerhagen K.S., Rudd A., Drummond A., Planas A., Caso V., On behalf of the Action Plan for Stroke in Europe Working Group. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *European Stroke Journal* 2018.
4. Tsigvoulis G., Patousi A., Pikilidou M., Birbilis T., Katsanos A.H., Mantatzis M., Asimis A., Papanas N., Skendros P., Terzoudi A., Karamanli A., Kouroumichakis I., Zebekakis P., Maltezos E., Piperidou C., Vadikolias K., Heliopoulos I. Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece, *The Evros Stroke Registry. Stroke*. 2018 Feb;49(2):288-295. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019524. Epub 2018 Jan 15.
5. Tsigvoulis G., Katsanos A.H., Patousi A., Pikilidou M., Birbilis T., Mantatzis M., Yavropoulou M., Zompola C., Triantafyllou S., Papanas N., Skendros P., Terzoudi A., Georgiadis G.S., Zebekakis P., Maltezos E., Piperidou C., Heliopoulos I., Vadikolias K. Stroke recurrence and mortality in northeastern Greece: the Evros Stroke Registry. *J Neurol*. 2018

- Oct;265(10):2379-2387. doi: 10.1007/s00415-018-9005-6. Epub 2018 Aug 20.
6. Tsigoulis G., Kargiotis O., Rudolf J., Komnos A., Tavernarakis A., Karapanayiotides T., Ellul J., Katsanos A.H., Giannopoulos S., Gryllia M., Safouris A., Papamichalis P., Vadikolias K., Mitsias P., Hadjigeorgiou G.. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Greece: the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry 15-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Jun 28;11:1756286418783578. doi: 10.1177/1756286418783578.

δραστηριότητες
συνεδριολογία
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»

REBOUND ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΦΙΝΓΚΟΛΙΜΟΔΗΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Λίνα Παλαιοδήμου¹, Γεώργιος Τσιβγούλης^{1,2}, Δημήτριος Κίτσος¹, Αικατερίνη Θεοδώρου¹, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου¹, Ματίλντα Παπαθανασίου³, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης¹

¹ Δεύτερη Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»

² Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis

³ Δεύτερο Εργαστήριο Ακτινολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Εισαγωγή: Η φινγκολιμόδη είναι η πρώτη από του στόματος θεραπεία η οποία έχει πάρει έγκριση για την υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Σε αντίθεση με την αναλυτική περιγραφή του rebound φαινομένου της ναταλιζουμάμπης, τα δεδομένα σχετικά με την πιθανή επανενεργοποίηση της νόσου και την ανάπτυξη ογκόμορφων αλλοιώσεων μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης προέρχονται μόνο από αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές περιστατικών.

Μέθοδοι: Παρουσιάζεται ένα περιστατικό με επανενεργοποίηση της νόσου, βασισμένη σε κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια, 4 μήνες μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Επίσης γίνεται ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας για την αξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών των διαθέσιμων παρόμοιων περιστατικών.

Αποτελέσματα: Γυναίκα 31 ετών, με διάγνωση υποτροπιάζουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας, διέκοψε τη θεραπεία με φινγκολιμόδη λόγω ανάπτυξης οζώδους λεμφοειδούς υπερπλασίας του στομάχου. Τέσσερις μήνες μετά τη διακοπή, η ασθενής παρουσίασε νευρολογική επιδείνωση με διαταραχές της βάδισης, αιμωδίες και αδυναμία δεξιών άκρων. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έδειξε σημαντική αύξηση στον αριθμό, τον όγκο και την ενεργότητα των προηγούμενων αλλοιώσεων. Η σοβαρότητα της κλινικής και ακτινολογικής επιδείνωσης υπερέβη σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα της νόσου κατά το διάστημα πριν τη θεραπεία με φινγκολιμόδη. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε συνολικά 46 παρόμοια περιστατικά ασθενών που παρουσίασαν φαινόμενο rebound μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης, εντός χρονικού διαστήματος που κυμαίνονταν μεταξύ 4 και 16 εβδομάδων από τη διακοπή. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με στεροειδή.

Συμπεράσματα: Η διακοπή της φινγκολιμόδης μπορεί να οδηγήσει στο φαινόμενο rebound σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, με αποτέλεσμα σημαντική κλινική και απεικονιστική επιδείνωση. Παρά τον αυξανόμενο αριθμό των δημοσιευμένων περιστατικών, η ακριβής επικράτηση και οι πιθανοί προδιθετικοί παράγοντες παραμένουν άγνωστα. Μεγάλες προοπτικές ή πληθυσμιακές μελέτες απαιτούνται, ώστε να περιγραφεί με ακρίβεια το φαινόμενο rebound και να προσδιοριστεί η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Λέξεις ευρητηρίου: Φινγκολιμόδη, rebound, σκλήρυνση κατά πλάκας

REBOUND SYNDROME FOLLOWING FINGOLIMOD DISCONTINUATION IN MULTIPLE SCLEROSIS

Lina PalaioDIMOU¹, Georgios Tsigoulis^{1,2}, Dimitrios Kitsos¹, Aikaterini Theodorou¹, Georgia Papagiannopoulou¹, Matilda Papathanasiou³, Konstantinos Voumvourakis¹

¹ Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, «Attikon» University Hospital

² Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis

³ Second Department of Radiology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, «Attikon» University Hospital

Abstract

Objectives: Fingolimod is the first oral medication approved for relapsing-remitting multiple sclerosis ther-

apy. In contrast to the thorough description of the rebound effect of natalizumab, data about a possible disease re-activation and development of tumefactive lesions after fingolimod discontinuation results only from case reports and small case series.

Methods: We present a case with disease reactivation, based on clinical and radiological evidence, 4 months after fingolimod withdrawal. We also reviewed the relevant literature to evaluate clinical characteristics of similar cases that were available.

Results: A 31-year-old woman, diagnosed with RRMS, discontinued fingolimod treatment due to nodular lymphoid hyperplasia of the stomach. Four months after fingolimod cessation, the patient experienced neurological worsening with gait disturbances, numbness and weakness in her right extremities. Brain-MRI showed substantial increase in the number, volume and activity of pre-existing MS lesions. The severity of clinical worsening and of radiological exacerbation largely exceeded the disease activity during prior fingolimod treatment. Literature review disclosed a total of 46 similar cases that presented with rebound phenomenon following fingolimod discontinuation, with the elapsed time ranging between 4 and 16 weeks. The majority of the cases were responsive to steroid treatment.

Conclusions: Cessation of fingolimod may result in rebound effect in patients with relapsing multiple sclerosis, which may cause substantial clinical deterioration and neuroimaging exacerbation of disease activity. Despite the increasing number of published case reports, the exact prevalence or precipitating factors remain unknown. Large prospective or population-based studies are needed to accurately describe this phenomenon and identify optimal therapeutic management.

Key words: Fingolimod; rebound; multiple sclerosis

Objectives

In the recent years, several new immunomodulating drugs have been approved for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). A major concern when using those therapies, that have a significant effect on immune pathways, is their possible rebound effects after discontinuation. Rebound syndrome after stopping natalizumab treatment, for example, has been well documented and described as a return of disease activity exceeding predrug activity approximately 8 to 24 weeks after cessation^[1].

Fingolimod, another well-established, highly effective immunomodulatory treatment for patients with RRMS, is widely used either as escalation therapy or as primary therapy in highly active disease. Fingolimod is a sphingosine-1-phosphate receptor (S1P1) modulator, that selectively retains certain immune cells in secondary lymphoid organs, thereby preventing their infiltration of the central nervous system, and is the first approved disease-modifying drug (DMT) that can be orally administered. Recent reports and limited case series have described patients with increase in clinical and radiographic disease activity after fingolimod cessation^[2-22], but the potential rebound activity is less understood. We present a case of RRMS with disease reactivation, based on clinical and radiological evidence, 4 months after fingolimod withdrawal. We also reviewed the relevant literature to evaluate clinical characteristics of similar cases that were available.

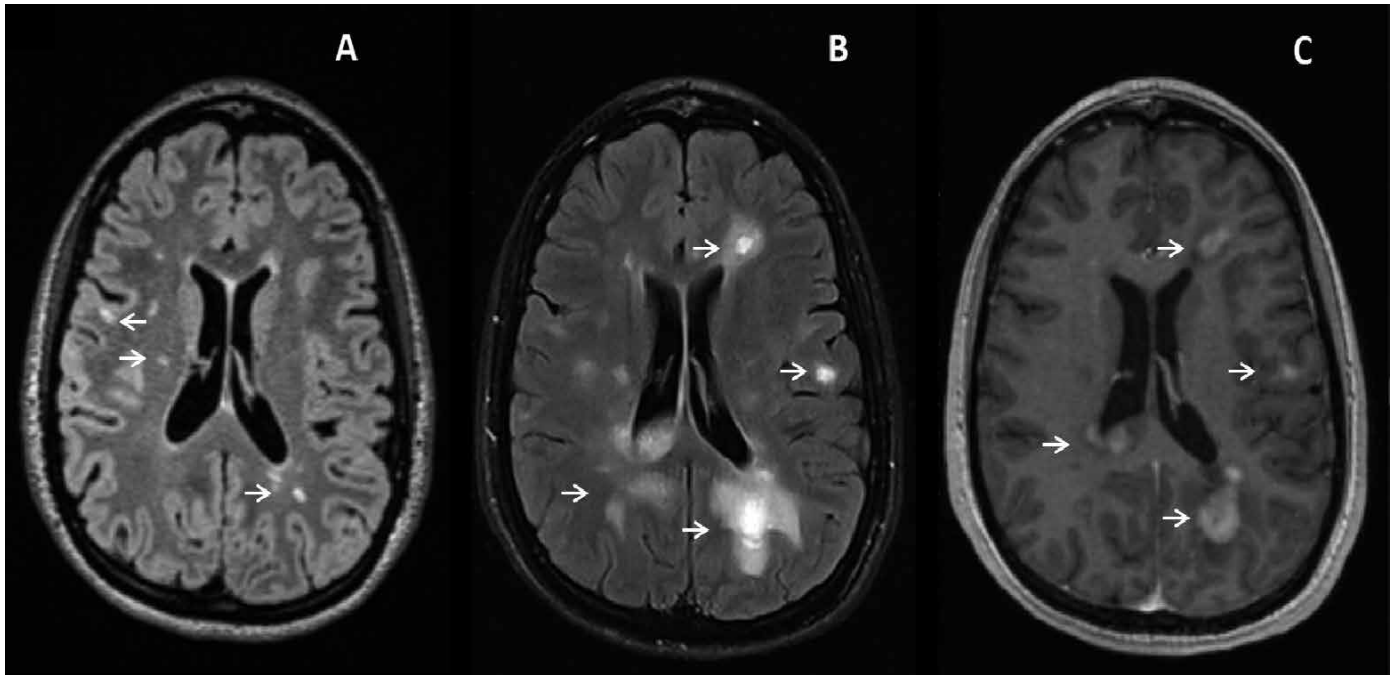
Methods

We reviewed the PubMed database for similar cases of fingolimod rebound syndrome, using the search terms “fingolimod” and either “rebound” and “reactivation”. Rebound was defined as a new and unexpectedly severe relapse shortly after fingolimod discontinuation (< 6 months), inconsistent with previous disease course and with radiological findings consisting of contrast-enhancing or tumefactive lesions^[17,20].

Results

A 31-year-old woman was diagnosed RRMS ten years ago. She was initially treated with beta interferon, which was discontinued four years later due to lack of efficacy. Afterwards, fingolimod was started as an escalation therapy. During this treatment period, the patient was free of clinical and radiological signs of disease activity and had a stable Expanded Disability Status Scale (EDSS = 1).

Despite the initial good response, the patient had to stop fingolimod treatment three years later, because of nodular lymphoid hyperplasia of the stomach that was treated with total gastrectomy. Four months after the fingolimod cessation the patient was admitted to our hospital with gait disturbances, numbness and weakness in her right extremities. Her EDSS-score had increased to 2.5. Brain MRI revealed substantial increase in the number, volume and activity of pre-existing MS lesions (Figure). More specifically, there were new periventricular and juxtacortical lesions, limited in the supra-tentorial white matter,



Brain-MRI (axial FLAIR sequence) showing periventricular and juxtacortical lesions (arrows) during fingolimod treatment (A). Follow-up brain-MRI (axial FLAIR sequence) (B) showing a substantial increase in the number and size of lesions (arrows) four months after fingolimod discontinuation. Post-contrast axial T1-sequence (C) shows numerous active lesions with gadolinium enhancement.

and additionally pre-existing lesions were increased in volume, having a tumefactive appearance. Moreover, new contrast enhancing lesions were revealed, reflecting the disease re-activation. Cervical spine MRI was normal. It was evident that the severity of clinical worsening and radiological exacerbation largely exceeded the disease activity prior fingolimod treatment.

This case was considered as rebound syndrome following fingolimod withdrawal and the patient was then treated with intravenous methyl prednisolone (1000mg for 5 days) with substantial symptom resolution following steroid treatment (EDSS = 1).

Motivated by the aforementioned case, we further reviewed the PubMed database for similar cases of severe disease reactivation after ceasing fingolimod treatment, using the search terms "fingolimod" and either "rebound" and "reactivation" (Table). We detected a total of 46 published MS cases with rebound syndrome following fingolimod discontinuation (43 women and 3 men). Fingolimod treatment duration varied between 2 to 96 months, with the majority of the patients being stable whilst on the treatment. The reasons for discontinuation of fingolimod were side effects or adverse events in 19 patients (43%), the desire to become pregnant or pregnancy in 12 patients (26%), disease progression in 4 patients (9%) and the patient's choice in 8 patients (18%). All reviewed cases demonstrated onset of reactivation phenomenon between 4 and 16 weeks after fingo-

limod discontinuation. In addition, 78% of patients were responsive, totally or partially to steroid treatment, while the remaining cases (23%) were steroid resistant, necessitating rescue treatments including plasma exchange, immune adsorption or rituximab. In two cases therapeutic abortion had to be performed [18]. Finally, fingolimod rebound syndrome was fatal in two cases (4%) [18,21].

Conclusions

We present the case of a patient who was free of relapses during fingolimod treatment, but had severe clinical and radiological disease reactivation four months after its discontinuation. The question arises whether the severe disease reactivation and fingolimod cessation is coincidental or it suggests a rebound phenomenon. The term "rebound" is defined as disease activity exceeding that at baseline, as has been previously reported in a subgroup of MS patients after suspension of long-term natalizumab therapy [23]. Sometimes, the inflammation that comes back is so intense that patients can develop tumefactive demyelinating lesions (TDLs) on MRI scans. TDLs are defined as large lesions (> 2cm), that are associated with cerebral edema or mass effect. They usually exhibit an open-ring enhancement, but other uptake patterns are possible [24,25]. Our patient presented similar clinical and neuroimaging disease exacerbation following fingolimod discontinuation

Study Name, year	Number of patients	Gender	Age	Disease duration (years)	Fingolimod treatment duration (months)	Reason for discontinuation (weeks)	Time until rebound after ceasing fingolimod	Response to steroids
Havla et al, 2012 (2)	1	Male	45	6.5	48	malignant melanoma	12	partial improvement
Gross et al, 2012 (3)	1	Male	29	4.5	42	herpes zoster infection	16	improvement
Hakiki et al, 2012 (4)	1	Female	34	2.6	30	patient decision	10	complete recovery
Ghezzi et al, 2013 (5)	2	Female	47	16	66	not responder	16	improvement
Piscolla et al, 2013 (6)	1	Female	30	6	3	genital papilloma virus infection	8	partial improvement
Sempere et al, 2013 (7)	1	Female	19	8.4	6	lack of efficacy	7	NA
Beran et al, 2013 (8)	1	Female	31	7	14	attempt pregnancy	11	partial improvement
La Mantia et al, 2014 (9)	1	Female	31	3	12	attempt pregnancy	5	improvement
De Masi et al, 2015 (10)	1	Female	36	17	2	lymphopenia	8	improvement
Berger et al, 2015 (11)	3	Female	32	15	18	lymphopenia	4	no response
Faissner et al, 2015 (12)	2	Female	15	6	2	lymphopenia	8	improvement
		Female	41	6.8	78	aneurysmal subarachnoid hemorrhage	8	no response
		Female	22	10.7	31	increased liver function enzymes	8	no response
		Female	44	6	13	lymphopenia	16	marked improvement
		Female	36	13		angina pectoris	8	complete remission
Hatcher et al, 2016 (13)	5	Female	Mid 30s	18	48	breast cancer, brainstem relapse	6	first course ineffective, stabilization after second course
		Female	Early 30s	4	24	attempt pregnancy	6	improvement
		Female	Late 20s	12	36	attempt pregnancy	4	partial improvement
		Female	Mid 40s	17	30	adverse effects	12	partial improvement
		Female	Mid 30s	15	10	self discontinuation	12	improvement
Salam et al, 2016 (14)	1	Female	32	NA	NA	lymphopenia	12	partial recovery
Forci et al, 2017 (15)	2	Female	41	16	19	self discontinuation	3	partial improvement
		Female	46	22	18	lack of efficacy	6	poor response
Czlonkowska et al, 2017 (16)	2	Female	37	NA	36	lymphopenia complicated by several urinary tract infections	8	no response
		Female	25	NA	36	upper respiratory and urinary tract infections	8	Improvement

Study Name, year	Number of patients	Gender	Age	Disease duration (years)	Fingolimod treatment duration (months)	Reason for discontinuation (weeks)	Time until rebound after ceasing fingolimod	Response to steroids
Gündüz et al, 2017 (17)	4	Female	46	NA	28	lack of efficacy	3	good response, returned to baseline
		Female	31		96	pregnancy planning	8	complete remission
		Female	35		38	pregnancy	12	complete remission
		Female	45		30	progressive phase, plan for escalation therapy	8	good response
Novi et al, 2017 (18)	2	Female	NA	8	20	attempt pregnancy	8	no response (d,e)
		Female	NA	19	39	pregnancy	4	no response (e)
Sanchez et al, 2018 (19)	4	Female	34	15	24	pregnancy planning	14	good response
		Female	40	5	6	patient decision due to intense fatigue	18	partial response
		Female	32	11	60	urinary sepsis	4	partial response
		Female	33	10	44	severe lymphopenia	3	limited response
Frau et al, 2018 (20)	5	Female	31.6 (6.9) (a)	5 (b)	26.5 (13.1) (c)	pregnancy	NA	NA
		Female		14(b)		patient decision		
		Female		16(b)		pregnancy		
		Female		4(b)		adverse event		
		Female		12(b)		adverse event		
Giordana et al, 2018 (21)	1	Female	27	11	36	pregnancy planning	16	no response (d)
		Female	46	13	65	NA	7	recovery
Sato et al, 2018 (22)	5	Male	59	37	62	NA	6	complete resolution
		Female	34	3	30	patient decision to switch to dimethyl fumarate	5	improvement
		Female	45	7	21	patient decision to switch to dimethyl fumarate	13	improvement
		Female	39	5	36	patient decision to switch to dimethyl fumarate	3	slight improvement

that exceed his baseline disease activity status (increase in EDSS-score from 1.0 to 2.5 and increase in the number and size of both non-enhancing and enhancing demyelination lesions).

Two recent large retrospective analyses, investigating more than 2000 patients from the TRANSFORMS, FREEDOMS and FREEDOMS II studies, failed to find a difference between previously placebo and fingolimod treated patients after study drug discontinuation with regard to a possible rebound effect [26,27]. Notably, some cases of placebo-treated individuals had a disease reactivation after drug discontinuation exceeding the pre-treatment activity [26,27].

On the other hand, there are mounting evidence from single case reports and case series regarding disease reactivation after fingolimod cessation, highlighting the possibility of a rebound effect (Table). Unfortunately, the small number of reported patients prohibits reliable statistical analyses. Moreover, it remains unclear whether there are particular risk factors predicting potential disease reactivation after drug discontinuation. It has been reported that a beneficial therapeutic response to fingolimod [12] and higher disease activity prior to therapy [11] might predispose to a severe MS rebound after withdrawal, but more research is needed. A large prospective multicenter MS registry may document the prevalence of fingolimod rebound syndrome and detect potential contributing or predisposing factors, including specific immune biomarkers that may increase the risk of fingolimod rebound syndrome. Finally, it may help establish the optimal therapeutic strategy beyond corticosteroids

One proposed mechanism leading to the rebound phenomenon is the release of lymphocytes after withdrawal of fingolimod, with subsequent rapid influx of lymphocytes into the cerebrospinal fluid (CSF) and reconstitution of the immune system. Remarkably, rebound is preceded by a burst of S1P1 overexpression in lymph node-entrapped lymphocytes that correlates with subsequent massive lymphocyte egress and widespread CNS immune infiltration, as was shown in animal models [28]. Overexpression and dysregulation of sphingosine 1 phosphate receptor-1 (S1P1) signaling on astrocytes were also indicated by neuropathological study of an autopsic case of fatal rebound after fingolimod cessation [21]. This pathogenic mechanism of post-fingolimod rebound could be a possible target for therapeutic intervention.

In conclusion, physicians should keep in mind that abrupt discontinuation of an immunomodulating therapy, such as fingolimod, might lead to rebound effect with subsequent catastrophic disease reactivation. Additionally, patients should be duly informed of that risk and closely monitored, both clinically and radiologically. Finally, the next appropriate immunomodulatory treatment should be selected and

initiated as soon as possible especially in cases for which fingolimod was discontinued due to side effects or poor patient compliance.

REFERENCES

1. Papeix C, Vukusic S, Casey R, Debard N, Stankoff B, Mrejen S et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurology@ Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2016;3(6):e297.
2. Havla, J., Pellkofer, H., Meinl, I., Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Rebound of Disease activity after withdrawal of Fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol* 2012;69:262–264.
3. Gross CM, Baumgartner A, Rauer S, Stich O. Multiple Sclerosis rebound following herpes zoster infection and suspension of fingolimod. *Neurology*. 2012 Nov 6;79(19):2006-7.
4. Hakiki B, Portaccio E, Giannini M, Razzolini L, Pastò L, Amato MP. Withdrawal of fingolimod treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis: report of six cases. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1636-9.
5. Ghezzi A, Rocca MA, Baroncini D, Annovazzi P, Zaffaroni M, Minonzio G et al. Disease reactivation after fingolimod discontinuation in two multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):327-9.
6. Piscolla E, Hakiki B, Pasto L, Razzolini L, Portaccio E, Amato MP. Rebound after fingolimod suspension in a pediatric-onset multiple sclerosis patient. *J Neurol*. 2013 Jun;260(6):1675-7.
7. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol*. 2013 Aug;20(8):e109-10.
8. Beran RG, Hegazi Y, Schwartz RS, Cordato DJ. Rebound exacerbation multiple sclerosis following cessation of oral treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(3):252-255.
9. La Mantia L, Prone V, Marazzi MR, Erminio C, Protti A. Multiple sclerosis rebound after fingolimod discontinuation for lymphopenia. *Neurol Sci*. 2014 Sep;35(9):1485-6.
10. De Masi R, Accoto S, Orlando S, De Blasi V, Pasca S, Scarpello R, et al. Dramatic recovery of steroid-refractory relapsed multiple sclerosis following fingolimod discontinuation using selective immune adsorption. *BMC Neurol*. 2015;15(282):125.
11. Berger B, Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Lutzen N, Farenkopf U, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol*. 2015 May 15;282:118-22.
12. Faissner S, Hoepner R, Lukas C, Chan A, Gold R, Ellrichmann G. Tumefactive multiple sclerosis lesions in two patients after cessations of fingo-

- limod treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 Sep;8(5):233-8.
13. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*. 2016 Jul 1;73(7):790-4.
 14. Salam S, Mihalova T, Siripurapu R. Severe tumefactive rebound of multiple sclerosis following fingolimod cessation. *BMJ Case Rep*. 2016 Jun 3;2016.
 15. Forci B, Mariottini A, Mechi C, Massacesi L, Repece A. Disease reactivation following fingolimod withdrawal in multiple sclerosis: two case reports. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jul;15:24-26.
 16. Czlonkowska A, Smolinski L, Litwin T. Severe disease exacerbations in patients with multiple sclerosis after discontinuing fingolimod. *Neurol Neurochir Pol*. 2017 Mar - Apr;51(2):156-162.
 17. Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M. Severe rebound after withdrawal of fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jan;11:1-3. doi: 10.1016/j.msard.2016.11.003. Epub 2016 Nov 11.
 18. Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M, Lapucci C, Bandini F, Annovazzi P, et al. Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Sep; 4(5): e377. Published online 2017 Jul 27.
 19. Sanchez P, Meca-Lallana V, Vivancos J. Tumefactive multiple sclerosis lesions associated with fingolimod treatment: Report of 5 cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jul 19;25:95-98.
 20. Frau J, Sormani MP, Signori A, Realmuto S, Baroncini D, Annovazzi P, et al on behalf of i-MuST study group. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol*. 2018 May 31. doi: 10.1111/ene.13694. [Epub ahead of print]
 21. Giordana MT, Cavalla P, Uccelli A, Laroni A, Bandini F, Vercellino M et al. Overexpression of sphingosine-1-phosphate receptors on reactive astrocytes drives neuropathology of multiple sclerosis rebound after fingolimod discontinuation. *Mult Scler*. 2018 Jul;24(8):1133-1137.
 22. Sato K, Niino M, Kawashima A, Yamada M, Miyazaki Y, Fukazawa T. Disease exacerbation after the cessations of fingolimod treatment in Japanese patients with multiple sclerosis. *Intern Med*. 2018 Apr 27. doi: 10.2169/internalmedicine.0793-18. [Epub ahead of print].
 23. Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci*. 2012 Jan;122(1):35-9.
 24. Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Sep;84(9):1047-53.
 25. Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology*. 2000 Apr;54(7):1427-33.
 26. De Vera A, Kappos L, Zhang-Auberson L, Tang D, Cohen JA. Pooled efficacy data demonstrate that fingolimod reduces multiple sclerosis relapse rate with no evidence of rebound after discontinuing treatment. Abstract book. 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 13-16 October 2010, Gothenburg, Sweden.
 27. Vollmer T, Radue EW, Vermersch P, Von Rosenstiel P, Putzki N, Meinl M, et al. Clinical and magnetic resonance imaging disease activity after fingolimod discontinuation. Abstract book. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2-5 October 2013, Copenhagen, Denmark.
 28. Cavone L, Felici R, Lapucci A, Buonvicino D, Pratesi S, Muzzi M et al. Dysregulation of sphingosine 1 phosphate receptor-1 (S1P1) signaling and regulatory lymphocyte-dependent immunosuppression in a model of post-fingolimod MS rebound. *Brain Behav. Immun*. 2015 Nov;50:78-86.

ΔΥΣΤΟΝΙΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΕΝΔΟΜΥΕΛΙΚΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΜΣΣ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ – ΑΝΑΦΟΡΑ ΔΥΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Παναγιώτης Μ. Πλωμαρίτης, Κωνσταντίνος Α. Σωτηρίου, Αργυρώ Ι. Κιαμίλη, Θωμάς Ν. Θωμαΐδης

Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

Περίληψη

Η δυστονία συνήθως σχετίζεται με αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια, το θάλαμο, τα παρεγκεφαλιδικά σκέλη ή την έσω κάψα. Στο άρθρο αυτό αναφέρουμε δύο περιπτώσεις ασθενών με πρώτη εκδήλωση δυστονίας που τελικά διαγνώστηκαν με πολλαπλή σκλήρυνση. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και στους δυο ασθενείς ανέδειξε απομυελινωτικές εστίες στην περικοιλιακή και υποφλοιώδη μοίρα της λευκής ουσίας, το μεσολήθιο ή και τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια χωρίς ωστόσο προσβολή των περιοχών που συνήθως ευθύνονται για την προκλήση δυστονίας όπως περιγράφηκε πιο πάνω. Ακολούθησε μαγνητική τομογραφία της ΑΜΣΣ που και στους δυο ασθενείς αποκάλυψε περισσότερες από μία ενδομυελικές αλλοιώσεις με εντόπιση κυρίως στον ανώτερο αυχενικό μυελό. Η δυστονία υποχώρησε σημαντικά μετά την χορήγηση αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη και στους δυο ασθενείς. Θεωρούμε ότι η δυστονία μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση πολλαπλής σκλήρυνσης και να οφείλεται σε αλλοίωση του αυχενικού μυελίου.

Λέξεις ευρητηρίου: Δυστονία, πρώτη εκδήλωση, πολλαπλή σκλήρυνση, αυχενικός μυελός, μεθυλπρεδνιζολόνη

DYSTONIA DUE TO CERVICAL MYELITIS AS PRESENTING SYMPTOM OF MULTIPLE SCLEROSIS – REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF LITERATURE

Panayiotis M. Plomaritis, Konstantinos A. Sotiriou, Argyro I. Kiamili, Thomas N. Thomaidis

Neurological Clinic, Korgialenio-Benakio Hellenic Red Cross Hospital, Athens, Greece

Abstract

Dystonia is usually associated with lesions in the basal ganglia, thalamus, cerebral peduncle or internal capsule. We report two patients who presented with dystonia as first symptom and were diagnosed with MS afterwards. Brain MRI showed demyelinating lesions in the periventricular or subcortical white matter, the corpus callosum and the cerebellum without any involvement of the usual sites responsible for dystonia mentioned above. MRI of the cervical spine showed in both patients more than one lesions mostly at the upper level of the cervical spinal cord. Dystonia improved after administration of methylprednisolone in both patients. We consider that dystonia may be the presenting symptom of multiple sclerosis caused by cervical spinal cord lesions.

Key words: Dystonia, first symptom, multiple sclerosis, cervical spinal cord, methylprednisolone

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory demyelinating disease of the central nervous system characterized by dissemination of the lesions in time and space. While tremor is frequently seen in patients with multiple sclerosis, other movement disorders such as dystonia or paroxysmal dystonia are less frequently reported [1]. Dystonia is a neurological syndrome characterized by involuntary, sustained, patterned and often repetitive contractions of opposing muscles, causing twisting movements or abnormal postures [2]. (MS)-related dystonia can appear during the course of the disease or even as the presenting symptom and is usually related to lesions of the basal ganglia, thalamus, cerebral peduncle or internal capsule [3-7]. We report two patients who were diagnosed with MS after presenting with dystonia as first symptom, that might be correlated to the demyelinating lesions in the cervical spinal cord.

Case 1 presentation

The first patient is a 60-year-old woman who exhibited episodes of painful left hemidystonia lasting each one about 30 seconds, which started two weeks before admission to hospital (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates an episode of hemidystonia). The episodes were always triggered by cervical movement and accompanied by a preceding electrical sensation running down the spine (Lhermitte's sign). During each episode consciousness was preserved.

Her medical history was negative for cerebrovascular disease, seizures, head trauma, hypertension, diabetes or any other neurological disorder. She denied any alcohol or drug use. From her family history she had one stepbrother diagnosed with MS.

The neurological examination showed right abducent nerve palsy, no limb weakness and increased right-limb reflexes. Plantar response was extensor on the right and the heel to shin test revealed dysmetria on both lower limbs. No decrease in light touch or pin prick senses was found. Patient's gait was wide based.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed several demyelinating lesions in the periventricular and subcortical white matter. Smaller demyelinating lesions were also present at the corpus callosum and the cerebellum. There were no lesions in the basal ganglia or thalami. A subsequent MRI of the cervical spine revealed several intramedullary lesions from which the largest one at C3 enhanced after i.v. administration of gadolinium [Figure 1].

Laboratory studies including routine chemistries, a complete blood count, sedimentation rate, thyroid function tests and protein electrophoresis were all normal. Anti-nuclear antibodies, anti-dsDNA, an-

tiphospholipid and anti-AQP4 antibodies were negative. Electrocardiogram and EEG were also normal. CSF analysis showed normal protein levels but IgG index was elevated and oligoclonal bands were present (type 3). The patient was diagnosed with MS and symptoms improved significantly after administration of intravenous methylprednisolone. Later on immunomodulatory treatment with glatiramer acetate was started and the patient remains since then (two months) asymptomatic.

Case 2 presentation

The second patient is a 44-year-old woman who was admitted to our clinic complaining for numbness of her left limbs since two weeks followed by dystonic posture and movements of her left hand since 1 week. Her medical history was negative for any neurological or other disease except for heterozygous beta thalassemia.

The neurological examination showed involuntary, sustained flexed posture of the left hand together with minor choreiform movements of the fingers (see Video, Supplemental Digital Content 2, which demonstrates the focal dystonia and the choreiform movements). There was slight weakness of the left upper limb. No cranial nerve palsy was observed. The sensory system examination was normal. Plantar reflexes were flexor bilaterally. Cerebellar tests were normal.

MRI of the brain showed few in number demyelinating lesions in periventricular, subcortical white matter and corpus callosum. There were no lesions in the basal ganglia, thalami or the cerebellum. MRI of cervical spine revealed three intramedullary lesions at C2, C4 and C7 level [Figure 1]. None of the lesions were enhancing after intravenous administration of gadolinium.

CSF analysis showed a slight increase in protein levels, IgG index was also elevated and oligoclonal bands were present (type 2). The rest laboratory tests including routine chemistries, a complete blood count, sedimentation rate, thyroid function tests and protein electrophoresis were all normal. Anti-nuclear antibodies, anti-dsDNA, antiphospholipid and anti-AQP4 antibodies were negative. The patient was diagnosed with MS and showed improvement of symptoms after receiving a 5-day treatment course with methylprednisolone. Afterwards the patient was started on natalizumab.

Discussion

Both patients reported, had a movement disorder as presenting symptom of MS. The first one had kinesigenic paroxysmal dystonia (PKD) and the second one sustained focal hand dystonia which are both rare clinical presentations of MS. We believe that

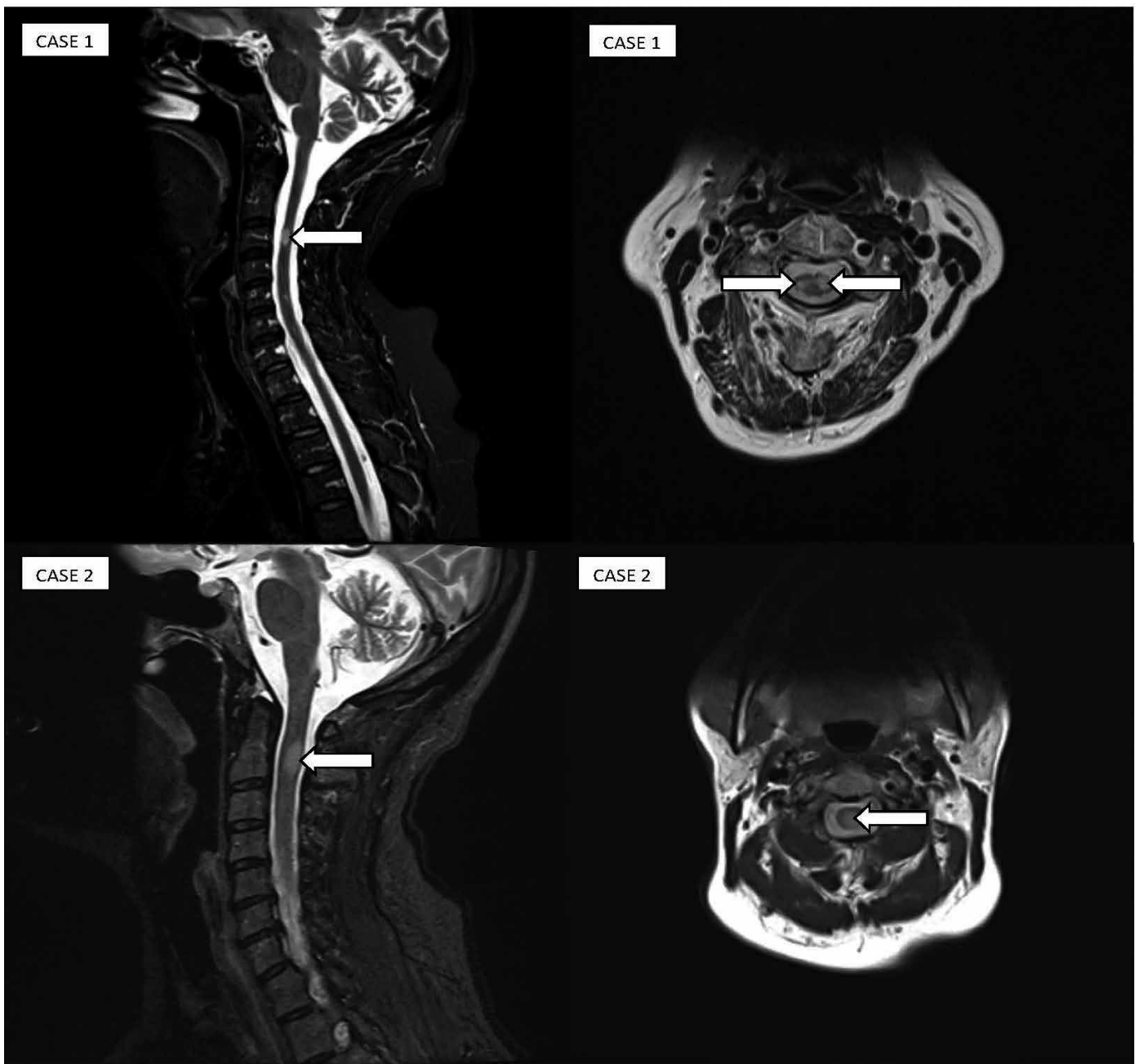


Figure 1. MRI images of the patients reported. Arrows show demyelinating plaques in cervical spinal cord

there is a correlation between cervical myelitis and dystonia because of the following indicating observations: 1)The MRI of the brain in both cases did not show any lesion in basal ganglia, thalamus, cerebral peduncle or internal capsule which are the usual sites responsible for movement disorders such as dystonia. 2) On the other hand both patients had intramedullary lesions (the first one contrast-enhancing) of the upper cervical spinal cord. 3) Moreover the episodes of hemidystonia were triggered only after cervical movement and accompanied with Lhermitte's sign. 4) The clinical syndrome in both cases was resolved after treatment with steroids.

PKD and other forms of dystonia associated with cervical lesions have rarely been described in MS especially as presenting symptom. In 1992 Previdi and Buzzi reported a case of paroxysmal dystonia with a single MRI lesion of unknown etiology in the cervical region [8]. In 1994 Uncini et al reported two patients with hand dystonia associated with cervical demyelinating lesions in the absence of basal ganglia or thalamic lesions [9]. After two years Cosentino et al reported another case of paroxysmal kinesigenic dystonia as the first presentation of MS in a patient who had only a cervical spinal cord lesion [10]. In 2000 Yücesan et al described an MS patient with

cervical C2-3 and C4 demyelinating lesions who presented left hemidystonia without any basal ganglia lesions [7]. Two years later Schmidt et al also reported kinesigenic dystonia in 4 patients with neuromyelitis optica and cervical or cervicodorsal myelitis [11]. In 2014 Öcek et al reported three cases of paroxysmal focal hand dystonia in MS patients who had contrast enhancing demyelinating lesions at the level C2-3 without any basal ganglia involvement [12].

In all cases reported the lesion to which dystonia is ascribed is located at the upper cervical spinal cord. Beside our patient with PKD, we found only two more cases in literature in which dystonia is precipitated by stimulus like Lhermitte's sign [10, 13]. In most of the cases including ours dystonia was improved after administration of steroids although in some of the them other drugs like carbamazepine or acetazolamide were added for better results. The pathogenesis of dystonia associated with cervical demyelinating lesion remains yet unclear. The most widely accepted theory, proposed by Osterman and Westerberg in 1975, is that ephaptic transmission between demyelinated axons might be responsible [14].

Conclusion

Dystonia due to cervical myelitis is a rare initial presentation of multiple sclerosis. However during diagnostic work up of a patient presenting with dystonia, when typical findings in brain MRI are absent, MRI of cervical spine should be considered as this may be a presenting symptom of an MS related syndrome.

Patients

Both patients gave informed consent for recording them and using their medical data.

List of Supplemental Digital Content

Supplemental Digital Content 1.wmv

Supplemental Digital Content 2.wmv

References

1. Raja Mehanna, Joseph Jankovic. "Movement disorders in multiple sclerosis and other demyelinating diseases". *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 328:1-8.
2. Jankovic J., Fahn S. "Dystonic disorders". In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998: pp. 513-551.
3. Burguera J.A., Catala J., Casanova B. "Thalamic demyelination and paroxysmal dystonia in multiple sclerosis". *Movement Disorders* 1991; 6: 379-381.
4. Maimone D., Reder A.T., Finoncchiaro F., Recupero E. "Internal capsule plaque and tonic spasms in multiple sclerosis". *Archives of Neurology* 1991; 48: 427-429 (doi:10.1001/archneur.1991.0053016009702).
5. Aladro Benito Y., Villagra Cocco P., Carrillo Padilla F. "Paroxysmal dystonia as the first manifestation of multiple sclerosis". *Revisia Clinica Espanola* 1993; 193: 64-66.
6. Lugaresi A., Uncini A., Gambi D. "Basal ganglia involvement in multiple sclerosis with alternating side paroxysmal dystonia". *Journal of Neurology* 1993; 240: 257-258.
7. C. Yücesan, D. Tuncel, M.C. Akbostanci, N. Yücemem and N. Mutluer. "Hemidystonia secondary to cervical demyelinating lesions". *European Journal of Neurology* 2000; 7: 563-566
8. Previdi P., Buzzi P. "Paroxysmal dystonia due to a lesion of the cervical cord: case report". *Italian Journal of Neurological Sciences* 1992; 13: 521-523.
9. Uncini A., DiMuzio A., Thomas A., Lugaresi A., Gambi D. "Hand dystonia secondary to cervical demyelinating lesion". *Acta Neurologica Scandinavica* 1994; 90: 51-55.
10. Cosentino C., Torres L., Flores M., Cuba J.M. "Paroxysmal kinesigenic dystonia and spinal cord lesion". *Movement Disorders* 1996; 11: 453-455.
11. Schmidt F.R., Costa F.H., Silva F.M., Maultasch H., Rosso A.L., Nicaretta D.H., Mattos J.P., Novis S.A., Alves-Leon S.V. "Paroxysmal dystonia and neuromyelitis optica". *Arquivos De Neuropsiquiatria* 2012; 70:271-273
12. Özge Öcek, Aslı Köşkdereioğlu, Melike Gücüyener, Gülsüm Ekim, Rıfat Reha Bilgin, Muhteşem Gedizlioğlu. "Focal Hand Dystonia as a Sign of Demyelinating Attack in Multiple Sclerosis: Report of Three Cases". *Turkish Journal of Neurology* 2014; 20: 141-143 (DOI:10.4274/tnd.96977).
13. Kuroiwa Y., Araki S. "Lhermitte's sign and reflex tonic spasm in demyelinating diseases with special references to their localizing value". *Kyushu Journal of Medical Science* 1963; 14: 29-38.
14. Osterman P.O., Westerberg C.E. "Paroxysmal attacks in multiple sclerosis". *Brain*. 1975; 98: 189-202.

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ GRAVIS ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γεώργιος Ευσταθίου¹, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος¹, Γεωργία Καραμαντζιάννη¹, Κωνσταντίνος Σωτηρίου¹, Ιωάννης Τζάρτος², Αργυρώ Κιαμίλη¹, Βαρβάρα Αλιμπέρτη¹

¹ Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο», Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

² Τζάρτος Νευροδιαγνωστική, Αθήνα

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένα σχετικά ασύνηθες περιστατικό συνύπαρξης μυσθένειας gravis με αντισώματα έναντι AchR και οπτικής νευρομυελίτιδας με αντισώματα έναντι ακουαπορίνης-4.

Η οπτική νευρομυελίτιδα (NMO ή νόσος Devic) είναι μία φλεγμονώδης νόσος του ΚΝΣ, η οποία προσβάλλει κατά κύριο λόγο το οπτικό νεύρο και το νωτιαίο μυελό. Πληττει κυρίως το γυναικείο φύλο. Το υπεύθυνο αντίσωμα είναι τάξεως IgG-1 και στρέφεται εναντίον της ακουαπορίνης-4 των αστροκυττάρων. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 5/100.000 πληθυσμού¹.

Η μυσθένεια gravis είναι μία αυτοάνοση νόσος της νευρομυϊκής σύναψης, που στην πλειονότητα των περιπτώσεων προκαλείται από την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων τάξεως IgG-1 και IgG-3 έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (στο 70-80% των περιπτώσεων). Η νόσος προκαλεί μυϊκή αδυναμία και κόπωση καθώς και διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 15/100.000².

Παρά τη σπανιότητα των δύο νοσημάτων έχουν περιγραφεί μερικά περιστατικά με συνύπαρξη μυσθένειας gravis και NMO και με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους πιθανολογείται αιτιολογική συσχέτιση των δύο νοσημάτων.

Λέξεις ευρητηρίου: Μυσθένεια, οπτική νευρομυελίτιδα, συνύπαρξη

COEXISTENCE OF MYASTHENIA GRAVIS WITH NEUROMYELITIS OPTICA: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Georgios Efstathiou¹, Konstantinos Ntasopoulos¹, Georgia Karamantzianni¹, Konstantinos Sotiriou¹, Ioannis Tzartos², Argyro Kiamili¹, Varvara Alimperti¹

¹ Department of Neurology, Red Cross Hospital «Korgialeneio-Benakeio», Athens

² Tzartos Neurodiagnostics, Athens

Abstract

The present article presents a relatively unusual case of coexistence of myasthenia gravis with AchR antibodies and neuromyelitis optica with AqP-4 antibodies.

Neuromyelitis optica (NMO or Devic's disease) is an inflammatory CNS disease that primarily affects the optic nerve and spinal cord. It mainly affects the female sex. The antibody responsible for the disease is of IgG-1 class and is directed against aquaporin-4 in astrocytes. The prevalence of the disease is estimated at 5/100000¹.

Myasthenia gravis is an autoimmune disease of the neuromuscular junction, which is in most cases caused by the presence of IgG-1 and IgG-3 antibodies directed against the acetylcholine receptor (70-80% of cases). The disease causes muscle weakness and fatigue as well as oculomotor disorders. The prevalence of the disease is 15/100000².

Despite the rarity of the two diseases few cases of coexistence of myasthenia gravis and NMO have been described and according to their clinical and laboratory characteristics, a causal relationship between the two diseases is possible.

Key words: Myasthenia, neuromyelitis optica, coexistence

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Πρόκειται για γυναίκα 37 ετών που εισήχθη στη Νευρολογική κλινική για διερεύνηση ορθοκυστικών διαταραχών (αδυναμία ούρησης και αφόδευσης) από εβδομάδος. Από το ατομικό της ιστορικό αναφέρεται ότι πάσχει από Μυασθένεια gravis διαγνωσμένη από 20ετίας με διπλωπία, βλεφαρόπτωση και δυσκαταποσία. Από τον παρακλινικό έλεγχο ανευρέθησαν αντισώματα έναντι AchR και υπερπλάσια θύμου. Δεν υπεβλήθη σε θυμεκτομή. Έλαβε αγωγή με πρεδνιζολόνη επί 10 χρόνια που εν συνεχεία λόγω ύφεσης των συμπτωμάτων και σύμφωνα με οδηγίες του θεράποντα ιατρού διεκόπη. Προ 10ετίας (2009) αναφέρεται επεισόδιο με θάμβος όρασης ΔΟ που αποδόθηκε σε οπτική νευρίτιδα και υποχώρησε με λήψη στεροειδών. Δεν έγινε απεικονιστικός έλεγχος. Από το οικογενειακό ιστορικό δεν αναφέρεται αυτοάνοσο νόσημα. Η μητέρα της πάσχει από ψυχωσική συνδρομή και έχει νοσηλευθεί κατά περιόδους σε ψυχιατρικές κλινικές.

Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν ευρήματα μυελικού συνδρόμου: Υπαισθησία κορμού από το Θ4 δερμοτόμιο και κάτω και αμφοτερόπλευρη πυραμιδική συνδρομή με αύξηση τενοντίων αντανάκλαστικών, κλόνιο άκρου ποδός και σ. Babinski. Επίσης διαπιστώθηκε κατάργηση των κοιλιακών αντανάκλαστικών αμφοτερόπλευρα. Η κινητικότητα των κάτω άκρων ήταν φυσιολογική [σ. Mingazzini (-)]. Διαπιστώθηκε επίσης μείωση οπτικής οξύτητας (8/10), χωρότητα οπτικής θηλής και ατροφία οπτικού νεύρου (RNFL) ΔΟ, προφανώς υπολειμματικά από την προ 10ετίας οπτική νευρίτιδα. Από την λοιπή νευρολογική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Η βράδιση της ασθενούς ήταν φυσιολογική.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο

Ο συνήθης αιματολογικός έλεγχος (γενική αίματος βιοχημικός, φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β12, θυρεοειδής) ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Από τον λοιπό αιματολογικό έλεγχο ανευρέθη αυξημένος τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων (1/640). Έγινε ΟΝΠ που ανέδειξε 48 λευκά κκx με 75% λεμφοκύτταρα, γλυκόζη 51mg/dl (84mg/dl ορού) και λεύκωμα 93mg/dl. Από τον έλεγχο του ΕΝΥ δε διαπιστώθηκε η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών (IgG index = 0,352). Ανευρέθη υψηλός τίτλος αντισωμάτων ορού έναντι Ακουαπορίνης-4 (1.8 nM με μέθοδο RIA). Αντισώματα έναντι Ακουαπορίνης-4 ανευρέθησαν και σε δείγμα ορού προ 5 ετών που είχε φυλαχθεί. Έγινε MRI ΘΜ

Εικόνα 1

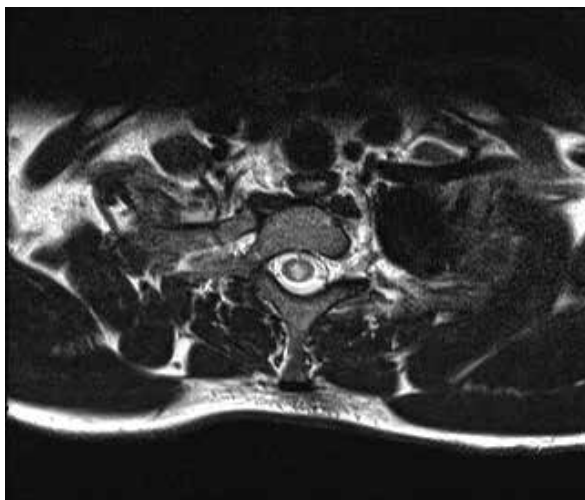


Εικόνα 2



NM και διαπιστώθηκε παθολογική απεικόνιση του μυελού που αφορούσε όλη την ΘΜ (από το ύψος του Θ1 μέχρι το Θ12) με διάχυτο οίδημα και ήπια διαπλάτωση με αυξημένη κατά τόπους ενίσχυση ιδίως από το ύψος του Θ4 και περιφερικότερα. Οι MRI εγκεφάλου-ΑΜΣΣ-ΟΜΣΣ δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Εικόνα 3



Θεραπευτικά, η ασθενής έλαβε 7ήμερη αγωγή με 1g μεθυλπρεδνιζολόνη ενδοφλέβια και εν συνεχεία τέθηκε σε per os αγωγή επίσης με μεθυλπρεδνιζολόνη. Τέθηκε ουροκαθετήρας για αντιμετώπιση της επίσχεσης. Έγινε ουροδυναμικός έλεγχος και διαπιστώθηκε άτονη κύστη. Κατά την διάρκεια της νοσηλείας της δεν παρουσίασε σημαντική βελτίωση των ορθοκυστικών διαταραχών και εξήληθε με σύσταση για διαλείποντες καθετηριασμούς ουροδόχου κύστεως και χρήση υπακτικής αγωγής. Συστήθηκε επίσης εναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής με αζαθειοπρίνη, την οποία η ασθενής δεν εδέχθη.

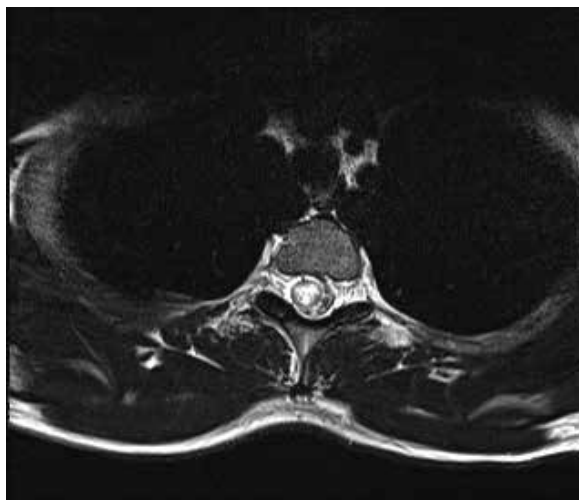
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γνωστό ότι ασθενείς με μυασθένεια gravis έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης και άλλων αυτοανόσων νοσημάτων^{3,4} όπως ΣΕΛ, ρευματοειδή αρθρίτιδα, αυτόνοση θυρεοειδίτιδα και σύνδρομο Sjogren. Στους ανωτέρω ασθενείς διαπιστώνεται υψηλός τίτλος αυτοαντισωμάτων όπως αντιπυρηνικά αντισώματα, anti-dsDNA και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. Στην δική μας ασθενή διαπιστώθηκε ιδιαίτερα αυξημένος τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων (>1:640).

Η συνύπαρξη όμως μυασθένειας gravis και οπτικής νευρομυελίτιδας (NMO) είναι σχετικά σπάνια στη βιβλιογραφία. Ενώ η συχνότητα της μυασθένειας είναι 0.02% στον γενικό πληθυσμό, στους ασθενείς με NMO είναι πολύ μεγαλύτερη (2-3%)³.

Η μεγαλύτερη σειρά ασθενών με τον συνδυασμό μυασθένειας gravis και NMO έχει περιγραφεί το 2012 από τον Leite et al.³ με 16 συνολικά ασθενείς. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η μυασθένεια προηγείται σχεδόν πάντοτε της εκδήλωσης της NMO συνήθως 10-20 χρόνια. Τα χαρακτηριστικά της μυασθένειας σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ότι ανευρίσκονται αντισώματα έναντι AchR, η πορεία της νόσου είναι σχετικά

Εικόνα 4



καλοήθης, συνυπάρχει υπερπληθασία θύμου ή θύμωμα και στην πλειοψηφία έχει γίνει θυμεκτομή^{3,5}. Αν και έχουν περιγραφεί και περιστατικά χωρίς θυμεκτομή^{2,6} θεωρείται σημαντικός ο ρόλος της θυμεκτομής για την εκδήλωση της NMO. Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο της ανωτέρω μελέτης είναι ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν αυξημένο τίτλο anti-AqP4 στον ορό πολλή χρόνια πριν την εκδήλωση της NMO. Στην δική μας περίπτωση η NMO διαγνώστηκε 20 χρόνια μετά την εμφάνιση της μυασθένειας, η μυασθένεια ήταν ιδιαίτερα καλοήθους πορείας με διακοπή της αγωγής από 10ετίας, με ανεύρεση υπερπληθασίας θύμου και με θετικά αντισώματα έναντι AchR. Η διαφορά από την πλειοψηφία των περισσότερων περιπτώσεων, είναι ότι δεν είχε γίνει θυμεκτομή.

Όσον αφορά την αιτιολογική συσχέτιση της μυασθένειας και της NMO, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα ρυθμιστικά T-κύτταρα (T reg) του θύμου αδένου είναι αναγκαία για την ρύθμιση των αυτοαντιδρώντων κυττάρων και την καταστολή της παραγωγής αυτοαντισωμάτων. Η θυμεκτομή έχει συσχετιστεί με αύξηση της συνολικής IgM ανοσοσφαιρίνης, των αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης και έναντι ds-DNA καθώς και των αντιπυρηνικών αντισωμάτων⁵. Ασθενείς με μυασθένεια παράγουν αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα έναντι της ακουαπορίνης-4 στο θύμο αδένου τους². Σύμφωνα με μία θεωρία⁷, η NMO σε ασθενείς με μυασθένεια μπορεί να αποτελεί παρανεοπλασματικό φαινόμενο σχετιζόμενο με θύμωμα και η ανοσολογική απόκριση έναντι της ακουαπορίνης-4 να ξεκινά από το θύμο αδένου. Στα πλαίσια αυτής της υπόθεσης η εμφάνιση της NMO χρόνια μετά τη θυμεκτομή εξηγείται από τη μετανάστευση των αυτοαντιδρώντων T-κυττάρων έναντι της ακουαπορίνης-4 σε άλλα λεμφικά όργανα και με αυτόν τον τρόπο η NMO εκδηλώνεται τόσο αργά. Αξίζει ακόμη να αναφέρουμε τη μελέτη των Wakayama et al.⁸, όπου διαπιστώνεται η παρουσία ακουαπορίνης-4 στη νευρομυϊκή σύναψη παρέχοντας

έτσι ένα σημείο σύγκλησης για την πιθανή κοινή παθογένεια των δύο νόσων (εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι ο ανοσολογικός μηχανισμός της διασποράς επιτόπου αποτελεί ένα ενδιαφέρον σημείο σύγκλησης της παθογένεσης των δύο νοσημάτων)⁹. Έχει βρεθεί επίσης τα τελευταία χρόνια, ότι η NMO έχει συσχετιστεί και με πρόκληση μυοπάθειας¹⁰, γεγονός που δείχνει έναν ακόμα τρόπο έκθεσης αντιγόνων της νευρομυϊκής σύναψης στο ανοσοποιητικό σύστημα. Επίσης αξίζει να αναφερθεί η μελέτη των Mizrahi et al.¹⁰, όπου έγινε έγχυση αντισώματος έναντι ακουαπορίνης-4 ή του πεπτιδίου της ακουαπορίνης-4 σε πειραματικά ποντίκια με μυασθένεια. Και στις δύο περιπτώσεις τα ποντίκια παρουσίασαν επιδείνωση της μυϊκής αδυναμίας και αύξηση προφλεγμονώδων παραγόντων όπως η IL-6. Τέλος όσον αφορά την κλινική εικόνα, θεωρείται ότι ενώ η μυασθένεια είναι σχετικά καλοήθης, η NMO τείνει να αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας^{3, 11} γεγονός που εν μέρει ισχύει και για την δική μας ασθενή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρ' ότι η συνύπαρξη μυασθένειας gravis και NMO είναι σχετικά σπάνια, με τα μέχρι τώρα δεδομένα πιθανολογείται ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση των δύο νόσων, γεγονός που μένει να αποδειχθεί στο μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. Mealy M.A., Wingerchuk D.M., Greenberg B.M. et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol* 2012;69:1176-80.
2. Balarabe S.A., Adamu M.D., Watila M.M., Jiya N. Neuromyelitis optica and myasthenia gravis in a young Nigerian girl. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2014207362.
3. Leite M.I., Coutinho E., Lana-Peixoto M., Apostolos S., Waters P., Sato D et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1601-7.
4. Tamer S., GokceGunes H.N., Gokcal E., Yoldas T.K. Coexistence of autoimmune diseases and autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Neurol India* 2016;64:45-9.
5. Kister, I., Gulati, S., Boz, C., Bergamaschi, R., Piccolo, G., Oger, J., & Swerdlow, M. L. (2006). Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Archives of Neurology*, 63(6), 851-856.
6. Cláudia S.K. Kay, Rosana H. Scola, Paulo J. Lorenzoni, Sven Jarius, Walter O. Arruda, Lineu C. Werneck, NMO-IgG positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy, *Journal of the Neurological Sciences*, volume 275, issues 1-2, 2008, pages 148-150.
7. Chan K.H., Kwan J.S.C., Ho P.W.L. et al. Aquaporin-4 water channel expression by thymoma of patients with and without myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2010;227:178-84.
8. Wakayama Y. Aquaporin expression in normal and pathological skeletal muscles: a brief review with focus on AQP4. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:731569.
9. Didona D., Di Zenzo G. Humoral Epitope Spreading in Autoimmune Bullous Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:779. Published 2018 Apr 17.
10. Tehila Mizrahi, Livnat Brill, Malcolm Rabie et al., "NMO-IgG and AQP4 Peptide Can Induce Aggravation of EAMG and Immune-Mediated Muscle Weakness". *Journal of Immunology Research*, vol. 2018, Article ID 5389282, 10 pages, 2018.
11. Košta V., Bilić I., Matijaca M., Filipović Grčić P., Džamonja G. et al. Must we Treat Neuromyelitis Optica in Patients with Myasthenia Gravis More Aggressively? – A Case Report. *Austin J Clin Neurol* 2015;2(8): 1068.

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2019

- ❖ **1-3 Νοεμβρίου 2019: Πανελλήνιο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΕΑΕΝ. Σύγχρονη Θεραπευτική και αντιμετώπιση των αγγειακών παθήσεων του εγκεφάλου, Αθήνα**
- ❖ **7-10 Νοεμβρίου 2019: 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Αράχωβα**
- ❖ **14-17 Νοεμβρίου 2019: 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Άνοιας, Πορταριά, Πήλιο**
- ❖ **15-17 Νοεμβρίου 2019: 9^ο Χειμερινό Φροντιστήριο στις Κινητικές Διαταραχές της Ακαδημίας Νευροεπιστημών, Πορταριά, Πήλιο**
- ❖ **13-15 Δεκεμβρίου 2019: 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τμήματος Μελέτης και Αποκατάστασης Βλαβών Νωτιαίου Μυελού, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **12-15 May 2020: Joint European Stroke Organization and World Stroke Organization Conference (ESO - WSO 2020), Austria**
- ❖ **23-26 May 2020: 6th Congress of the European Academy of Neurology, France**
- ❖ **18-21 Ιουνίου 2020: 31^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Ηράκλειο Κρήτης**
- ❖ **5-8 Νοεμβρίου 2020: 8^ο Πανελλήνιο Συνέδρια Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη**