

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθήκμνος 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. Βαδικόλλης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Σ. Γιαννόπουλος
Κ. Κουμάκης
Κ. Κυλιντρίας
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλλης - Γ. Τσιβγούλης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΤΕΥΧΟΥΣ

Θ. Ζαμπέλης
(εκ μέρους του Κλάδου Νευρομυϊκών
Διαταραχών)

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθήκμνος 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:
7159|ISSN 1106 - 3106

Νευρολογία

www.jneurology.gr

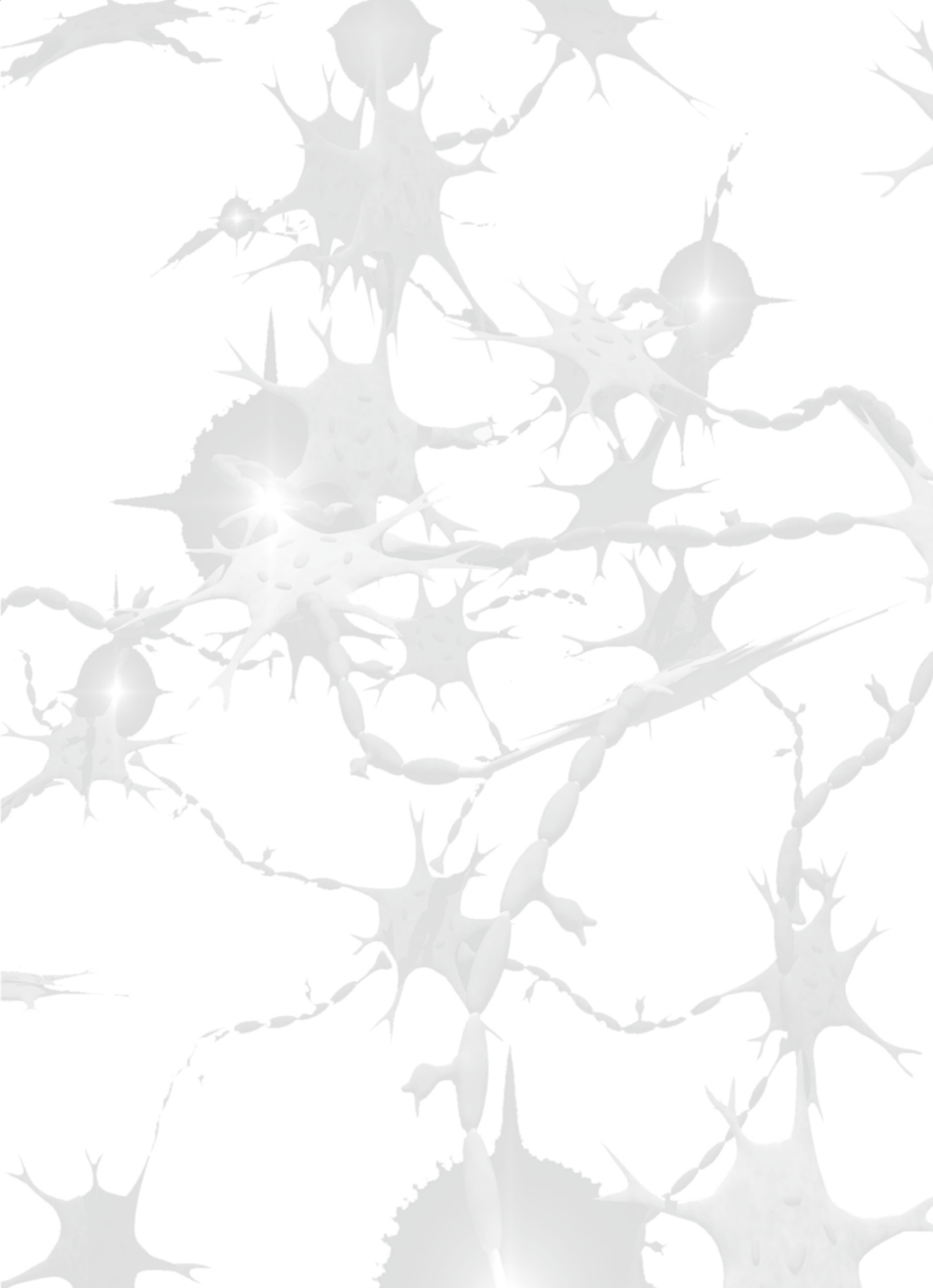
Τόμος 29, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2020

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
*Θωμάς Ζαμπέλης, Βασιλική Ζούβελου, Ελισάβετ Χρόνη,
Σωτήριος Παπαγιαννόπουλος, Μιχάλης Ρέντζος* 6
- ▲ Η ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΕΞΩΦΘΑΛΜΙΩΝ ΜΥΩΝ
ΣΤΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ
Ευάγγελος Αναγνώστου 15
- ▲ ΤΟ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ LAMBERT-EATON: ΚΛΙΝΙΚΑ
ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ 35 ΑΣΘΕΝΕΙΣ
*Θωμάς Ζαμπέλης, Ευάγγελος Αναγνώστου, Βασιλική Ζούβελου,
Νικόλαος Καρανδρέας* 21
- ▲ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ
ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (HIV)
Σοφία Ερημάκη, Χριστίνα Δαλακούρα 27

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. Tsigvoulis

GUEST ISSUE EDITOR

T. Zampelis
(on behalf of the Branch of Neuromuscular Disorders)

ASSOCIATE EDITORS

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

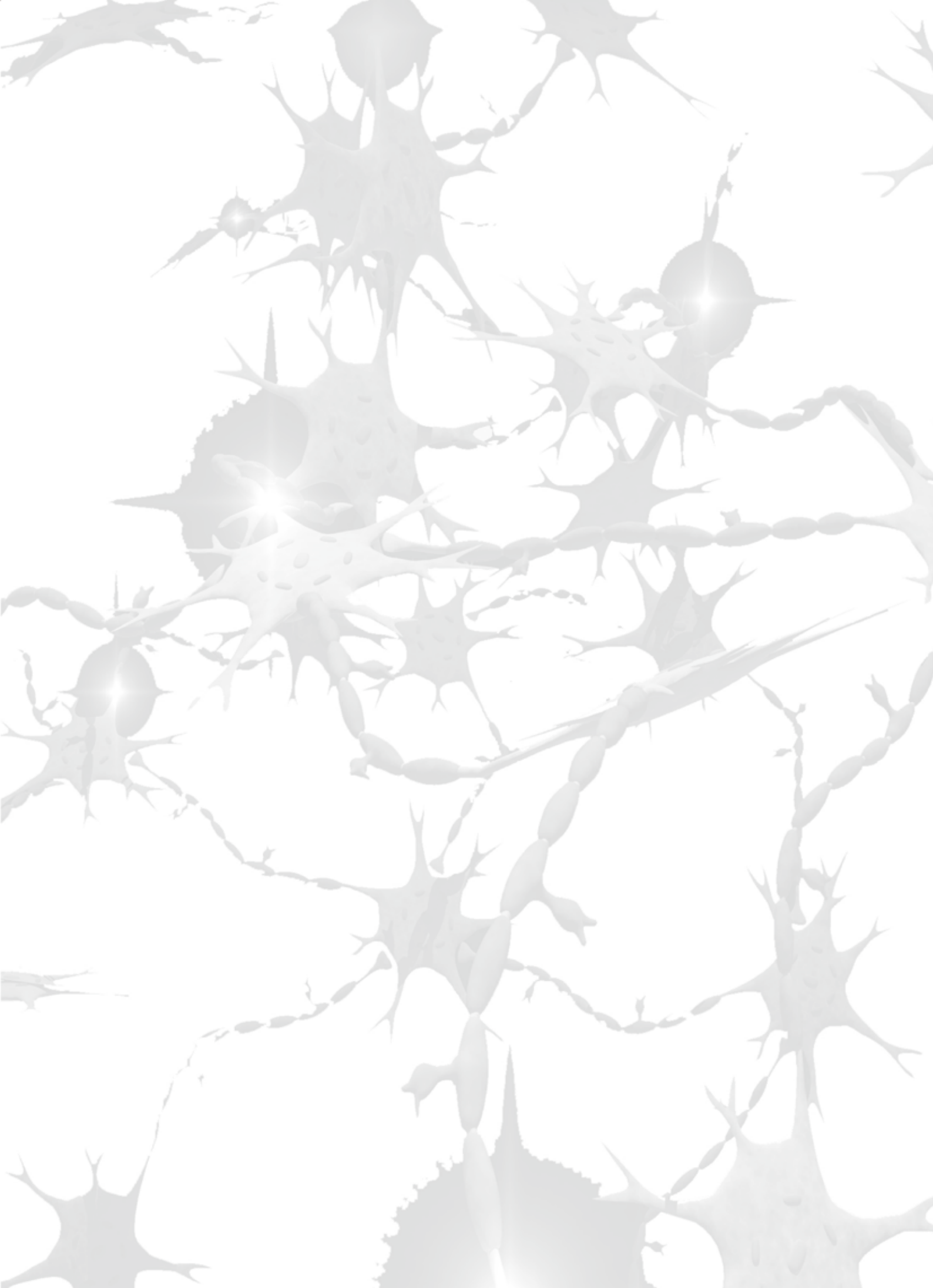
Volume 29:6 November - December 2020

Contents

ARTICLES

- ▲ AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS. A SHORT REVIEW
Thomas Zambelis, Vasiliki Zouvelou, Elizabeth Chroni, Sotirios Papagiannopoulos, Michael Rentzos 6
- ▲ EXTRAOCULAR MUSCLE DYSFUNCTION IN MYOPATHIES
Evangelos Anagnostou 15
- ▲ LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME. CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN 35 PATIENTS
Thomas Zambelis, Evangelos Anagnostou, Vasiliki Zouvelou, Nikolaos Karandreas 21
- ▲ NEUROMUSCULAR MANIFESTATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTION
Sophia Erimaki, Christina Dalakoura 27

NEWS



δραστηριότητες στον χώρο της βιβλίας

Άρθρα...

«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»

ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Θωμάς Ζαμπέλης¹, Βασιλική Ζούβελου¹, Ελισάβετ Χρόνη², Σωτήριος Παπαγιαννόπουλος³, Μιχάλης Ρέντζος¹

¹ Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1^η Νευρολογική κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

² Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

³ 3^η Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου

Περίληψη

Η Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση είναι μία εκφυλιστική, ανίατη νόσος του περιφερικού και κεντρικού κινητικού νευρώνα με επίπτωση περίπου 2:100.000 και επιπολασμό 8: 100.000. Η αιτιοπαθγένεση της νόσου παραμένει άγνωστη. Από διαγονιδιακά μοντέλλα της νόσου αλλά και από ιστοπαθολογικές αλληλώσεις, κυριότερες παθογενετικές θεωρίες-παθοφυσιολογικές διαταραχές είναι η διαταραχή του RNA, η διαταραχή της γλυουταμιναργικής δραστηριότητας, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και απόπτωση, η φλεγμονή και άλλες. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση της νόσου είναι 9-13 μήνες. Το 50% των ασθενών καταλήγει σε 2-3 χρόνια και μόνον το 20% επιβιώνει 5-10 χρόνια. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της νόσου, για την ανάδειξη υποκλινικής προσβολής του περιφερικού κυρίως κινητικού νευρώνα και για τη διαφορική διάγνωση από άλλα νοσήματα. Η οσφουοντιαία παρακέντηση και ο αιματολογικός-βιοχημικός έλεγχος είναι επίσης απαραίτητα, κυρίως στις άτυπες μορφές της νόσου. Η μοναδική μέχρι σήμερα αποδεκτή θεραπεία είναι η χορήγηση Ριλουζόλης, αναστολέα του γλυουταμινικού οξέος.

Απαιτείται εκπαίδευση των νευρολόγων και των ιατρών άλλων ειδικοτήτων για την έγκαιρη διάγνωση και πρώιμη έναρξη θεραπείας με στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά και για την αποφυγή άσκοπων φαρμακευτικών θεραπειών και χειρουργικών επεμβάσεων.

Λέξεις ευρετηρίου: Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση, διάγνωση, παθγένεση, Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS. A SHORT REVIEW

T. Zambelis¹, Vasiliki Zouvelou¹, Elizabeth Chroni², Sotirios Papagiannopoulos³, Michael Rentzos¹

¹ 1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Aeghinition Hospital

² Neurology Clinic of the University of Patras

³ 3rd Department of Neurology, Aristotelian University of Thessaloniki, G. Papanikolaou Hospital

Abstract

Amyotrophic lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative, incurable disease involving the central and peripheral nervous system. Its incidence is 2:100.000 and its prevalence 8:100.000 subjects. Peak age at onset is 60 years for sporadic and 50 years for familial disease. The etiology and pathogenesis of the disease remain unclear. The main theories, resulting from genetic and pathological studies are glutamnergic excitotoxicity, RNA dysregulation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, etc. Mean time from symptoms onset to diagnosis is 9-12 months. Half of the patients die in 2-3 years and only 20% of them survive up to 5-10 years. Electrophysiological study confirms the clinical diagnosis. Other laboratory studies, including cerebrospinal fluid examination and haematological biochemical parameters assessment are indispensable in cases of atypical forms of the disease. The only approved treatment is riluzole, a glutamnergic antagonist, which delays the progression of the disease for 3-16 months.

Training of neurologists and of other medical specialties is indispensable for recognition of the disease in the early stages aiming the early onset of treatment and avoidment of unnecessary medical and inappropriate surgical treatments.

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, diagnosis, pathogenesis, Electrophysiological study

Εισαγωγή

Η Πηλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (ΠΜΣ) περιγράφηκε για πρώτη φορά από το JM Charcot στη Salpêtrière το 1874. Σημαντική ήταν επίσης η συμβολή του καθηγητού Ιωάννη Πατρίκιου με την περιγραφή της « ψευδοπολυνευριτιδικής μορφής» της νόσου το 1918. Είναι μία εκφυλιστική, ανίατη, συνεχώς επιδεινούμενη νόσος του περιφερικού και κεντρικού κινητικού νευρώνα (ΠΚΝ, ΠΚΝ) με επίπτωση περίπου 2:100.000 και επιπολάσμο 8:100.000 στην Ευρώπη [1]. Είναι πιο συχνή στους άνδρες (Α:Γ 1,5:1) με μέση ηλικία έναρξης περί τα 60 έτη στη σποραδική και περί τα 50 έτη στην οικογενή μορφή [2].

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα της νόσου συνίστανται σε ατροφία της προκεντρικής έλικας, συρρίκνωση-λήπτυνση των φλοιονωτιαίων δεματίων και των πρόσθιων νωτιαίων ριζών και ατροφία των μυών των άκρων και των προμυϊκών μυών.

Όσον αφορά τις μικροσκοπικές αλλοιώσεις, παρατηρείται καταστροφή >50% των κινητικών νευρώνων, ατροφία και βασεόφιλη έγκλειστα εντός των ζώντων κυττάρων, παρουσία εγκλειστών υπό μορφήν νηματίων η κουβαριού (thread or skein like), διάχυτη αστροκυτταρική γλιόωση και ενεργοποίηση της μικρογλίαιας.

Κλινική εικόνα

Κλινικώς διακρίνονται 4 μορφές της νόσου:

1. Έναρξη από τα άνω η κάτω άκρα (ΠΜΣ).
2. Προμυϊκή μορφή.
3. Πρωτοπαθής πηλαγία σκλήρυνση(ΠΠΣ) με προσβολή μόνον του κεντρικού κινητικού νευρώνα.
4. Προοδευτική μυϊκή ατροφία με προσβολή μόνον του περιφερικού κινητικού νευρώνα.

Η πρώτη είναι η κλασική και πιο συχνή μορφή και απαντάται στο 70% των ασθενών. Κλινικώς εμφανίζει σημεία προσβολής τόσο του ΚΚΝ όσο και του ΠΚΝ: Μυϊκή αδυναμία,υποτονία, μυϊκές ατροφίες, δεσμιδώσεις, αλλήλα και διατήρηση ή και ζωνρότητα των τενοντίων αντανάκλαστικών και σπαστική, ψευδοπρομυϊκή ομιλία. Σημείο Babinski ανευρίσκεται στους μισούς περίπου ασθενείς.

Η προμυϊκή μορφή αντιπροσωπεύει το 20% των ασθενών και εμφανίζεται με ατροφία, δεσμιδώσεις και μυοκυμίες της γλώσσας, δυσκαταποσία και προμυϊκή ομιλία. Η ΠΠΣ εκδηλώνεται με αμιγώς πυραμιδική συνδρομή, υπέρτονια, ζωνρά τενόντια αντανάκλαστικά και σημείο Babinski.

Η προοδευτική μυϊκή ατροφία εκδηλώνεται με μυϊκή αδυναμία, μυϊκές ατροφίες, δεσμιδώσεις και κατάργηση τενοντίων αντανάκλαστικών.

Στο 20% των ασθενών η νόσος εκδηλώνεται με προσβολή των αναπνευστικών μυών.

Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι στην ΠΜΣ δεν προσβάλλεται η οθαλμοκινητικότητα, οι σφιγκτήρες, το Αυτόνομο νευρικό σύστημα και η αισθητικότητα.

Αιτιολογία-παθογένεση

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή. Στο 90% των περιπτώσεων η νόσος είναι σποραδική και στο 10% είναι κληρονομική: Στο 60% οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD1), της TDP-43, TARDBP και της μετάλλαξης στο γονίδιο C9orf72 η οποία είναι η συχνότερη αιτία οικογενούς ΠΜΣ (40%) και συνύπαρξης ΠΜΣ και μετωποκροταφικής άνοιας (FTD) με επέκταση περισσότερες από 30 φορές επαναλήψεων GGGGCC. Οι μεταλλάξεις της SOD1 ανευρίσκονται μόνο στο 2% των ασθενών με ΠΜΣ. Το 10% επίσης των σποραδικών περιπτώσεων οφείλονται σε μεταλλάξεις [3].

Σύμφωνα με τα ευρήματα σε διαγονιδιακά μοντέλλα της νόσου αλλήλα και τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις σε θανόντες ασθενείς με ALS θεωρούνται πιθανές οι κάτωθι παθογενετικές θεωρίες-παθοφυσιολογικές διαταραχές:

1. Διαταραχή στην επεξεργασία του RNA (RNA processing)

Η ανακάλυψη της TDP-43 και της FUS πρωτεΐνης σε κυτταροπλασματικές συναθροίσεις ALS ασθενών και οι παθογενετικές TARDBP και FUS μεταλλάξεις αναδεικνύουν ένα ρόλο για μια παθολογική επεξεργασία του RNA στην ΠΜΣ [4].

Οι πρωτεΐνες αυτές σχετίζονται με τη ρύθμιση της μεταγραφής, της σύμπληξης και της Μεταφοράς του RNA. Η απώλεια η η διαταραχή της φυσιολογικής RNA επεξεργασίας επιδρά καταλυτικά στην επιβίωση των κινητικών νευρώνων.

Η TDP-43 πρωτεΐνη υπό φυσιολογικές συνθήκες ευρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου. Στην ΠΜΣ γίνεται παθολογική φωσφορυλίωση αυτής και παρατηρείται έλλειψη της στον πυρήνα και παθολογική συγκέντρωσις της υπό μορφήν εγκλειστών στο κυτταρόπλασμα, στο περικάρυο και στους δυστροφικούς δένδριτες των νευρώνων. Το 98% των νευρώνων των σποραδικών μορφών της νόσου εμπεριέχουν την παθολογική TDP-43.

Η ανακάλυψη της TDP-43 και της FUS πρωτεΐνης σε κυτταροπλασματικές συναθροίσεις ασθενών με ΠΜΣ και οι παθογενετικές TARDBP και FUS μεταλλάξεις αναδεικνύουν ένα ρόλο για μια παθολογική επεξεργασία του RNA στην ΠΜΣ. Υπάρχει μάλιστα κοινός υποκείμενος μηχανισμός μεταξύ ALS/MND και μετωποκροταφικής δυσλειτουργίας και γι' αυτό σήμερα η ALS θεωρείται ότι αποτελεί τμήμα του φάσματος FTD-ALS.

2. Γλουταμινεργική διεγερτοτοξικότητα-μειωμένη δράση των ανασταλτικών Κυκλωμάτων

Από δεδομένα που προέρχονται από ασθενείς με ALS καθώς και από ζωικά η κυτταρικά μοντέλλα έχουν διαπιστωθεί:

- α. Αυξημένες συγκεντρώσεις γλουταμινικού οξέος στον ορό.
- β. Μειωμένη επαναπρόσληψή του στις συνάψεις.
- γ. Μειωμένη έκφραση του EAΤΤ2 (Μεταφορέας του γλουταμινικού οξέος).
- δ. Διαταραχή της συνθέσεως της γλουταμίνης.
- ε. ΕΝΥ από ασθενείς με ALS προκαλεί διεγερτοτοξικότητα σε καλλιέργειες νευρώνων που αναστρέφεται με ανταγωνιστές του γλουταμινικού [4, 5]. Σε αυτή τη θεωρία στηρίζεται η μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία με Ριλουζόλη.

3. Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και απόπτωση

Ενδείξεις συμμετοχής των μιτοχονδρίων στην αιτιολογία-παθογένεια της νόσου προέρχονται από παρατηρήσεις μορφολογικών και λειτουργικών ανωμαλιών σε πειραματικά μοντέλλα (SOD-1, TDP-43) αλλά και δείγματα ασθενών με ΠΜΣ [4]. Παρατηρούνται λοιπόν συναθροίσεις οιδηματοδών και κενοτοπιωδών μιτοχονδρίων, ελαττωματική ανάδρομη και προσθιόδρομη μεταφορά τους στους άξονες, μειωμένη δυνατότητα παραγωγής ενέργειας καθώς και ενεργοποίηση της απόπτωσης μέσω BAX/BAK και caspase-3. Η συνυπάρχουσα αστροκυτταρική μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αυξάνει την παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων (ROS) που σε συνδυασμό με την αύξηση του ενδομιτοχονδριακού ασβεστίου δυνατόν να προκαλέσει βλάβη των κινητικών νευρώνων. Τα ελαττωματικά μιτοχόνδρια που βρίσκονται στον σκελετικό μύ πληθύνουν της νευρομυϊκής σύναψης μπορεί και αυτά να βλάψουν τους πληθύνοντες ευρισκόμενους νευρώνες.

4. Οξειδωτική διαταραχή

Η θεωρία της οξειδωτικής βλάβης η του οξειδωτικού stress στην ALS προέρχεται κυρίως από την αυξημένη υπεροξείδωση των λιπιδίων, την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών καθώς και από την υπερέκφραση του NRF-2 μεταγραφικού παράγοντα. Ο τελευταίος προκαλεί μείωση του οξειδωτικού stress μέσω αύξησης της γλουταθειόνης, καθυστερεί την έναρξη της νόσου και αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης στα πειραματικά μοντέλλα. Δεν έχει αποδειχθεί εάν οι οξειδωτικές διεργασίες επισυμβαίνουν πρωτοπαθώς ή είναι αποτέλεσμα τοξικότητας προερχόμενης από παραπλήσια κύτταρα [4]. Στη θεωρία αυτή στηρίζεται μια νέα θεραπεία με ένα αντι-οξειδωτικό σκεύασμα (endaravone) που έχει πάρει έγκριση σε ορισμένες χώρες.

5. Διαταραχή της αξονικής μεταφοράς

Ενδείξεις αυτού του παθογενετικού μηχανισμού προέρχονται από παθολογικές συναθροίσεις νευροϊνιδίων (NF) λόγω αναστολής της προσθιόδρομης μεταφοράς, από αναστολή της ανάδρομης ροής μέσω του συμπλόκου δυνείνης-δυνακτίνης, ελαττωματικής μεταφοράς των μιτοχονδρίων και επιβράδυνσης

της ανάδρομης μεταφοράς αυξητικών παραγόντων, όπως του NGF στους κινητικούς νευρώνες. Επίσης σε πειραματικά μοντέλλα παρατηρήθηκε αύξηση της ανάδρομης μεταφοράς stress-death πρωτεϊνών, όπως p75, caspase-8 και Jun N-terminal Kinase (JNK) και αντίστοιχα μείωση των προεπιβιωτικών πρωτεϊνών, όπως του φωσφορυλιωμένου υποδοχέα της τυροσίνης κινάσης (Trk) και της εξωκυττάριας signal-regulated κινάσης1/2 (ERK1/2) [4].

6. Φλεγμονή - Ανοσολογική διαταραχή

Ενδείξεις από τα διαγονιδιακά πειραματικά μοντέλλα δεικνύουν ενεργοποίηση της μικρογλοίας, ένδειξη έμφυτης (innate) ανοσολογικής αντίδρασης.

Διαταραχές των κινητικών νευρώνων δυνατόν να προκαλέσουν έναρξη των παθογενετικών διεργασιών στην ΠΜΣ και να απελευθερώσουν επιδιορθωτικά μόρια, όπως CD200 και φρακταλκίνη που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα νευροπροστατευτικά M2 μικρογλοϊακά κύτταρα. Στην πρώιμη αυτή φάση ο ρόλος των αστροκυττάρων είναι επίσης νευροπροστατευτικός δια της έκκρισης νευροτροφικών παραγόντων και της μείωσης οξειδωτικής δραστηριότητας. Με την πάροδο του χρόνου και ιδιαίτερα στα όψιμα στάδια της νόσου αντίθετα κυριαρχούν τα νευροτοξικά M1 νευρογλοϊακά κύτταρα που από κοινού με τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ελεύθερες ρίζες και επιτείνουν την νευροεκφύλιση [4, 6-9]. Ανοσοιστοχημικές μελέτες σε νωτιαίους μυελούς από διαγονιδιακά μοντέλλα ALS ανέδειξαν συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας (CD4, CD8 T λεμφοκύτταρα). Επίσης παρατηρείται ενεργοποίηση της χυμικής ανοσίας όπως διαπιστώθηκε από την ανεύρεση αντισωμάτων έναντι καναλιών ιόντων Ca, αύξηση των επιπέδων IgG στον ορό, εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης και παραγόντων συμπληρώματος στο ΚΝΣ ασθενών με ALS καθώς και ανεύρεση αντι-LRP4 αντισωμάτων. Εύλογο καθίσταται το ερώτημα αν αντισώματα θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου. Σε παλαιότερες μελέτες ανοσοσφαιρίνες από ασθενείς με ALS αποδείχθηκαν τοξικές σε καλλιέργειες κινητικών νευρώνων δρώντας στα κανάλια των ιόντων Ca. Πρόσφατα η παθητική μεταφορά ανοσοσφαιρίνης προκάλεσε διαταραχές στις τελικές κινητικές πλάκες και εκφύλιση των κινητικών νευρώνων σε πειραματόζωα. Δυστυχώς όμως τα αποτελέσματα ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με ALS ήταν απογοητευτικά: δεν υπήρξε ανταπόκριση σε ανοσοτροποποιητική-ανοσοκατασταλτική αγωγή (κορτιζόνη, IVIg, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, β्लाστοκύτταρα κ.ά.), σε δε θεραπεία με μινοκυκλίνη παρατηρήθηκε επιδείνωση.

Σήμερα ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι γενικά αποδεκτός. Το μεγάλο όμως ερώτημα αν είναι πρωτοπαθής η συμμετοχή του ανοσοποιητικού η επιφανόμενο παραμένει αναπάντητο.

Άλλες επίσης πιθανές αιτίες είναι η Παθολογική συσσώρευση πρωτεϊνών, η διαταραχή νευροτροφικών παραγόντων (Nogo-A) και ο πιθανός ρόλος της εξωκυττάριας μεταλλλλάγμένης πρωτεΐνης.

Συμπερασματικά, η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Η ΠΜΣ δεν είναι μιά κλινική οντότητα, αλλά ένα σύνδρομο και υπάρχουν πολλοί κλινικοί υπότυποι, ποικίλη πορεία και πρόγνωση (προσδόκιμο επιβίωσης από λίγους μήνες έως >10 ετη).

Τα ευρήματα σε πειραματικές μελέτες είναι πολλά, αλλά οι επιτυχημένες θεραπείες στα πειραματικά μοντέλλα αποτυγχάνουν στους ανθρώπους. Απομένει πολλός δρόμος για την κατανόηση της αιτιοπαθογένεσης της νόσου. Τα ερωτήματα που γεννώνται είναι πολλά:

1. Υπάρχουν πολλαπλά παθογενετικά μονοπάτια;
2. Προκαλούν τη νόσο;
3. Είναι ειδικά για κάποιες μορφές της νόσου;
4. Είναι κοινοί δρόμοι μιάς αλλησίδιας αντιδράσεων που η αρχική αιτία είναι η παθολογική συσσώρευση π.χ. της TDP-43;

Το ταξίδι του ασθενούς από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση

Η πρώιμη διάγνωση της ΠΜΣ είναι σημαντική για την πρώιμη πολυεπιστημονική (multidisciplinary) προσέγγιση των ασθενών η οποία έχει στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Επιπλέον, η πρώιμη διάγνωση επιτρέπει την έγκαιρη είσοδο των ασθενών σε κλινικές μελέτες και την παροχή του κατάλληλου χρόνου στον πάσχοντα και στην οικογένειά του για τον προγραμματισμό και τη ρύθμιση προσωπικών υποθέσεων. Στην κλινική πράξη είναι σαφής η καθυστέρηση μέχρι να τεθεί η σωστή διάγνωση [10]. Κατ' αρχήν, από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας μεσολαμβάνει ένα χρονικό διάστημα περίπου 3 μηνών. Το διάστημα αυτό επηρεάζεται από διαφορές παραμέτρους [11], όπως η ηλικία του πάσχοντα και το είδος του εναρκτηρίου συμπτώματος (π.χ περιφερική μυϊκή αδυναμία άκρου, δυσarthρία, αναπνευστική δυσχέρεια). Αλλά και σε επίπεδο ιατρικής συμβουλής, υπάρχει καθυστέρηση στη σωστή διάγνωση παρά την ύπαρξη κλινικών κριτηρίων διάγνωσης και την ευρεία διάδοση της πληροφορίας σε σχέση με την ΠΜΣ. Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη σωστή διάγνωση μεσολαμβάνει χρονικό διάστημα περίπου 1 έτους (9-13 μήνες), δηλαδή περίπου το 1/3 της φυσικής ιστορίας της νόσου [12].

Ειδικότερα, η ιατρική ειδικότητα την οποίαν πρώτη αναζητά ο ασθενής με ΠΜΣ εξαρτάται από το σύμπτωμα. Έτσι, όταν πρόκειται για προμνηκική συμπτωματολογία (δυσarthρία-δυσφαγία) συνήθως ο πρώτος γιατρός είναι ωτορινολαρυγγολόγος. Όταν πρόκειται για μυϊκή αδυναμία ενός άκρου, συχνά η πρώτη ειδικότητα ιατρού είναι ορθοπαιδικός ή νευρολόγος, ενώ

σε περίπτωση αναπνευστικής δυσπραγίας ο πρώτος ιατρός είναι πνευμονολόγος.

Όταν ο πρώτος ιατρός που εκτιμά τον ασθενή είναι νευρολόγος, πιθανά μειώνεται ο χρόνος της διαγνωστικής καθυστέρησης. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι σε περίπου 30% των νευρολόγων ξεφεύγει η σωστή διάγνωση [13]. Η διάγνωση της ΠΜΣ ξεκινάει με την κλινική υποψία της νόσου και επιβεβαιώνεται με τον κατάλληλο παρακλινικό έλεγχο. Η κλινική υποψία τίθεται εύκολα στην προχωρημένη μορφή της νόσου, όπου είναι προφανής η σημειολογία προσβολής ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα. Ωστόσο, στα αρχικά στάδια της νόσου, σε περιορισμένες μορφές της νόσου (π.χ προμνηκική) ή σε μεμονωμένη παρουσία διαχύτων δεσμιδώσεων ή/και κραμπών, υφίσταται διαγνωστική σύγχυση [14].

Οι συνθέστερες λανθασμένες διαγνώσεις είναι : σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, ριζοπάθεια, αυχενική μυελοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αγγειακής αιτιολογίας ψευδοπρομνηκική συνδρομή και μυασθένεια. Είναι προφανές ότι η λανθασμένη διάγνωση συχνά οδηγεί σε άστοχες και δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως χειρουργικές επεμβάσεις σε ποσοστό 8-13% [15,16] ή ανοσοολογική θεραπεία.

Συμπερασματικά:

1. Η καθυστέρηση η διάγνωση της ΠΜΣ αφορά χρονικά περίπου το 1/3 της φυσικής πορείας της νόσου.
2. Περίπου 1 στους 3 ασθενείς λαμβάνει λανθασμένη διάγνωση και περίπου 30-40% των λανθασμένων διαγνώσεων γίνεται από νευρολόγους.
3. Είναι σημαντική η εκπαίδευση των νευρολόγων και των άλλων ιατρικών ειδικοτήτων, σχετικά με προειδοποιητικά συμπτώματα και σημεία.
4. Αν και η θανατηφόρος κατάληξη της ΠΜΣ είναι αναπόφευκτη, ωστόσο η πρώιμη διάγνωση είναι σημαντική για την έγκαιρη εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων με στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου στην τυπική της μορφή με τα κλινικά σημεία προσβολής του κεντρικού και περιφερικού κινητικού νευρώνα είναι κλινική και εύκολη. Ο ηλεκτροφυσιολογικός, όπως επίσης και ο υπόλοιπος παρακλινικός έλεγχος (Οσφυονωτιαία παρακέντηση, απεικόνιση, διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος) είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, αλλά και για τη διαφορική διάγνωση στις άτυπες μορφές και για τη διαπίστωση υποκλινικής προσβολής του κινητικού νευρώνα. Διαφορική διάγνωση απαιτείται κυρίως με:

1. Σύνδρομο κραμπών-δεσμιδώσεων: Το σύνδρομο αυτό δε συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία,

προσβάλλει κυρίως τους μεγάλους μυς, οι δεσμιδώσεις και οι κράμπες είναι συχνότερες μετά από αϋπνία και κόπωση και δεν επιδεινώνονται με το χρόνο.

2. Αυχενική ριζομυελόπαθεια: Συνοδεύεται από άλγη και αισθητικές διαταραχές, δεν υπάρχουν προμυκκικά συμπτώματα και διαγιγνώσκεται με MRI.

3. Διπλή παθολογία: Αυχενική μυελόπαθεια και πολυνευροπάθεια: Πυραμιδικά σημεία χωρίς υπερμυελικά και με αισθητικές διαταραχές με νωθρά η και καταργημένα αχίλλεια αντανάκλαστικά. Το ΗΜΓ και η MRI βοηθούν στη διάγνωση.

4. Πολυεστιακή κιν. νευροπάθεια με αποκλεισμό αγωγής: Συναντάται κυρίως σε νέους η μεσήλικες με εικόνα αδυναμίας ενός συνήθως άνω άκρου, χωρίς αισθητικές διαταραχές και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος για τη διάγνωση.

5. Μυοσίτις μετ' εγκλείστων (IBM): Εμφανίζεται με Περιφερική κυρίως αδυναμία χωρίς αισθητικά συμπτώματα. Ιδιαίτερα προσβάλλονται οι καμπτήρες των δακτύλων. Με το ΗΜΓ διαπιστώνεται ενεργός απονεύρωση στους μυς των άκρων αλλή και στους κορμικούς.

Το ποσοτικό ΗΜΓ θα μας βοηθήσει στην υποψία του νοσήματος με τη διαπίστωση πολυφασικών και μυοπαθητικών δυναμικών. Είναι χρόνιο νόσημα και έχει επίσης καλύτερη πρόγνωση από την ΠΜΣ. Η βιοψία μύος θα δώσει τη διάγνωση.

Σπανιότερα μπορεί να χρειαστεί διαφορική διάγνωση με GB, MG, LEMS, HIV, CMT, Post-polio syndrome, όγκους του νωτιαίου μυελού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Πολυμυοσίτιδα, δερματομυοσίτιδα, όγκους του στελέχους, Καρκινοματώδη μηνιγγίτιδα, νωτιαία μυϊκή ατροφία, μονομελική μυατροφία, ηλεγματοίτιδες, μετακινική μυελοπλεγματοίτιδα [17].

Ηλεκτροφυσιολογική διερεύνηση της ΠΜΣ

Σκοπός της ηλεκτροφυσιολογικής διερεύνησης της ΠΜΣ είναι:

1. Η επιβεβαίωση της προσβολής του ΠΚΝ.
2. Η διαπίστωση προσβολής σε κλινικά μη προσβεβλημένες περιοχές.
3. Ο αποκλεισμός άλλων νοσημάτων που μπορεί να μιμούνται την ΠΜΣ.

Τα διεθνώς χρησιμοποιούμενα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου είναι τα El Escorial revised criteria [18] και Awaji-Shima κριτήρια [19].

Η διάγνωση βεβαίας ΠΜΣ απαιτεί κλινικά η ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα προσβολής περιφερικού και κεντρικού κινητικού νευρώνα σε προμήκη και σε 2 άλλες περιοχές (άκρα-κορμό) η σε 3 επίπεδα (κορμό, άνω-κάτω άκρα). Στα Awaji κριτήρια η παρουσία δεσμιδικών δυναμικών σε μυς με στοιχεία χρόνιας απονεύρωσης θεωρούνται ισοδύναμα με τα ινιδικά και τα θετικά δυναμικά.

Τα δεσμιδικά αυτά, σε αντίθεση με τα καλοήθη,

είναι συχνά πολυφασικά, είναι πιο συχνά στα αρχικά στάδια της νόσου και συνήθως μειώνονται με την επιδείνωση της μυϊκής αδυναμίας και ατροφίας και με την εμφάνιση άφθονων ινιδικών και θετικών δυναμικών. Αποτελούν ένδειξη αστάθειας και προέλευσης από ανανεωμένες κινητικές μονάδες. Παράγονται κυρίως στους περιφερικούς άξονες και τελικά ινίδια και πιθανώς και στα πρόσθια κέρατα (εικόνα 1).

Σύμφωνα με τα Awaji κριτήρια, η προσβολή του ΚΚΝ διαπιστώνεται κλινικά και του ΠΚΝ με κλινικά, ηλεκτρομυογραφικά η παθολογοανατομικά στοιχεία. Απαιτείται επίσης η προοδευτική επιδείνωση με επέκταση της βλάβης σε άλλες περιοχές του σώματος και απουσία ηλεκτροφυσιολογικών, παθολογοανατομικών και ακτινολογικών στοιχείων ενδεικτικών άλλης νόσου [18].

Προσφάτως οι Shefner et al [20] πρότειναν πιο απλά διαγνωστικά κριτήρια και επίσης θεωρούν τα δεσμιδικά δυναμικά ισοδύναμα των ινιδικών.

Νευροφυσιολογικά κριτήρια ΠΚΝ

1. Μειωμένο διάγραμμα μέγιστης εκούσιας σύσπασης (ΔΜΕΣ) με αυξημένη (>10Hz) χρονική επιστροφή, εκτός και αν συνυπάρχει προσβολή του ΚΚΝ.

2. Ενδείξεις χρόνιας απονεύρωσης: Ασταθή, μεγάλης διάρκειας, συχνά μεγάλου ύψους και αυξημένος αριθμός πολυφασικών δυναμικών κινητικών μονάδων (ΔΚΜ).

3. Ινιδικά και θετικά δυναμικά.

Πρώιμα ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα είναι η αστάθεια των δυναμικών, το μεγάλο ύψος των ΔΚΜ, τα μειωμένα διαγράμματα μέγιστης εκούσιας σύσπασης και το αυξημένο jitter.

Οι κινητικές ταχύτητες αγωγής (ΚΤΑ) είναι φυσιολογικές στην ΠΜΣ. Μικρή μείωση (έως 30%), όπως επίσης και παράταση του τελικού κινητικού χρόνου, χαμηλό ύψος μυϊκών προκλητών δυναμικών και διάσπασις αυτών μπορεί να παρατηρηθεί με καταγραφή των δυναμικών από απονευρωμένους, ατροφικούς μυς.

F-κύμα: Το παθολογικά F κύματα αποτελούν ένα από τα πρώιμα ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα στην ALS [21].

Οι παράμετροι των F κυμάτων τις οποίες αξιολογούμε είναι: 1. Παράταση του λανθάνοντος χρόνου. 2. Μειωμένη συχνότητα έκλυσης (persistence) 3. Αυξημένη χρονοδιακύμανση 4. Μειωμένη ταχύτητα αγωγής (εικόνα 2).

Οι αισθητικές ταχύτητες αγωγής (ΑΤΑ) είναι φυσιολογικές στην ALS [22]. Ιστολογικά διαπιστώνεται όμως προσβολή του Γαστροκνημιαίου νεύρου στο 70% έως 90% των ασθενών με ALS [23, 24] καθώς και προσβολή και των λεπτών ινών [25]. Οι Roug Dahl et al [26] διαπίστωσαν μειωμένη αισθητική ταχύτητα αγωγής η χαμηλό ύψος αισθητικού προκλητού δυναμικού από το Γαστροκνημιαίο νεύρο στο 17% των

Εικόνα 1. Πολυφασικά δεσμιδικά δυναμικά σε ασθενή με ΠΜΣ

ΠΜΣ = Πηλαγία Μυατροφική σκλήρυνση

ασθενών με ALS. Όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν στο ότι μικρές διαταραχές της αισθητικής αγωγής των περιφερικών νευρών μπορούν να παρατηρηθούν στους ασθενείς με ALS.

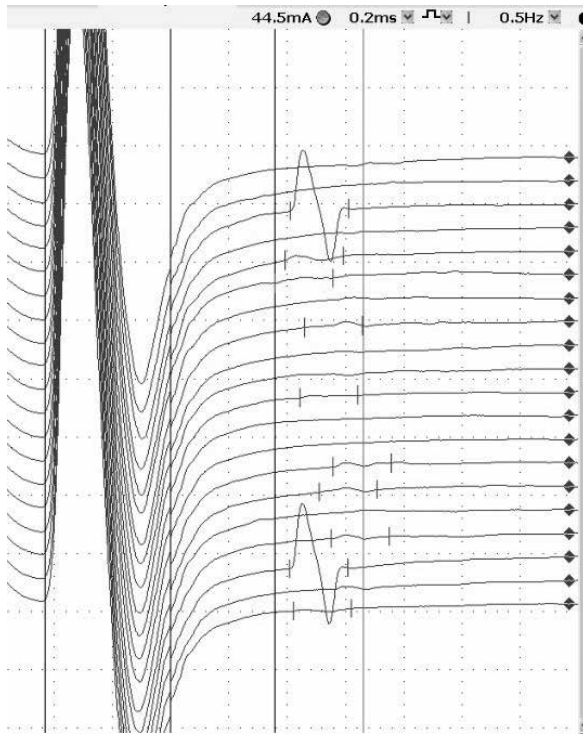
Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS): Η βλάβη του ΚΚΝ ελέγχεται κλινικά και με το TMS. Οι Eisen και Weber [27] βρήκαν χρήσιμο το TMS για τη διάγνωση βλάβης του ΚΚΝ, ενώ οι Rossini και Rossi [28,29] αναφέρουν ότι ο κεντρικός κινητικός χρόνος ανευρίσκεται συχνά παρατεταμένος με καταγραφή από ένα τουλάχιστον άκρο. Η σιωπηλή περίοδος (silent period (SP) ανευρίσκεται συχνά μειωμένη στη νόσο. Η παράταση του κεντρικού κινητικού χρόνου σε συνδυασμό με τη μικρή SP αποτελούν ισχυρή ένδειξη ΠΜΣ. Η μεγάλη SP θέτει σε αμφιβολία τη διάγνωση [30]. Μικρή SP και μειωμένη η απόουσα διαμεσολοβιακή αναστολή διαπιστώθηκε επίσης από τους Zanette et al [31]. Οι Rouget et al [32] βρήκαν επίσης τη μικρή SP να είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης στη διάγνωση της ALS.

Μέτρηση του αριθμού των κινητικών μονάδων (MUNE): Εκτίμηση σε ελάχιστα προσβεβλημένους η ασυμπτωματικούς μς. Οι Felice et al [33] αναφέρουν

ότι η μελέτη του αριθμού των κινητικών μονάδων είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης για την τεκμηρίωση αλλαγών στην πορεία της νόσου. Η χρήση της μεθόδου δεν είναι όμως τεκμηριωμένη για την εκτίμηση της έκβασης της νόσου. Είναι επιπλέον εξέταση η οποία απαιτεί εμπειρία του εξεταστή και πολλές μετρήσεις και επίσης δεν είναι διαθέσιμη σε όλους τους ηλεκτρομυογράφους.

Πρόγνωση-Μελλοντικές επιδιώξεις: Το 50% των ασθενών με ΠΜΣ καταλήγει σε 2-3 χρόνια και μόνον το 20% επιβιώνει 5-10 χρόνια. Χειρότερη πρόγνωση έχει η προμνηκική μορφή. Ασθενείς με πρωτοπαθή ηλαγία σκλήρυνση έχουν καλύτερη πρόγνωση αλλά, όπως και οι άλλοι χρήζουν και αυτοί φροντίδας λόγω της έντονης σπαστικότητας η οποία καθιστά δυσχερή έως αδύνατη την αυτόνομη βόδιση και εξυπηρέτησή τους. Η πνευμονία από εισρόφηση και η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι οι κυριότερες αιτίες θανάτου. Σήμερα γίνεται προσπάθεια, για την καλύτερη διερεύνηση της νόσου να αναδειχθούν παρακλινικοί αντικειμενικοί δείκτες που να αντανακλούν τη λειτουργία διαφόρων παθολογικών διεργασιών της νόσου και να είναι εύκολα μετρήσιμοι. Αυτοί οι δείκτες καλούνται βιοδείκτες (biomarkers). Μπορεί να είναι διαγνωστικοί, προ-

Εικόνα 2. Μειωμένη συχνότητα έκλυσης και μειωμένη ποικιλομορφία κυμάτων F σε ασθενή με ΠΜΣ



γνωστικοί ή θεραπευτικοί. Οι διαγνωστικοί βιοδείκτες πρέπει να εμφανίζουν ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση προ της εμφάνισης σημαντικής αδυναμίας ή σε προσυμπτωματικό στάδιο σε οικογενείς μορφές.

Οι προγνωστικοί-θεραπευτικοί βιοδείκτες πρέπει να βοηθούν στη διάκριση σε πρώιμα στάδια μεταξύ των διαφόρων φαινοτύπων (προιούσα νωτιαία μυϊκή ατροφία, πρωτοπαθής πηλαγία σκληήρυνση, μονομελική μυϊκή ατροφία ή ταχέως εξελισσόμενη ΠΜΣ), να προβλέπουν την εντόπιση και την περιοχική επέκταση της νόσου (προμνηστική μορφή, νωτιαία μορφή, προσβολή αναπνευστικών μυών, προσβολή ανωτέρων νοστικών λειτουργιών) αλλά και να μεταβάλλονται με την επιδείνωση της νόσου ή με την θεραπεία.

Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι γονίδια (genomics), πρωτεϊνικά μόρια (proteomics), διάφορα προϊόντα του μεταβολισμού (metabolomics) ή ειδικές απεικονιστικές ή νευροφυσιολογικές εξετάσεις (imaging-electrophysiological markers), όπως π.χ. έκφραση διαφόρων υποτύπων λεμφοκυττάρων (CD4 T cells, Tregs), γενετικών υποτύπων (C9ORF72), πρωτεϊνικών μορίων (νευροϊνίδια στον ορό και το ENY), ειδικών απεικονιστικών (MRI, fMRI, DTI, MRS, PET) και νευροφυσιολογικών (MUNE, MUNIX, axonal excitability, TMS) δεικτών [34].

Θεραπεία: Ένα σημαντικό ερώτημα είναι το γεγονός ότι οι επιτυχημένες θεραπείες στα πειραματικά μοντέλλα αποτυγχάνουν στους ανθρώπους. Αυτό μπορεί να συμβαίνει διότι:

1. Οι SOD1 μεταλλάξεις αποτελούν μόνο το 2% των συνολικών ALS περιπτώσεων (μέχρι πρότινος τα περισσότερα διαγονιδιακά μοντέλλα είχαν την SOD1 μετάλλαξη).
2. Είναι διαφορετική η φαρμακοκινητική του φαρμάκου σε κάθε ασθενή.
3. Οι θεραπείες στα πειραματόζωα γίνονται σε προσυμπτωματικό στάδιο.
4. Είναι μικρό το μέγεθος του δείγματος.
5. Υπάρχουν προβλήματα στην ποιότητα και το σχεδιασμό των κλινικών μελετών (φάση III, χωρίς επαρκή δεδομένα από φάση II. Π.χ. εκτίμηση δραστηριότητας στόχου, εύρους της δοσολογίας, παρενέργειες).

Η Ριλουζόλη έλαβε έγκριση από το FDA το 1995 και από την Ευρωπαϊκή Ένωση το 1996 για τη θεραπεία της ΠΜΣ σαν η μοναδική κάπως αποτελεσματική αγωγή αναστέλλοντας τη δράση του Γλουταμικού. Κυκλοφορεί σε δισκία (Rilutek) και σε εναιώρημα (Teglutik). Το τελευταίο ενδείκνυται για τους ασθενείς με δυσκαταποσία, αλλά και από τα αρχικά στάδια αναλόγως με την προτίμηση του ασθενούς, όπως επίσης και για το ενδεχόμενο μελλοντικής άρνησης του ασθενούς στην αλλαγή θεραπείας. Η ένδειξη της είναι η προμνηστική, η βεβαία και η πιθανή ΠΜΣ. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα [35, 36] και φαίνεται να καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου από 3-16 μήνες [35, 37-39] με βραδύτερη επιδείνωση της μυϊκής αδυναμίας και της αναπνευστικής λειτουργίας.

Η Ριλουζόλη απορροφάται ταχύτητα από το γαστρεντερικό, πιο γρήγορα με τη μορφή εναιωρήματος. Κατά 97% συνδέεται με πρωτεΐνες, και κυρίως με αλβουμίνη. Μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450. Οξειδώνεται και σχηματίζεται ο ενεργός μεταβολίτης της N-hydroxy-riluzole, ο οποίος ενώνεται με γλυκουρονικό οξύ σχηματίζοντας O- και N-γλυκουρονίδια. Χρόνος ημίσειας ζωής 9-15 ώρες. Απεκκρίνεται με τα ούρα. Λαμβάνεται με άδειο στομάχι 50mg/2 (10ml x2). Αντένδειξη σε ΧΝΑ και ηπατική ανεπάρκεια, στα παιδιά, στην εγκυμοσύνη και στο θηλασμό.

Η Edaravone (αντι-οξειδωτικό σκεύασμα) χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 6+6μηνών και επιφέρει μείωση του ρυθμού επιδείνωσης κατά το 1/3. Έχει πάρει έγκριση σε 4 χώρες (Ιαπωνία, Καναδάς, ΗΠΑ, Ελβετία) [40-41].

Σε μια τόσο ταχέως εξελισσόμενη θανατηφόρο νόσο πολύ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η κατά το δυνατόν βελτίωση του επιπέδου ζωής των ασθενών. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την ανακουφιστική-καταπραϋντική φροντίδα (palliative treatment). Η θεραπεία αυτή συνίσταται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και επιπτώσεων της νόσου στη σωματική και ψυχική υγεία των ασθενών.

Τα συνήθη συμπτώματα είναι η μυϊκή αδυναμία, οι δεσμιδώσεις και κράμπες, η δυσαρθρία, η δυσφαγία, η σπαστικότητα, η δύσπνοια και η συναισθηματική ακράτεια.

Η μυϊκή αδυναμία αντιμετωπίζεται με την κίνηση, την κοιλύμνηση και την φυσικοθεραπεία. Η σπαστικότητα με τα μυοχαλαρωτικά σκευάσματα (baclofen, tizanidine hydrochloride, τοξίνη της αθλιαντίας). Για τις κράμπες συνιστώνται δρώντα στη μεμβράνη η γκαμπαεργικά φάρμακα (θειική κίνηνη, Γκαμπαπεντίνη, λεβατιρακετάμη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοϊνη, διαζεπάμη). Για τη δυσαρθρία-δυσφαγία προτείνεται αλληλαγή των διατροφικών συνθειών, αντιοχολινεστερασικά σκευάσματα (πυριδοσιγμίνη) και λογοθεραπεία και σε τελικό στάδιο γαστροστομία. Για τη συναισθηματική ακράτεια (κλιουσιγελος) συνιστώνται αντι-καταθλιπτικά σκευάσματα (π.χ.δουλοξετίνη) [42]. Η δύσπνοια, σύμπτωμα αναπνευστικής ανεπάρκειας, αντιμετωπίζεται με χορήγηση οξυγόνου, μη επεμβατικό τεχνητό αερισμό (BiPAP) και σύνδεση με αναπνευστήρα σε τελικό στάδιο. Η δυσκοιλιότητα αντιμετωπίζεται με τα συνήθη κινητοποιητικά του εντέρου, την ενυδάτωση και την κινητοποίηση του ασθενούς, η σιελόρροια με τη λήψη αντιοχολινεργικών, έγχυση τοξίνης της αθλιαντίας στους σιελογόνους αδένες και ακτινοβολία. Οι παχύρρευστες εκκρίσεις με βλεννολυτικά, αναπνευστική φυσιοθεραπεία, ενυδάτωση και αναρρόφηση με ειδικές αντλίες. Τα άλγη μπορεί να εμφανίζονται με μεγάλη ποικιλία στην εντόπιση, στην ένταση και την υφή και αντιμετωπίζονται με τα συνήθη απλά αναλγητικά. Κάποιες από τις επιπτώσεις της νόσου μπορεί να είναι οι ψυχικές διαταραχές και χρήζουν ψυχιατρικής παρακολούθησης και αντιμετώπισης. Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να οφείλονται σε ψυχολογική επιβάρυνση η αναπνευστική ανεπάρκεια.

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα ανωτέρω, η παρακολούθηση και αντιμετώπιση αυτών των ασθενών απαιτεί μια ομάδα ειδικών επιστημόνων με εποπτεύοντα το θεράποντα νευρολόγο. Αυτοί μπορεί να είναι πνευμονολόγοι, γαστρεντερολόγοι, φυσικοθεραπευτές, λογοθεραπευτές, ψυχολόγοι-ψυχίατροι, κοινωνικοί λειτουργοί, διαιτολόγοι, ειδικοί περί την ανακουφιστική ιατρική, ειδικοί περί την αποκατάσταση και εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό [2].

Βιβλιογραφία

- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. EURALS. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 385-90.
- The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2012; 19: 360-375.
- de Souza PV, Pinto WB, Chieia MAT, Oliveira AS. Clinical and genetic basis of familial amyotrophic lateral sclerosis, *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:1026-1037.
- Joyce PI, Fratta P, Fisher EMC, Acevedo-Arozana A. SOD1 and TDP-43 animal models of amyotrophic lateral sclerosis: recent advances in understanding disease toward the development of clinical treatments *Mamm Genome* 2011; 22:420-448.
- Foran E, Trotti D. Glutamate Transporters and the Excitotoxic Path to Motor Neuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxidants & redox signaling* 2009; 11(7):1587-1602.
- Zhao W, Beers RD, Appel SH. Immune-mediated Mechanisms in the Pathoprogession of Amyotrophic Lateral Sclerosis, *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8:888-899.
- Khalid S, Ampie L, Kelly R, Ladha S, Dardis C. Immune Modulation in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Clinical Trials, *Frontiers in Neurology* 2017;8(486):1-11.
- Phani S, Re DB, Przedborski S. The role of the innate immune system in ALS, *Frontiers in Pharmacology* 2012; 3:150(1-6).
- Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas M, Zouvelou V, Evangelakou P, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2014;1: 80-87.
- Nzwalo H, de Abreu D, Swash M, Pinto S, de Carvalho M. Delayed diagnosis in ALS: The problem continues. *J Neurol Sci* 2014; 343:173-175
- Cellura E, Spataro R, Taiello AC, La Bella V. Factors affecting the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114:550-554.
- Baeck WS, Desai NP. ALS: Pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol* 2007; 7:74-81.
- Kraemer M, Buerger M, Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112:103-105.
- Quarracino C, Segamarchi MC, Rodriguez GE. Predictors of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndrome. *Acta Neurol Belg* 2019; 119:253-256.
- Shrinivasan J, Scala S, Hones HR, Saleh F, Russell JA. Inappropriate surgeries resulting from misdiagnosis of early amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2006; 34:359-360.
- Bakola E, Kokotis P, Zambelis T, Karandreas N. Inappropriate surgeries in amyotrophic lateral sclerosis: A still considerable issue *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2014; 15: 315-317.
- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942-55.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL.

- El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1:293-299. doi: 10.1080/146608200300079536.
19. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Review: Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 497-503.
 20. Shefner JM, Al-Chalabi A, Mark R, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020; 131:1975-1978.
 21. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Talelli P, Chroni E. F-wave study in amyotrophic lateral sclerosis: assessment of balance between upper and lower motor neuron involvement. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:1260-5.
 22. Eisen A. Clinical electrophysiology of the upper and lower motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Sem Neurol* 2001; 21: 141-54.
 23. Luigetti M, Conte A, Del Grande A, Bisogni G, Romano A, Sabatelli M. Sural nerve pathology in ALS patients: a single-centre experience. *Neurol Sci* 2012; 33:1095-1099.
 24. Hammad M, Silva A, Glass J, Sladky JT, Benatar M. Clinical, electrophysiologic and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2007; 69:2236-2242.
 25. Weis J, Katona I, Muller-Newen G, Sommer C, Necula G, Hendrich C, et al. Small fiber neuropathy in patients with ALS. *Neurology* 2011; 76: 2024-2029.
 26. Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, de Carvalho M, Fawcett P R.W, Labarre-Vila A, et al. A prospective multicentre study on sural nerve action potentials in ALS. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 1106-1110.
 27. Eisen A, Weber M. Neurophysiological evaluation of cortical function in the early diagnosis of ALS. *ALS* 2000; 1(Suppl. 1): S47-51.
 28. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Clin Neurophysiol* 1998; 106:180-194.
 29. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic and research potential. *Neurology* 2007; 68:484-488.
 30. Attarian S, Azulay JP, Lardillier D, Verschueren A, Pouget. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *J Clin Neurophysiol* 2005; 116: 35-42.
 31. Zanette G, Tamburin S, Manganotti P, Refatti N, Forgiione A, Rizzuto N. Different mechanisms contribute to motor cortex hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1688-1697.
 32. Pouget J, Trefouret S, Attarian S. Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *Amyotr later Scler other motor Neuron Dis.* 2000; suppl 2: S45-9.
 33. Felice KJ. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle nerve* 1997; 20: 179-85.
 34. Bakkar N, Boehringer A, Bowser R. Use of biomarkers in ALS drug development and clinical trials. *Brain Res* 2015; 1607: 94-107.
 35. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS/Riluzole Group.* *N Engl J Med* 1994; 330: 585-591.
 36. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II.* *Lancet* 1996; 347: 1425-14319.
 37. Knibb JA, Keren N, Kulka A, Leigh PN, Martin S, Shaw CE, et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87:1361-1367.
 38. Hinchcliffe M, Smith A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease.* *Degener Neurol Neuromusc Dis* 2017; 7: 61-70.
 39. Brooks BR, Bettica P, Cazzaniga S. Riluzole Oral Suspension: Bioavailability Following Percutaneous Gastrostomy Tube-modeled Administration Versus Direct Oral Administration. *Clin Ther.* 2019; 41: 2490-2499.
 40. Writing Group: Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16:505-512.
 41. Brooks BR, Jorgenson JA, Newhouse BJ, Shefner JM, Agnese W. Edaravone in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and access to therapy - a roundtable discussion. *Am J Manag Care.* 2018; 24(9 Suppl): S175-S186.
 42. Ferentinos P, Paparrigopoulos T, Rentzos M, Evdokimidis I. Duloxetine for pathological laughing and crying. *Intern J Neuropsychopharmacology* 2009; 12: 1429-1430.

Η ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΕΞΩΦΘΑΛΜΙΩΝ ΜΥΩΝ ΣΤΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ

Ευάγγελος Αναγνώστου

Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Οι ιστολογικές και νευροφυσιολογικές ιδιαιτερότητες των εξωφθάλμιων μυών συνεισφέρουν στην πολύ εξειδικευμένη και ακριβή λειτουργία τους, καθιστώντας τους είτε ιδιαίτερα ευαίσθητους είτε ανθεκτικούς σε συγκεκριμένα νευρομυϊκά νοσήματα ανάλογα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

Η παρούσα ανασκόπηση θα εστιάσει τόσο στις συχνές όσο και στις σπανιότερες μυοπάθειες που είτε έχουν σαν κύριο σύμπτωμα τη δυσλειτουργία των εξωφθάλμιων μυών (μιτοχονδριακές μυοπάθειες, οφθαλμοφάρυγγική μυϊκή δυστροφία, οφθαλμική μυοσίτιδα, δυσθυρεοειδική οφθαλμοπάθεια Graves) είτε παρουσιάζουν ηπιότερη συνοδό διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας ενώ κυριαρχούνται φαινοτυπικά από παθήσεις σε σκελετικούς μυς.

Επιπλέον, θα συζητηθούν σύγχρονες αναίμακτες μέθοδοι διάγνωσης και ποσοτικοποίησης της (δυσ)λειτουργίας των εξωφθάλμιων μυών βασιζόμενες στην νευροαπεικόνιση και την ηλεκτροφυσιολογία.

Λέξεις ευρητηρίου: εξωφθάλμιοι μυς, μυοπάθεια, οφθαλμοπληγία, οφθαλμοκινητικότητα

EXTRAOCULAR MUSCLE DYSFUNCTION IN MYOPATHIES

Evangelos Anagnostou

1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital

Abstract

The distinct histological and neurophysiological features of extraocular muscles form the basis for their extremely specialized and accurate function. This contributes to either their characteristic vulnerability, or their resilience to particular neuromuscular disorders, depending on the underlying pathophysiological mechanism.

The present review focusses on both common and rare myopathies that present with extraocular muscle dysfunction as a core symptom (such as mitochondrial myopathies, oculopharyngeal muscular dystrophy, orbital myositis and dysthyroid Graves' orbitopathy) or involve eye movements to a lesser degree, while skeletal muscle weakness predominates the phenotype.

Lastly, contemporary non-invasive neuroimaging and electrophysiological techniques used for diagnosis and quantification of extraocular muscle dysfunction will be discussed.

Key words: extraocular muscles, myopathy, ophthalmoplegia, eye movements

Εισαγωγή

Οι επτά εξωφθάλμιοι μυς (6 στροφείς του οφθαλμού και ένας ανεκλήκτρος του βλεφάρου) παρουσιάζουν αρκετές ιδιομορφίες συγκρινόμενοι με τους γραμμωτούς μυς των άκρων, τόσο όσο ως προς τα ιστολογικά χαρακτηριστικά τους όσο και ως προς την τρόπο νεύρωσής τους από τους κινητικούς νευρώνες του

στελέχους του εγκεφάλου [1]. Η κλασική κατηγοριοποίηση των μυϊκών ινών που βασίζεται στη διαφορά της έκφρασης της μυοσίνης, όπως αυτή απαντάται σε γραμμωτούς μυς των άκρων, δεν μπορεί να εφαρμοστεί στους εξωφθάλμιους μυς, οι οποίοι εκφράζουν ταυτόχρονα τουλάχιστον τέσσερις τύπους βαρέων αλυσών μυοσίνης [2-4]. Κάθε εξωφθάλμιος μυς αποτελείται

από δύο στοιβάδες: μία εξωτερική λεπτή και μία εσωτερική σφαιρική. Κάθε στοιβάδα περιλαμβάνει μυϊκές ίνες με μονήρη και άλληλες με πολλαπλή νεύρωση, οι τελευταίες με πλειάδα τελικών κινητικών πλάκων καθ' όλο το μήκος τους [2]. Η διάμετρος των μυϊκών ινών χαρακτηρίζεται από σημαντική διακύμανση και είναι κατά μέσο όρο μικρότερη από αυτή των σκελετικών μυών [1]. Οι παραπάνω ιδιαιτερότητες των εξωφθάλμιων μυών συνεισφέρουν στην πολύ εξειδικευμένη και ακριβή λειτουργία τους και τους καθιστούν είτε ιδιαίτερα ευαίσθητους [3] είτε ανθεκτικούς [2] σε συγκεκριμένα νευρομυϊκά νοσήματα ανάλογα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

Ο εγκέφαλος των πρωτεύοντων έχει αναπτύξει μία πλειάδα διαφορετικών κυκλωμάτων ελέγχου, κάθε ένα εκ των οποίων εξυπηρετεί και ένα διαφορετικό είδος (συζυγούς ή μη) οφθαλμικής κίνησης. Κινήσεις που απαιτούν ανάπτυξη μεγάλων γωνιακών ταχυτήτων (από 150 έως και 600 μοίρες το δευτερόλεπτο) όπως οι σακκάδες ή το ταχύ αιθουσο-οφθαλμικό αντανακλαστικό, δεν θα ήταν εφικτές εάν δεν υποστηρίζονταν από μία νευρομυϊκή συσκευή αντίστοιχης βαλθιστικής απόκρισης. Αυτή την λειτουργία την αναλαμβάνουν εξειδικευμένες εξωφθάλμιες μυϊκές ίνες που περιέχουν την υπερταχεία μυοσίνη MYH13 [5].

Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιαστούν τόσο οι συχνές όσο και οι σπανιότερες μυοπάθειες που είτε έχουν σαν κύριο σύμπτωμα τη δυσλειτουργία των εξωφθάλμιων μυών, είτε παρουσιάζουν ήπια συνοδό διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας ενώ κυριαρχούνται φαινοτυπικά από παρέσεις σε σκελετικούς μυς. Τέλος θα συζητηθούν σύγχρονες αναίμακτες διαγνωστικές μέθοδοι ποσοτικοποίησης της (δυσ)λειτουργίας των εξωφθάλμιων μυών βασισμένες στην ηλεκτροφυσιολογία και την νευροαπεικόνιση.

Μυοπάθειες με προσβολή των εξωφθάλμιων μυών

1. Μυοτονική δυστροφία

Η μυοτονική δυστροφία τύπου I (νόσος Steinert) χαρακτηρίζεται, μεταξύ άλλων, από αμφοτερόπλευρη βλεφαρόπτωση καθώς και από, σαφή ή λιγότερο έντονη, αδυναμία οφθαλμοκινητικών μυών. Η τελευταία είναι κατά κανόνα συμμετρική γι' αυτό και σπανίως οι ασθενείς παραπονούνται για διπλωπία. Οι σακκαδικές κινήσεις των οφθαλμών παρουσιάζουν επιβράδυνση [6] ενώ με κατάλληλες μεθόδους ανιχνεύεται διαταραχή και των λείων οφθαλμικών κινήσεων [7]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η τελευταία είναι κεντρικής αιτιολογίας και συνδέεται με βλάβες της λευκής ουσίας σε βρεγματο-ινιακές περιοχές [8]. Η μειωμένη ταχύτητα των σακκαδικών κινήσεων οφείλεται το πιθανότερο σε περιφερικούς παράγοντες. Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το εάν αντικατοπτρίζει μία, δυστροφικού χαρακτήρα, μείωση της μυϊκής ισχύος ή εάν αποτελεί έκφραση ενός μυοτονικού φαινομένου στους εξωφθάλμιους μυς. Το

γεγονός ότι νευροφυσιολογικές τεχνικές έχουν αποδείξει τη δυνατότητα παροδικής βελτίωσης των κινηματικών παραμέτρων ύστερα από επανειλημμένες σακκάδες (σε αντιστοιχία με το φαινόμενο "warm-up" σε μυς των άκρων) θέτει την πιθανότητα ύπαρξης μυοτονικού τύπου δυσκολίας αποσύσπασης στους εξωφθάλμιους μυς [9].

Η μυοτονική δυστροφία τύπου 2 είναι αμφίβολο εάν προσβάλλει του εξωφθάλμιους μυς δεδομένου ότι δεν έχει μελετηθεί επαρκώς υπό αυτό το πρίσμα. Μπορεί ωστόσο να υποστηριχθεί ότι τουλάχιστον κλινικά, η κινητικότητα των οφθαλμών φαίνεται ότι διασώζεται. Σε μία μικρή σειρά περιστατικών αναφέρθηκε ότι 7 στους 8 ασθενείς παρουσίασαν νυσταγμό αναπήδησης (rebound) κατά την επιστροφή του βλέμματος στην πρωτεύουσα θέση αφού είχαν παραμείνει για ένα διάστημα προσηλωμένοι σε έκκεντρο στόχο [10]. Η ερμηνεία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής.

2. Οφθαλμοφαρυγγική μυϊκή δυστροφία

Τα δύο χαρακτηριστικά της νόσου είναι η βλεφαρόπτωση και η δυσφαγία τα οποία εκδηλώνονται συνήθως μετά το 40^ο έτος της ηλικίας [11]. Χαρακτηριστικά, η αδυναμία του ανεληκτῆρα του βλεφάρου προηγείται αρκετά χρόνια της εμφάνισης κλινικά σημαντικής δυσφαγίας. Η βλεφαρόπτωση ενδέχεται να εμφανιστεί αρχικά ετερόπλευρα, σύντομα όμως (εντός εβδομάδων ή μηνών) προσβάλλεται και ο άλλος ανεληκτῆρας οδηγώντας σε μία συμμετρική πτώση των βλεφάρων στη συντριπτική πλειονότητα των περιστατικών. Η πτώση είναι συνήθως ατελής και οι ασθενείς υιοθετούν τη χαρακτηριστική «στάση του αστρονόμου» (στροφή του προσώπου προς τα επάνω μέσω οπίσθιας κλίσης της κεφαλής) προκειμένου να έχουν απρόσκοπτο οπτικό πεδίο προς τα εμπρός. Εξωτερική οφθαλμοπληγία εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών στην πορεία της νόσου [12], κυρίως με τη μορφή αδυναμίας της άνω στροφής του βλέμματος. Η κάτω στροφή του βλέμματος είναι κατά κανόνα καλύτερα διατηρημένη και είναι η αιτία της χρησιμότητας της «στάσης του αστρονόμου». Αντιθέτως, η στάση αυτή δεν απαντάται σε μιτοχονδριακές μυοπάθειες όπου η βαριά οφθαλμοπληγία την καθιστά άχρηστη.

3. Μιτοχονδριακές μυοπάθειες

Οι εξωφθάλμιοι μυς είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε διαταραχές της μιτοχονδριακής λειτουργίας. Από τη σκοπιά της νευροοφθαλμολογίας, δύο νοσολογικές οντότητες παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον: Η Χρόνια Προϊούσα Εξωτερική Οφθαλμοπληγία (CPEO) και το Σύνδρομο Kearns-Sayre.

Η CPEO είναι η συχνότερη μιτοχονδριακή μυοπάθεια και χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενη βλεφαρόπτωση και οφθαλμοπληγία. Λόγω της ιδιαίτερα βραδείας και συμμετρικής επιδείνωσης, οι ασθενείς στην πλειονότητά τους δεν παραπονούνται για διπλωπία [13]. Συχνά η βλεφαρόπτωση προηγεί-

ται του περιορισμού της κινητικότητας του οφθαλμικού βολβού, ωστόσο υπάρχουν και περιπτώσεις με οφθαλμοπληγία χωρίς βλεφαρόπτωση. Σε αντίθεση με την οφθαλμοπληγία, η βλεφαρόπτωση, αν και αμφοτερόπλευρη, δεν είναι απόλυτα συμμετρική.

Το σύνδρομο Kearns-Sayre παρουσιάζεται κλινικά σαν CPEO με συνοδό μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και καρδιακή αρρυθμία με τη μορφή κοίλο-κοιλιακού αποκλεισμού [14]. Αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο ρεύκωμα στο ENY. Ως προς τα νευροοφθαλμολογικά σημεία, δεν διαφοροποιείται από την CPEO.

Η νευρο-γαστρο-εντερική μυοπάθεια είναι ένα άλλο, σπανιότερο, μιτοχονδριακό νόσημα που ενίοτε παρουσιάζει νευροοφθαλμολογική σημειολογία. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν βλεφαρόπτωση και οφθαλμοπληγία επιπλέον της χαρακτηριστικής πολυνευροπάθειας, λευκοεγκεφαλοπάθειας και εντερικής υποκινητικότητας [15].

4. Σπάνιες μυοπάθειες

Συγγενείς μυϊκές δυστροφίες όπως τα σύνδρομα με μυϊκή δυστροφία και εγκεφαλο-οφθαλμικές δυσπλασίες (Walker-Warburg, Μυο-οφθαλμο-εγκεφαλική νόσος) και η νόσος Fukuyama προσβάλλουν συχνά τους εξωφθάλμιους μυς. Η κίνηση των οφθαλμών και των βλεφάρων περιορίζεται συχνά και στις, συνήθως βραδέως εξελισσόμενες, συγγενείς μυοπάθειες. Σε αυτές ανήκουν η μυοπάθεια με κεντρικό μόρφωμα (central core myopathy), η μυοπάθεια με ραβδία νημαλίνης (nemaline myopathy), η κεντροπυρηνική μυοπάθεια (centronuclear myopathy), η μυοπάθεια με δυσαναλογία των ινών τύπου 1 και 2 (fiber type dysproportion) και η μυοπάθεια με πολλαπλά μικρο-μορφώματα (multiminicore disease). Μάλιστα στην τελευταία η εξωτερική οφθαλμοπληγία αποτελεί χαρακτηριστικό του φαινοτύπου [16, 17]. Τέλος, σπάνιες αναπτυξιακές διαταραχές, οφειλόμενες σε αποτυχία ενός ή περισσοτέρων οφθαλμοκινητικών νευρών να φτάσουν τους αντίστοιχους μυς στην πορεία της οντογένεσης οδηγούν σε σύνδρομα συγγενούς ίνωσης των εξωφθάλμιων μυών με πληγία των οφθαλμικών κινήσεων [18]. Στην ίδια κατηγορία ανήκουν και, οι ακόμα σπανιότερες, περιπτώσεις αγενεσίας ενός ή περισσοτέρων εξωφθάλμιων μυών. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι συγγενείς μυοπάθειες έως σήμερα ορίζονται με βάση την ιστολογική εικόνα στη βιοψία μυός. Πολλές από αυτές φαίνεται ότι σχετίζονται με επικρατητικές ή υπολειπόμενες μεταλλάξεις στο γονίδιο της ρυανοδίνης, το οποίο φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των μυών των οφθαλμών και του προσώπου [19].

5. Δυσθυρεοειδική κοχχοπάθεια («Οφθαλμοπάθεια Graves»)

Η οφθαλμοπάθεια Graves έχει επίπτωση 10 περιστατικών ανά 100000 και αφορά συχνότερα τις

γυναίκες. Πρόκειται για αυτοάνοση φλεγμονή με αύξηση του όγκου των μυών και του κοχχικού λίπους και συνδετικού ιστού ως αποτέλεσμα εναπόθεσης γλυκοζαμινογλυκανών με επακόλουθη διάχυτη ίνωση. Συχνά υφίσταται λανθάνων ή κλινικά έκδηλος υπερθυρεοειδισμός, δεν είναι σπάνια, ωστόσο, και τα ευθυρεοειδικά περιστατικά [20]. Στην τελευταία περίπτωση, η διάγνωση υποστηρίζεται από την ανίχνευση θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων.

Αρχικά προσβάλλεται συνήθως ο κάτω ορθός και ο έσω ορθός μυς. Η οφθαλμοπάρεση έχει περιοριστικά και όχι αδυναμικά χαρακτηριστικά, οδηγώντας σε περιορισμό της άνω στροφής και της έξω στροφής του οφθαλμού. Συνυπάρχει βαθμός εξωφθάλμου και ανάσπασης βλεφάρου. Σε βαριά προσβολή όλων των μυών ενδέχεται να προκύψει συμπίεση το οπτικού νεύρου με μείωση της οπτικής οξύτητας. Επιπλέον, η συνύπαρξη με μυασθένεια είναι σαφώς συχνότερη από ότι στον γενικό πληθυσμό [21]. Συνεπώς χρειάζεται προσοχή εκ μέρους του κλινικού γιατρού προκειμένου να αποδώσει σωστά τα νευροοφθαλμολογικά σημεία σε αμιγή Graves οφθαλμοπάθεια ή/και σε συνυπάρχουσα αυτοάνοση διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης.

Θεραπευτικά δίδεται κορτιζόνη (αρχικά ενδοφλέβια) η οποία μπορεί στην πορεία να συνδυαστεί με αζαθειοπρίνη. Παράλληλα, πρωταρχικός στόχος είναι η επίτευξη ευθυρεοειδικής λειτουργίας. Σε βαριές περιπτώσεις προστίθεται η εστιακή ακτινοθεραπεία του κόγχου, ενώ μπορεί να παραστεί αναγκαία και η χειρουργική αποσυμπίεση, ιδίως εάν έχει προσβληθεί και το οπτικό νεύρο. Το κάπνισμα είναι αποδεδειγμένα προδιαθεσικός παράγοντας για την οφθαλμοπάθεια Graves και ως εκ τούτου η άμεση διακοπή αυτού είναι επιβεβλημένη άπαξ και τεθεί η διάγνωση.

6. Οφθαλμική μυοσίτιδα

Τα αίτια φλεγμονώδους διήθησης των εξωφθάλμιων μυών είναι ποικίλα. Η οφθαλμική μυοσίτιδα μπορεί να παριστά μεμονωμένο φαινόμενο ή να αποτελεί εκδήλωση συστηματικής μυοσίτιδας. Ενίοτε είναι ένα εκ των εκδηλώσεων του συνδρόμου Tolosa-Hunt, μαζί με τις παρέσεις των οφθαλμοκινητικών νευρών, την ένεση του επιπεφυκότα και την πρόπτωση του οφθαλμού. Η βιοψία σε αυτές τις περιπτώσεις αναδεικνύει διηθήσεις χρόνιων μορφών φλεγμονωδών κυττάρων [22]. Φλεγμονή εξωφθάλμιων μυών έχει παρατηρηθεί στη σαρκοειδωση καθώς και σε συστηματικές αγγειίτιδες στο πλαίσιο συστηματικού ερυθρεματος ή λύκου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και κοκκιωμάτωσης του Wegener. Η συστηματική πολυμυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα πολύ σπάνια εμπλέκουν τους εξωφθάλμιους μυς, ωστόσο, ιδίως στη δερματομυοσίτιδα, έχει περιγραφεί συνοδος οφθαλμική μυοσίτιδα [23].

Άμεση λοιμώδης προσβολή από ιούς ή βακτήρια έχει αναφερθεί σε ορισμένες περιπτώσεις, θεωρεί-

ται ωστόσο εξαιρετικά σπάνια. Επίσης σπάνια είναι η οφθαλμική μυοσίτιδα από παράσιτα (τριξίνωση, κυστικέρκωση, εχινοκοκκίαση, τοξοπλάσμωση). Φλεγμονή εξωφθάλμιων μυών σε διαβητιούς αρρώστους οφείλει να εγείρει την υποψία μυκητιασικής ροίμωξης από ασπέργιλλο ή *musor*.

Ακτινολογική διερεύνηση εξωφθάλμιων μυών

Ορισμένες από τις παθήσεις των εξωφθάλμιων μυών παρουσιάζουν χαρακτηριστικές εικόνες στην απεικόνιση των οφθαλμικών κόγχων οι οποίες αναδεικνύονται καλύτερα είτε με MRI είτε με CT είτε και με συνδυασμό των δύο τεχνικών.

Η διάγνωση της οφθαλμοπάθειας Graves, με τη συνήθη αρχική προσβολή του κάτω ορθού και εν συνεχεία του έσω ορθού μυός υποστηρίζεται πάντα από την απεικόνιση των οφθαλμικών κόγχων. Τόσο στη CT όσο και στην MRI αναδεικνύεται παθολογική ατρακτοειδής μεγέθυνση των μυών χωρίς να υπάρχει αντίστοιχη μεγέθυνση στις τενόντιες καταφύσεις στον οφθαλμικό βολβό. Οι αλλοιώσεις απεικονίζονται ιδανικά σε στεφανιαίες τομές. Η MRI, σε αντίθεση με τη CT, μπορεί να διαφοροποιήσει τα αρχικά, φλεγμονώδη, από τα χρόνια στάδια της νόσου, καθώς στην αρχή το υπάρχον οίδημα ανιχνεύεται με "short tau inversion recovery" ακολουθίες [24] υποδεικνύοντας ένα κλινικό παράθυρο όπου η ανοσοκατασταλτική αγωγή αναμένεται να είναι αποτελεσματική.

Η οφθαλμική μυοσίτιδα (ιδιοπαθής ή στο πλαίσιο άλλου –συνήθως συστηματικού αυτοάνοσου– νοσήματος) διαφοροποιείται ακτινολογικά από την οφθαλμοπάθεια Graves διότι (α) αφορά μόνο τον έναν κόγχο, (β) προσβάλλει και τον τένοντα του μυός, (γ) εκδηλώνεται τυχαία σε κάποιον από τους 6 εξωφθάλμιους μυς (όχι αναγκαστικά στο κάτω και τον έσω ορθό), και (δ) συχνά παραμένει σε έναν μυ. Στην MRI ο πάσχων μυς έχει αυξημένο T2 σήμα, είναι πεπαχυσμένος και προσλαμβάνει σκιαγραφικό [25].

Οι μεταστάσεις σε εξωφθάλμιους μυς απεικονίζονται ως χωροκατακτητικές παχύνσεις των μυών καταλαμβάνοντας όλο το μήκος αυτών. Μεγαλώνουν διάχυτα εντός το μυός και έχουν ανομοιογενές σήμα [26]. Πρωτοπαθής όγκος είναι συνήθως το μελάνωμα, σπανιότερα ο καρκίνος του μαστού.

Σε αμιγείς μυοπάθειες με καθ' υπεροχήν προσβολή των εξωφθάλμιων μυών, οι απεικονιστικές τεχνικές δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά. Είναι, ωστόσο, σαφές ότι τόσο η CT όσο και η MRI κόγχων με καταστολή του λίπους είναι σε θέση να αναδείξουν την (συνήθως) συμμετρική ατροφία των εξωφθάλμιων μυών [27, 28]. Ως εκ τούτου, η ακτινολογία με τις τρέχουσες ευρέως χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές μεθόδους, συμβάλλει κυρίως στη διαφορική διάγνωση των αμιγών μυοπαθειών, από καταστάσεις προσβολής του κόγχου που δίνουν χαρακτηριστικές εικόνες όπως αυτές που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Ηλεκτροφυσιολογική διερεύνηση οφθαλμικών κινήσεων

Η κλινική νευρολογική εξέταση των εξωφθάλμιων μυών εστιάζει στην ανίχνευση της μείωσης του εύρους στροφής του οφθαλμού σε κάποια κατεύθυνση, έχοντας πολύ χαμηλή ευαισθησία σε μικρού βαθμού οφθαλμοπαρέσεις. Επιπλέον, το γεγονός ότι στις μυοπάθειες η μείωση της μυϊκής ισχύος είναι σχεδόν ισόποσα κατανεμημένη και στους δύο οφθαλμούς, δεν υφίσταται παραλιτικός στραβισμός και κατά συνέπεια αποτυγχάνει και η εξέταση με βάση τη διπλωπία ή την εναλλασσόμενη κάλυψη των οφθαλμών. Η νευροφυσιολογική ποσοτική καταγραφή των οφθαλμικών κινήσεων παρέχει λύση σε τέτοιες περιπτώσεις αφού είναι σε θέση να ανιχνεύσει πολύ μικρές αλλαγές στην κινηματική συμπεριφορά των οφθαλμών. Από όλες τις οφθαλμικές κινήσεις, η καταγραφή των σακκαδικών κινήσεων παρουσιάζει την μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση νευρομυϊκών συνδρόμων των εξωφθάλμιων μυών, καθώς εδώ, οι κινητικοί νευρώνες, οι νευρομυϊκές συνάψεις και οι μυϊκές ίνες καλούνται να αποδώσουν σε πολύ μεγάλες επιταχύνσεις του οφθαλμού επιστρατεύοντας οριακά μέγιστες συχνότητες εκφόρτισης.

Ανεξάρτητα από την εργαστηριακή τεχνική που θα επιλεγεί για την καταγραφή των κινήσεων (συμβατικό DC-ηλεκτρονυσταμογράφημα, συστήματα αντανάκλασης υπερύθρων, βιντεο-οφθαλμογραφία ή μαγνητικά ανιχνευτικά πηνία), έχειδειχθεί ότι η μέγιστη ταχύτητα του οφθαλμού κατά τη διάρκεια μιας σακκαδικής κίνησης είναι πολύ ευαίσθητος δείκτης παθολογίας, συγκρινόμενος με άλλες κινηματικές παράμετρους όπως το εύρος ή η διάρκεια της κίνησης του οφθαλμού [29, 30]. Σε αντίθεση με την κατεύθυνση και το εύρος της κίνησης, η ταχύτητα του οφθαλμού δεν υπόκειται στον έλεγχο της συνείδησης και αυτός είναι ένας από τους λόγους που θεωρείται κρίσιμη νευροφυσιολογική παράμετρος, έχοντας τεκμηριωμένη αξιοπιστία και ευαισθησία συγκρινόμενη με το (πλέον μη-χρησιμοποιούμενο) ηλεκτρομυογράφημα των εξωφθάλμιων μυών [31].

Καταγραφές σακκαδικών κινήσεων έχουν καταφέρει στο παρελθόν να δείξουν συμμετοχή των εξωφθάλμιων μυών σε μυοπάθειες στις οποίες, από κλινική σκοπιά, η οφθαλμοκινητικότητα φαίνεται να μην πάσχει [32-34] και, αντίθετα, έχουν τεκμηριώσει την άρτια λειτουργία των οφθαλμικών κινήσεων σε μυοπάθειες όπου ιστολογικά προϋπήρχαν ενδείξεις προσβολής των εξωφθάλμιων μυών [35, 36]. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι, σε αντίθεση με την μαγνητική τομογραφία των οφθαλμικών μυών, δεν είναι ευρέως διαθέσιμη παρά μόνο σε τριτοβάθμια κέντρα όπου υπάρχουν ανάλογες καταγραφικές διατάξεις και εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό

Βιβλιογραφία

1. Porter JD, Baker RS. Muscles of a different 'color':

- the unusual properties of the extraocular muscles may predispose or protect them in neurogenic and myogenic disease. *Neurology* 1996; 46:30-37.
2. Yu Wai Man CY, Chinnery PF, Griffiths PG. Extraocular muscles have fundamentally distinct properties that make them selectively vulnerable to certain disorders. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15:17-23.
 3. Fischer MD, Budak MT, Bakay M, et al. Definition of the unique human extraocular muscle allotype by expression profiling. *Physiol Genomics* 2005; 22:283-291.
 4. Zeiger U, Khurana TS. Distinctive patterns of microRNA expression in extraocular muscles. *Physiol Genomics* 2010; 41:289-296.
 5. Briggs MM and Schachat F. The superfast extraocular myosin (MYH13) is localized in the innervation zone in both the global and orbital layers of rabbit extraocular muscle. *J Exp Biol* 2002; 205:3133-3142.
 6. Verhagen WIM, ter Bruggen JP, Huygen PLM. Oculomotor, auditory and vestibular responses in myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1992;49: 954-960.
 7. Shaunak S, Orrell R, Henderson L et al. Saccades and smooth pursuit in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1999;246: 600-606.
 8. Kimmig H, Petrick M, Orszagh M et al. Role of anterior and occipital white matter lesions for smooth eye tracking in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72: 808-811.
 9. Hansen HC, Lueck CJ, Crawford TJ et al. Evidence for the occurrence of myotonia in the extraocular musculature in patients with dystrophia myotonica. *Neuroophthalmology* 1993;13: 17-24.
 10. Ajroud-Driss S, Sufit R, Siddique T, Hain TC. Oculomotor involvement in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2008; 38:1326-1329.
 11. Bray GM, Kaarsoo M, Ross RT. Ocular myopathy with dysphagia. *Neurology* 1965; 15:678-684.
 12. Johnson CC, Kuwabara T. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1974; 77:872-879.
 13. Schoser BG, Pongratz D. Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses. *Strabismus* 2006;14: 107-113.
 14. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block. *Arch Ophthalmol* 1958;60: 280-289.
 15. Said G, Lacroix C, Plante-Bordeneuve V et al. Clinicopathological aspects of the neuropathy of neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in four patients including two with a Charcot-Marie-Tooth presentation. *J Neurol* 2005;252: 655-662.
 16. Mukoyama M, Matsuoka Y, Kato H, et al. Multicore disease. *Clin Neurol* 1973; 13:221-227.
 17. Gordon PH, Hays AP, Rowland LP, et al. Erroneous diagnosis corrected after 28 years: Not spinal muscular atrophy with ophthalmoplegia but minicore myopathy. *Arch Neurol* 1996; 53:1194-1196.
 18. Engle EC. Oculomotility disorders arising from disruptions in brainstem motor neuron development. *Arch Neurol* 2007;64: 633-637.
 19. Shaaban S, Ramos-Platt L, Gilles FH et al. RYR1 mutations as a cause of ophthalmoplegia, facial weakness, and malignant hyperthermia. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:1532-1540.
 20. Kim JM, LaBree L, Levin L et al. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *Br J Ophthalmol* 2005;88: 72-74.
 21. Yaman A, Yaman H. Ocular myasthenia gravis coincident with thyroid ophthalmopathy. *Neurol India* 2003; 51:100-101.
 22. Siatkowski RM, Capó H, Byrne SF et al. Clinical and echographic findings in idiopathic orbital myositis. *Am J Ophthalmol* 1994;118: 343-350.
 23. Susac JO, Garcia-Mullin R, Glaser JS. Ophthalmoplegia in dermatomyositis. *Neurology* 1973;23: 305-310.
 24. Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, et al. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. *Eur J Radiol* 2005;56:20-24.
 25. Lacey B, Chang W, Rootman J. Nonthyroid causes of extraocular muscle disease. *Surv Ophthalmol* 1999; 44:187-213.
 26. Gupta A, Chazen J, Phillips C. Carcinoid tumor metastases to the extraocular muscles: MR imaging and CT findings and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2011; 32:1208-1211.
 27. Bucelli RC, Lee MS, McClelland CM. Chronic Progressive External Ophthalmoplegia in the Absence of Ptosis. *J Neuroophthalmol*. 2016; 36:270-274.
 28. Pitceathly RD, Morrow JM, Sinclair CD, Woodward C, Sweeney MG, Rahman S et al. Extraocular muscle MRI in genetically-defined mitochondrial disease. *Eur Radiol*. 2016; 26:130-137.
 29. Baloh RW, Konrad HR, Sills AW et al. The saccade velocity test. *Neurology* 1975;25:1071-1076.
 30. Hermann JS. Paretic thyroid myopathy. *Ophthalmology* 1982;89:473-478.
 31. Metz HS, Scott AB, O'Meara D et al. Ocular saccades in lateral rectus palsy. *Arch Ophthalmol* 1970; 84:453-460.
 32. Ter Bruggen JP, Bastiaensen LA, Tyssen CC et al. Disorders of eye movement in myotonic dystrophy. *Brain* 1990;113:463-473.
 33. Osanai R, Kinoshita M, Hirose K. Saccadic slowing in myotonic dystrophy and CTG repeat expansion. *J Neurol* 1998;245:674-680.

34. Livitzis E, Papadimas G, Potiri I, Kararizou E, Evdokimidis I, Anagnostou E. Saccade kinematics in myotonic syndromes. *Eur J Neurol* 2016;23 (suppl. 1):591.
35. Kaminski HJ, al-Hakim M, Leigh RJ et al. Extraocular muscles are spared in advanced Duchenne dystrophy. *Ann Neurol*. 1992;32:586-588.
36. Anagnostou E, Kemanetzoglou E, Papadimas G, Kararizou E, Evdokimidis I. Extraocular muscle function in adult-onset Pompe disease tested by saccadic eye movements. *Neuromuscul Disord* 2014;24:1073-1078.

ΤΟ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ LAMBERT-EATON: ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ 35 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Θωμάς Ζαμπέλης, Ευάγγελος Αναγνώστου, Βασιλική Ζούβελου, Νικόλαος Καρανδρέας

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εργαστήριο Ηλεκτρομυογραφίας και Κλινικής Νευροφυσιολογίας,
1^η Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Το Μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton είναι ένα σπάνιο αυτοάνοσο παρανεοπλασματικό η ιδιοπαθές προσυναπτικό νόσημα. Σκοπός της μελέτης είναι η περιγραφή των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων στους ασθενείς με Μυασθενικό σύνδρομο.

Υλικό-Μέθοδος: Περιγράφουμε 35 ασθενείς με Lambert-Eaton. Οι 32 έχουν διαγνωστεί στο εργαστήριό μας από το 1991 μέχρι σήμερα και 3 σε ιδιωτικά νοσοκομεία της Αθήνας.

Αποτελέσματα: Οι 20 ήταν άνδρες και οι 15 ήταν γυναίκες, μέσης ηλικίας 62,2 έτη (35-81). Κεντρομελική αδυναμία παρουσίαζε το 76,5% των ασθενών και διάχυτη μυϊκή αδυναμία το 23,5%. Τα τενόντια αντανάκλαστικά ήταν νωθρά ή καταργημένα στο 96,7% και όλοι σχεδόν είχαν συμπτώματα από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, κυρίως ξηροστομία (86,4%) και ανικανότητα (93,3% των ανδρών). Η διάγνωση του συνδρόμου έγινε κατά μέσον όρο 8,5 μήνες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (0,5-48). Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια του συνδρόμου. Το σύνδρομο ήταν παρανεοπλασματικό στο 78,1%. Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος (ΜΚΠ) διαπιστώθηκε στους 21 από τους 32 ασθενείς (65,6%) για τους οποίους είχαμε διάγνωση. Σε 4 ασθενείς διαπιστώθηκε άλλη κακοήθεια. Τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) ήταν αρνητικά σε όλους τους ασθενείς. Αντισώματα έναντι των διαύλων ασβεστίου (VGCC) ήταν θετικά στο 90,5% των ασθενών στους οποίους αναζητήθηκαν (19/21).

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με άτυπη κεντρομελική αδυναμία, νωθρά ή καταργημένα τενόντια αντανάκλαστικά, ξηροστομία και ανικανότητα, η διάγνωση του LEMS πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν και οι ασθενείς να υποβάλλονται σε έλεγχο για μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος.

Λέξεις ευρητηρίου: μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton, μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος, παρανεοπλασματικό σύνδρομο, επαναληπτικός ερεθισμός

LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME. CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN 35 PATIENTS

Thomas Zambelis, Evangelos Anagnostou, Vasiliki Zouvelou, Nikolaos Karandreas

National and Kapodistrian University of Athens, 1st department of Neurology, Aeghinition Hospital

Abstract

Objective: To describe the clinical and electrophysiological characteristics of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

Material: We present 35 patients with LEMS.

Results: 20 patients were male, and the mean age of all was 61,97 years (35-81). Proximal muscle weakness presented 76,5% and generalized 23,5%. Tendon reflexes were absent or depressed in 96,7%. The syndrome was diagnosed 8.5 months from the onset of the symptoms (0.5-48). Acetylcholine receptors antibodies were negative in all patients and anti-VGCC antibodies were measured in 21 patients and were positive in 19 (90,5%). All patients fulfilled the electrophysiological criteria for LEMS: Low amplitude of muscle action potential at rest and increment after 15 sec of voluntary contraction, decrement at 3Hz and increment more than 60% at 30-40Hz. The syndrome was paraneoplastic in 78,1% and in 65,6% a

histologically verified small cell lung cancer (SCLC) was diagnosed. Four more patients were diagnosed with other malignancies, mainly leukaemia.

Conclusion: In patients with atypical proximal weakness, absent or depressed tendon reflexes and autonomic symptoms, mainly impotence and dry mouth, the diagnosis of LEMS must be considered and, mainly in the older male subjects, the possibility of small-cell lung cancer must be seriously considered and investigated. In the non-cancer LEMS group the prognosis is favorable.

Key words: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, small cell lung cancer, paraneoplastic syndrome, Repetitive nerve stimulation

Εισαγωγή

Το Μυασθενικό σύνδρομο (ΜΣ) Lambert-Eaton (LEMS) (1) είναι ένα σπάνιο αυτοάνοσο, ιδιοπαθές η παρανεοπλασματικό προσυναπτικό σύνδρομο της νευρομυϊκής σύναψης με συχνότητα 0,75/εκατομύριο και επίπτωση 3,4/εκατομύριο (2). Κλινικώς χαρακτηρίζεται από κεντρομελική κυρίως αδυναμία, νωθρά η καταργημένα τετόνια αντανακλαστικά και συμπτώματα από το Αυτόνομο νευρικό Σύστημα (ξηροστομία, διαταραχές στύσης κ.λπ.) (1, 2). Ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηρίζεται από μια τριάδα ευρημάτων: 1. Χαμηλό ύψος σύνθετου μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία και αύξησή του μετά από εκούσια σύσπαση 10-15 sec. 2. Μείωση του ύψους των προκλήτων δυναμικών με μικρή συχνότητα ερεθισμάτων (3-5Hz). 3. Αύξηση των προκλήτων δυναμικών, συνήθως μεγαλύτερη από 100% στον τετανικό ερεθισμό (30-50 Hz) (3-5). Σε ποσοστό 85%-100 των ασθενών ανιχνεύονται στον ορό αντισώματα έναντι των διαύλων ασβεστίου (P/Q VGCC) (6-10).

Στο 50-74% των ασθενών το σύνδρομο συνοδεύεται από κακόηθες νεόπλασμα, κυρίως μικροκυτταρικό πνεύμονος (ΜΚΠ), το οποίο στην πλειοψηφία των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται εντός 2 ετών από τη διάγνωση του συνδρόμου (11-15).

Η κλινική και ηλεκτροφυσιολογική εικόνα του συνδρόμου δε διαφέρει στους ασθενείς με κακοήθεια από αυτούς χωρίς κακοήθεια (11, 14, 16). Στο ιδιοπαθές ΜΣ συχνή είναι η συνύπαρξη στον ίδιο ασθενή και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως μυασθένεια, θυρεοειδοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και άλλα (11, 14, 17, 18). Οι ασθενείς χωρίς κακοήθεια έχουν καλή πρόγνωση με μακροχρόνια επιβίωση και καλή ποιότητα ζωής με τη βοήθεια της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής (15, 19, 20).

Υλικό-Μέθοδος

Μελετήσαμε αναδρομικά και προοπτικά τα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία 32 ασθενών με LEMS οι οποίοι παραπέμφθηκαν στο εργαστήριο Ηλεκτρομυογραφίας και κλινικής Νευροφυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών (Αιγινήτειο Νοσοκομείο) από το 1991 μέχρι σήμερα. Τα κλινικά στοιχεία για τρεις ακόμη ασθενείς μας χορηγήθηκαν από συνα-

δέλφους ιδιωτικών θεραπευτηρίων στα οποία είχαν νοσηλευτεί και διαγνωστεί. Τρεις μόνον νοσηλευόμενοι ασθενείς είχαν παραπεμφθεί με την κλινική υποψία του LEMS. Οι υπόλοιποι, κυρίως εξωτερικοί ασθενείς, είχαν σταλεί με διαφορετική διάγνωση: Μυοπάθεια, οσφραλγία, κεντρομελική αδυναμία, κ.λπ. Για τη διάγνωση του συνδρόμου ηλεκτροφυσιολογικά έπρεπε να πληρούν τα κάτωθι κριτήρια: Χαμηλό ύψος του μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία από τους μυς της άκρας χειρός και αύξησή του μετά από εκούσια σύσπαση 10-15 sec, μείωση του ύψους μυϊκού προκλήτου δυναμικού σε συχνότητα ερεθισμών 3 Hz και αύξηση του στον τετανικό ερεθισμό (30-40Hz) μεγαλύτερη από 60%. Μυϊκό προκλήτο δυναμικό ελαμβάνετο από τους μυς της άκρας χειρός Βραχύ απαγωγό του αντίχειρος (ΒΑΑ) και απαγωγό του μικρού δακτύλου (ΑΜΔ) και ενίοτε και από το βραχύ εκτείνοντα τους δακτύλους (ΒΕΔ). Η δοκιμασία επαναλήπτικων ερεθισμών εγένετο επίσης στο ΒΑΑ και ΑΜΔ με ερεθισμό στον καρπό του Μέσου και του Ωλενίου νεύρου αντίστοιχα. Η θερμοκρασία του δέρματος διατηρούνταν μεταξύ 32 και 34°C.

Αποτελέσματα

Ελλιπή στοιχεία υπήρχαν σε παλαιότερους ασθενείς και αφορούσαν την παρουσία η μη αντισωμάτων, τη διάγνωση κακοήθειας, και κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία, όπως φαίνεται στους πίνακες 1 και 2.

Από τους 35 ασθενείς με LEMS (Πίνακας 1) οι 20 ήταν άνδρες μέσης ηλικίας 64,5 ετών (53-73) και οι 15 ήταν γυναίκες μέσης ηλικίας 59,4 ετών (35-81). Κεντρομελική αδυναμία παρουσίαζαν οι 26/34 (76,5%) ασθενείς και διάχυτη μυϊκή αδυναμία 8/34 (23,5%). Τα τετόνια αντανακλαστικά ήταν νωθρά ή καταργημένα στο (96,7%). Ξηροστομία είχε το 86,4% των ασθενών, ανικανότητα το 93,3% των ανδρών και ορθοκυστικές διαταραχές και υπόταση το 38,5%. Η διάγνωση του συνδρόμου έγινε κατά μέσον όρο 8,5 μήνες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (0,5-48). Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια του συνδρόμου (πίνακας 2): 1. Χαμηλό ύψος σύνθετου μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία, συνήθως μικρότερο των 5mV, ενώ σε 4 ήταν μεγαλύτερο σε ένα μV (έως και 10 mV). 2. Αύξηση του δυναμικού μετά από εκούσια σύσπαση 10-15 sec κατά 30-7100%.

Πίνακας 1. Κλινικά και επιδημιολογικά στοιχεία 35 ασθενών με Μυασθενικό σύνδρομο

Φύλο		A=20, Γ=15
Ηλικία: έτη X (εύρος)		61,97 (35-81)
Μυϊκή αδυναμία N (%)	Κεντρομελική Γενικευμένη	26/34 (76,5) 8/34 (23,5)
Οφθαλμοπροστροφικά συμπτώματα N (%)		19/31 (61,3)
Τενόντια αντανakλαστικά N (%)	Νωθρά Καταργημένα Φυσιολογικά	10/31 (32,2) 20/31 (64,5) 1/31 (3,3)
Διαταραχές αυτονόμου N (%)	Ήρροστομία Ανικανότητα Ορθ/κά, Υπόταση	19/22 (86,4) 14/15 (93,3) 10/26 (38,5)
Κάπνισμα N, (%)		10/14 (71,4)
Διάρκεια συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση (μήνες) X (εύρος)	Σε 26 ασθενείς	8,5 (0,5-48)
Κακοήθεια N (%)	SCLC Άλλος όγκος	24/32 (75) 21/32 (65,6) 3/32 (9,4)
Διάρκεια νόσου	Ιδιοπαθές SCLC Λευχαιμία	13 έτη έως σήμερα 14,2 μήνες έως σήμερα 10,2 έτη
VGCC N (%)		19/21 (90,5)
Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα N (%)	Σ.Δ., Θυεοειδής, Sjogren, θρομβοκυττάρωση	9/26 (34,6)
Άλλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, N (%)	Πολυνευροπάθεια	13/29 (44,8)

Πίνακας 2. Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα 31 ασθενών με Μυασθενικό σύνδρομο

ΣΜΠΔ στην ηρεμία, mV (εύρος)	BAA AMΔ ΒΕΔ	3,53 (0,1-10) 2,95 (0,3-7) 2,49 (0,2-6)
Αύξηση ΣΜΠΔ μετά εκούσια σύσπαση, % (εύρος %)	BAA AMΔ ΒΕΔ	682 (30-7100) 550 (84-2000) 384 (76-1100)
Πτώση δυναμικού στα 3Hz, % (εύρος%)	BAA AMΔ	25,3 (7-51) 26,5 (10-50)
Αύξηση δυναμικού στα 30-40Hz, % (εύρος%)	BAA AMΔ ΒΕΔ	466 (22-1500) 203 (80-491) 252 (31-625)

ΣΜΠΔ = Σύνθετο μυϊκό προκλητό δυναμικό,
BAA = Βραχύς απαγωγός αντίχειρα,
AMΔ = Απαγωγός μικρού δακτύλου,
ΒΕΔ = Βραχύς εκτείνων τους δακτύλους

3. Μείωση του ύψους του μυϊκού προκλητού δυναμικού σε μικρή (3 Hz) συχνότητα ερεθισμών 30,4% (0-56) και μεγάλη αύξηση στον τετανικό ερεθισμό (19-1500%). Στους 24 από τους 32 (75%) ασθενείς για τους οποίους διαθέτουμε στοιχεία το σύνδρομο

ήταν ήταν παρανεοπλασματικό και στους 8 (23,5%) ιδιοπαθές. ΜΚΠ διαπιστώθηκε στους 21/32 ασθενείς (65,6%). Δύο ακόμη έπασχαν από ληυχαιμία (5,9%) και ένας από νευροενδοκρινικό μικροκυτταρικό όγκο ασαφούς προέλευσης 9 χρόνια πριν. Οι δύο

τελευταίοι ασθενείς είχαν θετικά VGCC αντισώματα αλλά ο παρακλινικός έλεγχος δεν έχει ολοκληρωθεί. Αισθητική αξονική πολυνευροπάθεια διαπιστώθηκε σε 13/29 ασθενείς (44,8%). Μυοπαθητικά δυναμικά διαπιστώθηκαν στο 72% των ασθενών. Τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) ήταν αρνητικά σε όλους τους ασθενείς. Αντισώματα έναντι των διαύλων ασβεστίου (VGCC) αναζητήθηκαν σε 21 ασθενείς και βρέθηκαν θετικά σε 19, όλα σε ασθενείς με παρανεοπλασματικό σύνδρομο (90,5%).

Συζήτηση

Όλοι οι ασθενείς μας πληρούσαν τα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια του LEMS (1-3, 5). Το LEMS είναι συνήθως παρανεοπλασματικό σύνδρομο σε ποσοστό έως 84% (11) και ο ΜΚΠ, είναι ο πιο συνήθης κακοήθης όγκος που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς (2, 11). Από τους ασθενείς μας, νεόπλασμα είχαν 24 από τους 32 ασθενείς (75%), κυρίως ΜΚΠ. Άλλοι κακοήθεις όγκοι, πλην του ΜΚΠ, αναφέρονται σπανιότερα και περιλαμβάνουν νευροενδοκρινικό όγκο πνεύμονος (18), θύμωμα (14, 21, 22), καρκίνο προστάτη 14 (23), λευχαιμία (14) κ.λπ. Οι Wirtz et al (14) σε ανασκόπηση 227 περιπτώσεων LEMS διαπίστωσαν κακοήθη όγκο στο 62%. Στο 86% αυτών η εμφάνιση του LEMS προηγεί της διάγνωσης του όγκου. Στο παρανεοπλασματικό σύνδρομο ο όγκος εμφανίζεται συνήθως στα δύο πρώτα χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η διάγνωση του καθυστερεί έως και 5 έτη (5, 11).

Οι Gutmann et al (12) διαπίστωσαν κακοήθεια στο 50% των ασθενών και οι O' Neill et al (11) επίσης στο 50% των ασθενών, ενώ στο 84% αυτών επρόκειτο για ΜΚΠ. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, οι ασθενείς με LEMS είχαν 62% πιθανότητα να εμφανίσουν ΜΚΠ εντός 2 ετών από τη διάγνωση του LEMS. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς μας (57,1%) ήταν άνδρες όπως συμβαίνει στο 70% των ασθενών με LEMS (14). Οι ασθενείς με παρανεοπλασματικό μυοπαθητικό σύνδρομο είναι μεγαλύτερης ηλικίας από τους ασθενείς με ιδιοπαθές σύνδρομο. Στην ανασκόπηση των Wirtz et al (14) όλοι οι ασθενείς με κακοήθη όγκο εμφάνισαν τη νευρολογική συνδρομή σε μέση ηλικία 58 ετών, ενώ αυτοί χωρίς καρκίνο σε ηλικία 49,5 ετών. Με εξαίρεση την απώλεια βάρους που παρατηρείται στους ασθενείς με LEMS και κακοήθη όγκο, δεν παρατηρούνται άλλες κλινικές διαφορές στις δύο ομάδες ασθενών. Τα νωθρά η καταργημένα τενόντια αντακλαστικά, η κεντρομελική αδυναμία και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι επίσης σταθερά κλινικά ευρήματα στο LEMS και στους ασθενείς μας, για τους οποίους είχαμε πληροφορίες, ήταν παρόντα σε ποσοστά 96,7%, 76,5% και πάνω από 94% αντίστοιχα.

Το 44,8% των ασθενών μας παρουσίαζε και αισθητική αξονική πολυνευροπάθεια. Η συνύπαρξη

και άλλων παρανεοπλασματικών συνδρόμων δεν είναι σπάνια στους ασθενείς με LEMS και καρκίνο: Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, πολυνευροπάθεια, εγκεφαλομυελίτιδα, γεγονός που ενισχύει την άποψη της παρανεοπλασματικής φύσης του συνδρόμου (24-27). Στο ηλεκτρομυογράφημα, τα μυοπαθητικά δυναμικά τα οποία στους ασθενείς μας διαπιστώθηκαν στο 72%, μπορούν να αποδοθούν σε μυοπάθεια αλλά και σε λειτουργικά αίτια.

Τα οφθαλμικά και τα προμηκικά συμπτώματα (διπλωπία, νυσταγμός, πτώση βλεφάρων, δυσαρθρία, δυσκαταποσία), αντίθετα από ότι πιστεύεται είναι αρκετά συχνά και συναντώνται στο 50-78% των ασθενών (11, 28). Στους ασθενείς μας ήταν παρόντα στο 61,3%.

Στο LEMS κυκλοφορούν αντισώματα IgG έναντι των καναλιών ασβεστίου και κυρίως των P και Q τύπου (VGCC) και συναντώνται σε ποσοστό > 85% των ασθενών. Ο ρόλος των αντισωμάτων έναντι των διαύλων ασβεστίου στο LEMS δεν έχει όμως πλήρως διευκρινισθεί. Ο τίτλος τους φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από την κλινική εικόνα του συνδρόμου καθώς και από την παρουσία κακοήθους όγκου (2, 7, 8). Ένα ποσοστό 54% περίπου των ασθενών με ΜΚΠ έχουν άλλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα αλλά όχι LEMS και επίσης εμφανίζουν αντισώματα (7). Θετικά αντισώματα παρατηρούνται επίσης στο 40% περίπου των ασθενών με παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση από τους οποίους μόνον το 44% έχουν LEMS (27). Ανιχνεύονται επίσης στο 23% των ασθενών με Πηλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση (7). Εκτός από την παρουσία των αντισωμάτων, η αυτοάνοση φύση του συνδρόμου ενισχύεται τόσο από τη συχνή παρουσία και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (Σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια, ρευματοειδής αρθρίτις, μυασθένεια, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος κ.λπ.) (11, 14) όσο και από πειραματικές μελέτες LEMS (29).

Το χαμηλό ύψος του μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία είναι ένα σταθερό ηλεκτροφυσιολογικό εύρημα στους ασθενείς με LEMS. Ηλεκτροφυσιολογικά οι οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλότερο ύψος μυϊκού προκλήτου στην ηρεμία και μεγαλύτερη μετατετανική αύξηση από τους οροαρνητικούς (16) και ο καλύτερος ηλεκτροφυσιολογικός δείκτης βαρύτητας του συνδρόμου θεωρείται το ύψος του σύνθετου μυϊκού προκλήτου (ΣΜΠΔ) στην ηρεμία (3). Οι Chalk et al (30) διαπίστωσαν καλύτερη πρόγνωση σε όσους ασθενείς με καρκίνο είχαν πριν τη θεραπεία μυϊκό προκλήτο δυναμικό μεγαλύτερο από 3 mV. Αύξηση επίσης του ύψους του ΣΜΠΔ στον τετανικό ερεθισμό μεγαλύτερη του 60% θεωρείται διαγνωστική του συνδρόμου (31). Όπως όμως παρατηρήθηκε στους ασθενείς μας, φυσιολογικό ΣΜΠΔ και αύξηση του λιγότερο από 60% στον τετανικό ερεθισμό σε ένα μν δεν αποκλείει το σύνδρομο. Παρατηρήσαμε φυσιολογικό ύψος ΣΜΠΔ η/και φυσιολογική δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών, καθώς επίσης και μη διαγνωστική αύξηση του ΣΜΠΔ στην εκούσια σύ-

σπαση η/και στον τετανικό ερεθισμό σε έναν μυ και παθολογικό σε άλλον. Οι πιο αξιόπιστοι είναι ο ΒΑΑ και ο ΑΜΔ και απαιτείται έλεγχος και στους δύο αυτους μύς. Οι Madison et al (4) αναφέρουν ότι παρότι η μυϊκή αδυναμία στο LEMS είναι κεντρομελική, το σύνδρομο είναι γενικευμένο και οι πιο αξιόπιστοι μύες για τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο θεωρούνται ο ΑΜΔ, ακολουθούμενος από το ΒΑΑ.

Η πρόγνωση του συνδρόμου στο ιδιοπαθές σύνδρομο είναι καλή. Η αρχική καλή μυϊκή ισχύς θεωρείται καλός προγνωστικός δείκτης της πορείας των ασθενών. Οι Maddison et al (4) διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων και μείωση των αντισωμάτων στο 45% των ασθενών τους μετά θεραπεία με ανοσοκαταστολή και παρακολούθηση έως και 17 χρόνια.

Η θεραπεία του ιδιοπαθούς συνδρόμου είναι συμπτωματική: 3,4 διαμινοπυριδίνη (32, 33), κορτιζόνη, π्लाσμαφαίρεση και μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Στο παρενεοπλασματικό, η επιτυχής αντιμετώπιση του όγκου συχνά οδηγεί στην ύφεση η και πλήρη ίαση του συνδρόμου και αρνητικοποίηση των αντισωμάτων (22, 30, 34).

Συμπέρασμα

Πολλοί ασθενείς με LEMS παραμένουν συχνά αδιάγνωστοι για αρκετό χρόνο ή διαγιγνώσκονται ως πάσχοντες από μυασθένεια. Η άτυπη κλινική εικόνα με το αίσθημα κόπωσης, αναντίστοιχο με τη σχετικά καλή μυϊκή ισχύ, τα καταργημένα τενόντια αντανakλαστικά, η ξηροστομία και η κεντρομελική αδυναμία πρέπει να οδηγούν στην υποψία του συνδρόμου. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση σε ποσοστό που αγγίζει το 95% των περιπτώσεων. Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των διαύλων ασβεστίου θα είναι μια περαιτέρω επιβεβαίωση. Ένα ποσοστό 60 -85% των ασθενών θα αναπτύξει κακοήθη όγκο, κυρίως ΜΚΠ, εντός 2 ετών από τη διάγνωση του συνδρόμου. Ιδιαίτερα κλινικά αρνητικά προγνωστικά για την παρενεοπλασματική φύση του συνδρόμου στοιχεία είναι η μεγάλη ηλικία του ασθενούς, η απώλεια βάρους, το κάπνισμα, η ανικανότητα στους άνδρες και τα προμνηκικά συμπτώματα (15). Επίσης το χαμηλό ύψος του σύνθετου μυϊκού προκλήτου δυναμικού στην ηρεμία καθώς και η παρουσία άλλου παρενεοπλασματικού συνδρόμου. Ασθενείς νεότεροι σε ηλικία, και κυρίως αυτοί που πάσχουν και από άλλο αυτοάνοσο νόσημα, έχουν πολλές πιθανότητες να πάσχουν από ιδιοπαθές LEMS και να μην εμφανίσουν κακοήθεια. Στους ασθενείς αυτούς είναι απαραίτητη η θεραπεία η οποία βελτιώνει την κλινική εικόνα και τους εξασφαλίζει μακρόχρονη ικανοποιητική επιβίωση.

Βιβλιογραφία

1. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with ma-

lignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956; 187: 612-613.

2. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies *Lancet Neurol* 2011; 10: 1098-1107.
3. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Brooks J, Claussen G. Electrophysiological and clinical correlations in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1996; 19:903-906.
4. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills K.R. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* 1998; 65:213-217.
5. Tim R.W, Massey J. M, Sanders D.B. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000; 54:2176-2178.
6. Leys K, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. Calcium channel autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Lancet* 1989; 2:1107.
7. Lennon V.A, Kryzer T.J, Griesmann G.E, O'Suillwabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332:1467-74.
8. Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti-P/Q type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurol* 1997; 147:35-42.
9. Lang B, Waterman S, Pinto A, Jones D, Moss F, Boot J, et al. The role of autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841:596-605.
10. Nakao Y.K, Motomura M, Fukudome T, Fukuda T, Shiraishi H, Yoshimura T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; 59:1773-1775.
11. O' Neill J.H, Murray N.M., Newsom-Davis J. The Lambert Eaton Myasthenic Syndrome. *Brain* 1988; 111:577-596.
12. Gutmann L, Phillips LH, Gutman L. Trends in the association of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with carcinoma. *Neurology* 1992; 42:848-850.
13. Motomura M. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a study of 110 Japanese cases. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 39:1237-1239.
14. Wirtz P.W, Smallegenge T.M, Wintzen A.R, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:359-363.
15. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW,

- Hilton-Jones D, Klooster R, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011; 29:902-908.
16. Oh S.J, Hatanaka Y, Claussen GC, Sher E. Electrophysiological differences in seropositive and seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2007; 35:178-183.
 17. Newsom-Davis J, Leys K, Vincent A, Ferguson I, Modi G, Mills K. Immunological evidence for the co-existence of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis in two patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1991; 54:452-453
 18. Burns T.M, Juel V.C, Sanders D.B, Phillips LH. Neuroendocrine lung tumors and disorders of the neuromuscular junction. *Neurology* 1999; 52:1490-1491.
 - 19 Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2001; 70: 212-217.
 20. Schoser B, Eymard B, Mantegazza R. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer *J Neurol* 2017; 264: 1854-1863.
 21. Lauritzen M, Smith T, Fischer -Hansen B, Sparup J, Olesen J. Eaton- Lambert syndrome and malignant thymoma. *Neurology* 1980; 30:634-638.
 22. Morimoto M, Osaki T, Nagara Y, Kodate M, Motomura M, Murai H. Thymoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Thor Surg* 2010; 89: 2001-03.
 23. Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *AnnNY Acad Sci* 2008; 1132: 129-134.
 24. Clouston P.D, Saper CB, Arbizu T, Johnston I, Lang B, Newsom-Davis J, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration.III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1992; 42:1944-1950.
 25. Comola M, Nemni R, Sher E., Quattrini A, Faravelli A, Comi G, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and in a patient with epidermoid carcinoma of the lung. *Eur Neurol* 1993; 33:121-125.
 26. Mason W.P, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre J-Y, Valdeoriola.F, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120:1279-1300.
 27. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, Saiz A, Casamitjana R, Vincent A. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002, 59:764-766.
 28. Burns T.M, Russell J.A, LaChance D.H, Jones HR. Oculobulbar involvement is typical with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 2003; 53:270-273.
 29. Prior C, Lang B, Wray D, Newsom-Davis J. Action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG at mouse motor nerve terminals. *Ann. Neurol.* 1985; 17: 587-592.
 30. Chalk C.H, Murray N.M, Newsom-Davis J, Spiro SG. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990; 40:1552-1556.
 31. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005; 32: 515-520.
 32. Sieb JP. 3,4-Diaminopyridine phosphate in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome *Europ Neurol Rev* 2012; 7:1-7.
 33. Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *An N Y Acad Sci* 2003; 998: 500-508.
 34. Zambelis T, Zouvelou V, Karandreas N. Complete remission of Lambert-Eaton myasthenic syndrome after successful treatment of small-cell lung cancer. *Sci Forschen. Autoimmune and Infectious Diseases: open access.* 2015; 1:1-2.

Ευχαριστούμε τις συναδέλφους Αλεξάνδρα Αντέλη και Φούλα Βασιλαρά για την παραχώρηση των κλινικών στοιχείων των τριών ασθενών.

ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (HIV)

Σοφία Ερημάκη, Χριστίνα Δαλακούρα

Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Περίληψη

Η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) προκαλεί συχνά νευρομυϊκές διαταραχές, σε όλα τα στάδια της νόσου. Οι αιτίες των διαταραχών αυτών είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν την ίδια τη λοίμωξη από τον HIV, τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, συνυπάρχουσες νόσους, ευκαιριακές λοιμώξεις και λεμφώματα στα πλαίσια της ανοσοκαταστολής, καθώς και παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Τα τελευταία χρόνια, με την εισαγωγή της υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκής θεραπείας (highly active antiretroviral treatment-HAART) το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με HIV, τουλάχιστο στις ανεπτυγμένες χώρες έχει πλησιάσει αυτό του γενικού πληθυσμού, με αποτέλεσμα την εμφάνιση χρονίων παθήσεων του περιφερικού νευρικού συστήματος, όπως πολυνευροπάθεια. Σε αυτήν την ανασκόπηση συνοψίζονται οι κυριότερες νευρομυϊκές εκδηλώσεις της λοίμωξης από τον HIV στην εποχή της HAART. Αναφέρονται επίσης καταστάσεις που παρατηρούνταν συχνότερα στο παρελθόν, αλλά εξακολουθούμε να τις συναντούμε σε παραμελημένους ασθενείς.

Λέξεις ευρετηρίου: πολυνευροπάθεια, προσβολή κινητικού νευρώνα, μυασθένεια, μυοπάθεια, υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία

NEUROMUSCULAR MANIFESTATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTION

Sophia Erimaki, Christina Dalakoura

Laboratory of Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, University Hospital of Heraklion

Abstract

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection often causes neuromuscular disorders, at all stages of the disease. These disorders have diverse etiologies, including HIV infection itself, immune system dysregulation, co-morbidities, opportunistic infections and lymphomas in the context of immunosuppression, and side effects of medication. In recent years, with the introduction of highly active antiretroviral treatment (HAART), the life expectancy of HIV patients, at least in developed countries, has approached that of the general population. Thus, HIV patients also develop chronic diseases that affect the peripheral nervous system, such as polyneuropathy. This review summarizes the major neuromuscular manifestations of HIV infection in the HAART era. Conditions more frequent in the past but still found in patients diagnosed at an advanced stage of the HIV infection are also mentioned.

Key words: polyneuropathy, motoneuron disease, myasthenia gravis, myopathy, highly active antiretroviral treatment

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS) προκαλείται από λοίμωξη από τους ιούς της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 και 2 (HIV1 και HIV2). Αυτοί οι ρετροϊοί προκαλούν σοβαρή δυ-

σλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία είναι προοδευτικής φύσεως και θανατηφόρα χωρίς αιτιολογική θεραπεία. Λόγω της προοδευτικής εξέλιξης ήδη από τα πρώτα χρόνια της πανδημίας το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (CDC) των Ηνωμένων Πολιτειών

σταδιοποίησε τη λοίμωξη από HIV σε κατηγορίες, ανάλογα με τον αριθμό των CD4+ λεμφοκυττάρων και τις κλινικές εκδηλώσεις που εμφάνιζαν οι ασθενείς¹.

Ανάλογα με τον αριθμό των CD4+ λεμφοκυττάρων, οι ασθενείς κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες, σύμφωνα με τον πίνακα 1.

Αξίζει να σημειωθεί ότι για την κατάταξη χρησιμοποιείται ο χαμηλότερος αριθμός λεμφοκυττάρων που έχει καταγραφεί στο ιστορικό κάθε ασθενούς, ο οποίος δεν είναι κατ' ανάγκη ο πλέον πρόσφατος. Για παράδειγμα, αν ένας ασθενής με αρχική τιμή CD4+ λεμφοκυττάρων 350/μL λάβει θεραπεία και αυξήσει τον αριθμό τους πάνω από 500/mL, εξακολουθεί να κατατάσσεται στην κατηγορία 2.

Ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από HIV, οι ασθενείς κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες, σύμφωνα με τον πίνακα 2.

Και σε αυτήν την περίπτωση αν ένας ασθενής εκδηλώσει πάθηση ανώτερης κατηγορίας και θεραπευτεί από αυτή, δεν μπορεί να επιστρέψει στην πρότερή του κατηγορία. Με βάση τα ανωτέρω, ένας ασθενής με HIV που εμφανίζει περιφερική νευροπάθεια, εξ' ορισμού κατατάσσεται σε στάδιο τουλάχιστο Β1.

Νευρομυϊκές εκδηλώσεις της λοίμωξης από HIV

Οι νευρομυϊκές εκδηλώσεις του HIV ποικίλουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Μια κατάταξή τους δίνεται στον πίνακα 3.

Η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι υπαίτια για την πρόκληση βλαβών στα αρχικά στάδια. Πράγματι, η εκλεκτική ελάττωση του αριθμού των CD4+ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων επάγει την ενεργοποίηση άλλων πληθυσμών CD4+ λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα τη διάχυτη διέγερση των Β-λεμφοκυττάρων που παράγουν αντισώματα καθώς και των CD8+ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων². Σε πιο προχωρημένα στάδια, με πολύ ελαττωμένο αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων, η κυριότερη αιτία νευρομυϊκών εκδηλώσεων είναι οι ευκαιριακές λοιμώξεις και το λέμφωμα. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των διαταραχών παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα, καθώς εξαρτάται από την πρόσβαση και τη συμμόρφωση στην υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία (Highly Active Retroviral Treatment – HAART). Στην ανασκόπηση αυτή θα αναλύσουμε τις συχνότερες νευρομυϊκές εκδηλώσεις όπως αυτές διαμορφώνονται μετά την εισαγωγή της HAART. Θα αναλύσουμε επίσης εκδηλώσεις που ήταν συχνές παλαιότερα αλλά τώρα παρατηρούνται μόνο σε παραμελημένους ασθενείς.

Πίνακας 1. Κατάταξη ασθενών με HIV ανάλογα με τον αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων

Κατηγορία	Αριθμός CD4+ λεμφοκυττάρων/μL
1	≥500
2	200-499
3	<200

Πίνακας 2. Κατάταξη των ασθενών με HIV ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις

Κατηγορία Α	Κατηγορία Β	Κατηγορία Γ
Ασυμπτωματική λοίμωξη	Καντιντίαση	Ευκαιριακές λοιμώξεις
Εμμένουσα γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια	Δυσπλασία τραχήλου μήτρας ή καρκίνωμα insitu	Λοιμώξεις από ερπητοϊκούς (HSV)
Οξεία συμπτωματική λοίμωξη από HIV ή ιστορικό αυτής	Φλεγμονώδης νόσος πυέλου	Εγκεφαλική τοξοπλάσμωση
	Πυρετός > 38.5°C ή διάρροια για >1 μήνα	Λέμφωμα
	Λευκοπλακία στόματος	Εγκεφαλοπάθεια λόγω HIV
	Έρπης ζωστήρ, τουλάχιστο δύο επεισόδια ή επινέμεση >1 δερματοτομίου	Καχεξία λόγω HIV
	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα	
	Λιστερίωση	
	Περιφερική νευροπάθεια	

Πίνακας 3. Κατάταξη των νευρομυϊκών εκδηλώσεων στη λοίμωξη από HIV

Αρχικά στάδια	Προχωρημένα στάδια
Νευροπάθειες	
Σύνδρομο Guillain-Barré (AIDP)	Περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια
Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP)	Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
Βραχιόνια πλεξίτιδα	Μονονευρίτιδα
Μονονευρίτιδα-Πολιηλαπή μονονευρίτιδα	Πολιηλαπή μονονευρίτιδα
Προσβολή κατώτερου κινητικού νευρώνα	Ταχέως εξελισσόμενη ιηπουριδική συνδρομή
Σύνδρομο διάχυτης λεμφοκυταρικής διήθησης	Αυτόνομη νευροπάθεια
Μυοπάθειες-διαταραχές νευρομυϊκής σύναψης	
Νευρομυοτονία	Μυοπάθειες σχετιζόμενες με φάρμακα
Βαρεία μυασθένεια	Zidovudine (AZT)
Φλεγμονώδης μυοπάθεια	Άλλα φάρμακα
Μυοπάθεια με ενδοκυττάρια έγκλειστα	Καχεξία
	Μυοσίτιδα από λοιμώδη αίτια
	Ανεπάρκεια καρνιτίνης
	Νεκρωτική μυοπάθεια
	Μυοπάθεια με ενδοκυττάρια έγκλειστα

Τέλος, θα αναφερθούμε σε μερικές καταστάσεις που παρατηρούνται συχνότερα τελευταία, στα πλαίσια της αποκατάστασης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος.

Περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια

Αυτού του είδους η πολυνευροπάθεια είναι η κυριότερη εκδήλωση της λοίμωξης από HIV στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Εμφανίζεται σε ποσοστό >50% των ασθενών με προχωρημένη λοίμωξη από HIV³ και είναι η συχνότερη πολυνευροπάθεια που εμφανίζεται στην εποχή της HAART⁴. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που εμπλέκουν τόσο την γλυκοπρωτεΐνη gp120 όσο και άλλες επιφανειακές πρωτεΐνες του HIV στη γένεσή της⁵. Οι πρωτεΐνες αυτές επάγουν την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερφερόνη γ και η ιντερλευκίνη 1β, οι οποίες προκαλούν μείωση του αριθμού των νευριτικών προβολών και νέκρωση νευρώνων σε μικτές καλλιέργειες κυττάρων νωτιαίων γαγγλίων⁶.

Η περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια του HIV δεν μπορεί να διακριθεί κλινικά ή ιστολογικά από την περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια που παρατηρείται μετά από χρήση των διδεδοξινουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης τρανσκριπτάσης του HIV (stavudine, didanosine, zalcitabine). Πιστεύεται ότι η τοξική δράση των φαρμάκων αυτών ασκείται μέσω

της ικανότητάς τους να αναστέλλουν τη μιτοχονδριακή πολυμεράση γ, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μεταλλιδέξων στα γονίδια που κωδικοποιούν τα ένζυμα της αναπνευστικής αλυσίδας⁷, την καταστροφή των μιτοχονδρίων και τέλος τη βλάβη νευρώνων⁸. Φαίνεται δε ότι μερικοί πολυμορφισμοί στο μιτοχονδριακό DNA επάγουν ή προστατεύουν από την εκδήλωση της πολυνευροπάθειας αυτής^{9, 10}.

Διάφοροι άλλοι παράγοντες φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων πολυνευροπάθειας. Έτσι η περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών καθώς το προσδόκιμο επιβίωσής τους έχει παραταθεί σημαντικά με τις νέες αντιρετροϊκές θεραπείες¹¹. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η πιο συχνή αιτία περιφερικής αισθητικής πολυνευροπάθειας στο γενικό πληθυσμό φαίνεται να επηρεάζει την εμφάνιση συμπτωμάτων και στους ασθενείς με HIV¹². Ομοίως, τα αυξημένα τριγλυκερίδια στο μεταβολικό σύνδρομο¹³, ή η έλλειψη βιταμινών, όπως η B12¹⁴, φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης συμπτωμάτων. Τέλος, σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία έχει και η κατανάλωση αλκοόλ, η κατάχρηση του οποίου είναι συχνή στους ασθενείς με HIV¹⁵.

Κλινικά, οι πάσχοντες αναφέρουν κυρίως αισθητικές διαταραχές με κατανομή κάλτσας-γαντιού, όπως παραισθησίες, αιμωδίες, αίσθημα τάσεως, πόνο-υπερπάθεια-υπεραλγησία-αλλοδυνία, ενώ η κινητική

λειτουργία είναι πολύ λιγότερο επηρεασμένη¹⁶. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώνονται σημεία δυσλειτουργίας αισθητικών ινών με έκπτωση στην αντίληψη της παλλαισθησίας και του θερμού-ψυχρού με κατανομή κάλτσας, που με την πρόοδο της νόσου επεκτείνεται κεντρομελικότερα ενώ εμφανίζονται σημεία από τα άνω άκρα σε κατανομή γαντιού. Η αντίληψη θέσης μελών στο χώρο και η κινητική λειτουργία είναι λιγότερο επηρεασμένες. Ατροφίες των περιφερικών μυών των κάτω άκρων εμφανίζονται σε πολύ προχωρημένα στάδια. Τα αχίλλεια αντανάκλαστικά είναι ελαττωμένα σε σχέση με τα επιγονάτια, τα οποία συχνά ανευρίσκονται πολύ ζωνρά, λόγω συνυπάρχουσας προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος από τον HIV.

Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι συμβατός με περιφερική, κυρίως αισθητική πολυνευροπάθεια αξονικού τύπου: μείωση του ύψους των αισθητικών δυναμικών με μικρή ίσως μείωση των ταχυτήτων αγωγής (TA). Τα προκλητά μυϊκά δυναμικά (ΠΜΔ) είναι εντός φυσιολογικών ορίων ενώ οι λανθάνοντες χρόνοι (ΛΧ) των κυμάτων F ή του αντανάκλαστικού Hoffmann μπορεί να είναι ελαφρά αυξημένοι¹⁷. Στο ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) συνήθως ανευρίσκεται ελαφρά χρόνια νευρογενής αναδιοργάνωση κινητικών μονάδων στους περιφερικότερους μύς, ενώ σπανιότερα αναδεικνύονται λίγα σημεία οξείας απονεύρωσης¹⁸. Μερικές φορές, λόγω προσβολής κυρίως των μικρών αμύελων νευρικών ινών, ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικός¹⁷. Στη βιοψία νεύρου ανευρίσκεται εκφύλιση νευραξόνων, απώλεια αμύελων νευρικών ινών και διαφόρου βαθμού διήθηση των περιφερικών νεύρων και των νωτιαίων γαγγλίων από μακροφάγα¹⁹.

Η διάγνωση τις περισσότερες φορές είναι εύκολη από την κλινική εξέταση μόνο. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος συνήθως γίνεται για τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων, κυρίως απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας ή ποληλαπλής μονονευρίτιδας. Επί αρνητικού ελέγχου, η βιοψία δέρματος μπορεί να αναδείξει σημαντική ελάττωση των ενδοδερμικών νευρικών ινών που σχετίζεται με την κατανομή των αισθητικών διαταραχών^{20, 21}. Η συμμετοχή των μικρών ινών μπορεί επίσης να διαπιστωθεί με ειδικές δοκιμασίες της λειτουργίας του αυτόνομου²². Παράλληλα, πρέπει να αποκλειστούν άλλα αίτια πολυνευροπάθειας όπως η κατανάλωση αλκοόλη, η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη ή παθολογικής ανοχής στη δοκιμασία γλυκόζης, η έλλειψη βιταμίνης Β12 καθώς και η λήψη από ιό ηπατίτιδος C, που είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς με HIV που κάνουν χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών²³. Επιπλέον, πρέπει να αξιολογηθεί η αντιρετροϊκή αγωγή του ασθενούς και να ελεγχθεί το λοιπό φαρμακευτικό ιστορικό του για έκθεση σε νευροτοξικά φάρμακα όπως π.χ. χλωραμφενικόλη, δαψόνη, αιθαμβουτόλη, ισονιαζίδη, μετρονιδαζόλη, θαλιδομίδη, βινκριστίνη.

Η θεραπευτική παρέμβαση στην περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια του HIV έχει σαν στόχο

τον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου. Οι συστάσεις για την αντιμετώπιση έχουν προέλθει από μελέτες σε πληθυσμούς ασθενών με HIV ή από μελέτες αντιμετώπισης της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας και της μεθερπητικής νευραλγίας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες κατηγορίες φαρμάκων: αντιεπιληπτικά, αντικαταθλιπτικά, αναλγητικά, τοπικές θεραπείες και εναλλακτικές θεραπείες. Δυστυχώς, οι κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε αμιτριπτυλίνη²⁴, γκαμπαπεντίνη²⁵, πρεγκαμπαλίνη²⁶, και ντουλοξετίνη²⁷ απέτυχαν να δείξουν ανωτερότητα των φαρμάκων αυτών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με HIV. Μια μελέτη της λαμοτριγίνης σε λίγους ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολείς της αναστροφής τρανσκριπτάσης έδειξε θετικά αποτελέσματα²⁸, εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερη μελέτη με περισσότερους ασθενείς²⁹. Ο λόγος της αποτυχίας των κλινικών μελετών πιθανώς να οφείλεται στη μεγαλύτερη ανταπόκριση των ασθενών με HIV στο εικονικό φάρμακο εν μέρει για ψυχολογικούς λόγους³⁰, εν μέρει γιατί τα συμπτώματα της νευροπάθειας αυτής υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου³¹. Παρά τις αρνητικές κλινικές μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών αναφέρει βελτίωση μετά τη χρήση τέτοιων φαρμάκων. Ο έλεγχος του πόνου επιτυγχάνεται τελικά με δοκιμή διαφόρων φαρμάκων ή συνδυασμών τους³².

Σε περίπτωση αποτυχίας των προαναφερθέντων παρεμβάσεων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί έμπλαστρο καψαϊκίνης 8%. Η καψαϊκίνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του παροδικού υποδοχέα βανιλνοειδούς 1 (TRPV1) που βρίσκεται στις δερματικές ίνες του πόνου. Η υπερδιέγερση του TRPV1 από τις υψηλές δόσεις καψαϊκίνης προκαλεί την απευαισθητοποίησή του³³. Η τοπική εφαρμογή του εμπλάστρου αυτού βελτιώνει τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με HIV σε σχέση με τη χαμηλής συγκέντρωσης (0.075%) κρέμα καψαϊκίνης³⁴. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το αυξημένο κόστος και ο χρόνος εφαρμογής, καθώς απαιτείται ειδική προετοιμασία του δέρματος προ της τοποθέτησης, και ειδικός τρόπος αφαίρεσης του εμπλάστρου. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν τοπικά επιθέματα λιδοκαΐνης. Εάν υπάρχουν κρίσεις οξέος πόνου μπορεί να χορηγηθούν κατ'επίκληση μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ενώ η χρήση οπιοειδών πρέπει να γίνεται με προσοχή, ιδίως όταν υπάρχει ιστορικό κατάχρησης ουσιών. Μερικοί ασθενείς αναφέρουν βελτίωση με εντριβές, ζεστά μπάνια, ασκήσεις κ.λπ. Μια καλή ανασκόπηση των μη φαρμακολογικών θεραπειών στο νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με HIV είναι αυτή των Amaniti και συν.³⁵. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς με HIV και πολυνευροπάθεια καλό είναι να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ισονιαζίδη πρέπει να παίρνουν και συμπλήρωμα πυριδοξίνης. Τέλος, σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, καλό θα είναι να αποφεύγεται η χρήση νευροτοξικών αντιρετροϊκών

φαρμάκων και να αντιμετωπίζονται οι συνυπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές.

Σύνδρομο Guillain-Barré

Το σύνδρομο Guillain-Barré (οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια – AIDP) στους ασθενείς με HIV παρουσιάζεται ως ταχέως εξελισσόμενη ανιούσα αδυναμία με κατάργηση αντανάκλασεων. Τυπικά, τα συμπτώματα εξελίσσονται εντός 4 εβδομάδων, με το μέγιστο της αδυναμίας να επέρχεται στις 2 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στους ασθενείς με HIV η AIDP εμφανίζεται στη φάση της ορομετατροπής³⁶ ή στα αρχικά στάδια με φυσιολογικό αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων³⁷. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν AIDP εντός χρονικού διαστήματος 2 μηνών από την έναρξη της αντιικής θεραπείας, όταν ο αριθμός των CD4+ λεμφοκυττάρων αρχίζει να ανακάμπτει, στα πλαίσια συνδρόμου αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος³⁸. Η εμφάνιση AIDP σε προχωρημένα στάδια λοίμωξης από HIV, όταν ο αριθμός των CD4+ λεμφοκυττάρων είναι <50/μL, υποδηλώνει λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), η οποία θα πρέπει να θεραπευτεί με ganciclovir, foscarnet ή valganciclovir.

Όπως και στους πάσχοντες από AIDP χωρίς HIV, ο νευροφυσιολογικός έλεγχος αναδεικνύει απομυελινωτική πολυνευροπάθεια με παράταση τελικού ΛΧ των ΠΜΔ, ελάττωση ΤΑ, αποκλεισμό της αγωγής ή αυξημένη χρονική διασπορά των ΠΜΔ, και παράταση ΛΧ κυμάτων F ή απουσία έκλισής τους. Ο έλεγχος με μαγνητική τομογραφία αυχενικής ή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης συνήθως είναι φυσιολογικός, σπανιότερα μπορεί να βρεθεί πάχυνση αυχενικών ή οσφυϊκών ριζών. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανευρίσκεται αυξημένη πρωτεΐνη, αντίθετα όμως με την AIDP σε μη πάσχοντες από HIV, τα λεμφοκύτταρα είναι ελαφρά αυξημένα³⁹. Παθολογοανατομικά ανευρίσκεται τμηματική απομυελίνωση των περιφερικών νεύρων με ελαφρά εκφύλιση αξόνων και διήθηση από CD8+ λεμφοκύτταρα⁴⁰. Στα πλαίσια του HIV έχουν περιγραφεί άλλες μορφές οξείας πολυνευροπάθειας όπως το σύνδρομο Miller Fisher⁴¹ και η οξεία κινητική αξονική νευροπάθεια⁴².

Θεραπευτικά χορηγούνται ανοσοσφαιρίνες^{43, 44} ή γίνονται συνεδρίες πλάσμαφαιρέσεων. Σύμφωνα και με τη δική μας εμπειρία, οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά σε αυτές τις θεραπείες. Στην αναγκαία περίπτωση μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, οι ασθενείς με HIV και αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων >200/μL φαίνεται να έχουν παρόμοια έκβαση με αυτούς που δεν έχουν HIV⁴⁵. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυτόματη βελτίωση μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής⁴⁶. Τέλος, οι ασθενείς που εμφανίζουν AIDP στα πλαίσια συνδρόμου αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να ανταποκρίνονται στις ανοσοσφαιρίνες⁴⁷ ενώ μερικοί φαίνεται να χρειάζονται επιπλέον πρεδνιζόνη.

Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια

Η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP) χαρακτηρίζεται από υποξεία (>8 εβδομάδες) πορεία. Στους ασθενείς με HIV φαίνεται να είναι συνηθέστερη από την AIDP¹⁶, και εμφανίζεται τόσο στα αρχικά όσο και στα πιο προχωρημένα στάδια της λοίμωξης. Αντίθετα από τον πληθυσμό των ασθενών με CIDP χωρίς AIDS, εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας, και παρουσιάζει αργή προοδευτική επιδείνωση, χωρίς ιδιαίτερες εξάρσεις και υφέσεις⁴⁸.

Κλινικά εμφανίζεται με συμμετρική κεντρομελική και περιφερική αδυναμία άκρων, αισθητικές διαταραχές, άλγος και ελάττωση ή κατάργηση οστεοτενοντίων αντανάκλασεων. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι συμβατός με απομυελίνωση. Επίσης η CIDP μπορεί να εμφανιστεί με προσβολή των κάτω άκρων ή με ασύμμετρη προσβολή των άνω άκρων, ως επί συνδρόμου Lewis-Sumner¹⁸. Εμείς είχαμε ασθενή που εκδήλωσε σοβαρό άλγος στην αριστερή ωμοπλάτη, ενώ αργότερα εμφάνισε σύστοιχα ατροφία μυών της ωμικής ζώνης και του αντιβραχίου, ως επί συνδρόμου Parsonage-Turner. Η διάγνωση της γενικευμένης απομυελίνωσης των περιφερικών νεύρων τέθηκε από το νευροφυσιολογικό έλεγχο.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, στην οσφυονωτιαία παρακέντηση ανευρίσκεται αυξημένη πρωτεΐνη με μικρή αύξηση των λεμφοκυττάρων (<50/μL). Ο έλεγχος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι επιτακτικός σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων (<200 /μL) για τον αποκλεισμό ευκαιριακών λοιμώξεων ή λεμφώματος⁴⁹. Η θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνει πλάσμαφαιρέσεις και χορήγηση ανοσοσφαιρινών, αν και φαίνεται οι ασθενείς αυτοί να ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία με κορτικοειδή⁴⁸. Σκόπιμη είναι επίσης η έγκαιρη έναρξη HAART, καθώς υπάρχουν αναφορές ότι μερικοί ασθενείς με HIV και CIDP μπορεί να βελτιωθούν αποκλειστικά και μόνο με την αντιρετροϊκή θεραπεία⁵⁰.

Σύνδρομο προσβολής κινητικού νεύρων

Η πρώτη περιγραφή προσβολής κινητικού νεύρων (KN) σε λοίμωξη από HIV έγινε από τους Hoffman και συν.⁵¹, οι οποίοι απομόνωσαν τον ιό του HIV σε ασθενή 26 ετών που ανέπτυξε ταχέως εξελισσόμενη μορφή της πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS). Οι Verma και συν. περιέγραψαν ασθενή 32 ετών με λοίμωξη από HIV που εμφάνισε μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων με κράμπες και δεσμιδώσεις, φυσιολογικά οστεοτενόντια αντανάκλαστικά πλην αξιλλείων που ήταν κατηργημένα⁵². Οι Moulignier και συν. περιέγραψαν 6 ασθενείς με HIV που εμφάνιζαν προσβολή κατώτερου KN και πυραμιδικής οδού⁵³. Ένας από τους 6 πληρούσε τα κριτήρια του El Escorial για βέλαιη ALS. Μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί 29 ασθενείς με

προσβολή κατώτερου ΚΝ με ή χωρίς συμμετοχή του ανώτερου⁵⁴. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν κάποιες διαφορές σε σχέση με τους ασθενείς με την κλασική μορφή της ALS καθώς ήταν νεώτεροι σε ηλικία, οι περισσότεροι ήταν άνδρες, είχαν ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, και σταθεροποιήθηκαν ή βελτιώθηκαν μετά την αντιρετροϊκή θεραπεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσβολή ΚΝ παρατηρήθηκε σε διάφορα στάδια της λοίμωξης από HIV (Α-С), με τον αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων να κυμαίνεται από 2-618/μL.

Κλινικά οι ασθενείς με HIV και προσβολή ΚΝ παρουσιάζουν γενικευμένη ή εστιακή αδυναμία άκρων όπως διπληγία άνω άκρων^{55, 56} ή μονομελική αδυναμία άνω άκρου⁵⁷ και δεσμιδώσεις. Επίσης υπάρχουν σημεία προσβολής ανώτερου ΚΝ όπως αυξημένα οστεοτενόντια αντανakλαστικά και εκτατικά πέλιματα. Στην κινητική νευρογραφία ανευρίσκονται ελαττωμένα ΠΜΔ με φυσιολογική ΤΑ, ενώ στο ΗΜΓ σημεία οξείας απονεύρωσης και χρόνια νευρογενής βλάβη με αναδιοργάνωση κινητικών μονάδων. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανευρίσκεται υψηλή πρωτεΐνη με ελαφρά αύξηση των κυττάρων. Η μαγνητική τομογραφία συχνά είναι μη διαγνωστική⁵⁵, σπανιότερα μπορεί να δείχνει προσβολή της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού⁵⁸.

Ο μηχανισμός πρόκλησης βλάβης των ΚΝ σε ασθενείς με HIV δεν είναι σαφής. Ο HIV προσβάλλει τα μακροφάγα, τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα, όχι όμως τους νευρώνες⁵⁹. Η προσβολή των τελειωμάτων πιθανώς να γίνεται με έμμεσο τρόπο μέσω ενεργοποίησης του ανθρωπίνου ενδογενούς ρετροϊού Κ (HERV-K) από πρωτεΐνες του περιβλήματος του HIV⁶⁰. Ως γνωστό, σε διαγονιδιακά μοντέλα επίμυων, η ενεργοποίηση του HERV-K προκαλεί εκφυλιστικές αλληλοίψεις στους ΚΝ όμοιες με την ALS⁶¹. Πράγματι, σε ασθενείς με HIV και προσβολή ΚΝ έχει βρεθεί ενεργοποίηση του HERV-K, τα επίπεδα του οποίου ελαττώθηκαν σε όσους από αυτούς έλαβαν έγκαιρα αντιρετροϊκή θεραπεία⁶².

Όπως προαναφέρθηκε, η προσβολή του ΚΝ στους ασθενείς με HIV διαφέρει από την κλασική ALS καθώς ανταποκρίνεται στην αντιρετροϊκή αγωγή, με την προϋπόθεση ότι θα επιτευχθεί έγκαιρα η αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος^{57, 63}. Καλό είναι να επιλεγεί συνδυασμός αντιρετροϊκών φαρμάκων που να στοχεύουν διαφορετικές φάσεις του κύκλου πολλαπλασιασμού του HIV και να έχουν υψηλή διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού⁶⁴. Επίσης καλό είναι η θεραπεία να ξεκινήσει το πολύ εντός εξαμήνου από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και να επιτευχθεί μέγιστη συμμόρφωση των ασθενών, καθώς φαίνεται ότι υπάρχει ένα χρονικό περιθώριο όπου η βλάβη των ΚΝ είναι αναστρέψιμη⁶².

Σύνδρομο διάχυτης λεμφοκυτταρικής διήθησης

Το σύνδρομο αυτό πρωτοπεριγράφηκε σε ασθενείς

με AIDS που παρουσιάζονταν στους ρευματολόγους με ξηροφθαλμία, ξηροστομία και διόγκωση των σιελογόνων αδένων, ως επί συνδρόμου Sjogren⁶⁵. Χαρακτηριστικά οι ασθενείς εμφανίζουν πολύ μεγάλη αύξηση (>1000/μL) των κυκλοφορούντων CD8+ λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα⁶⁶. Αυτά τα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα διηθούν τους λεμφαδένες, τους σιελογόνους αδένες, το γαστρεντερικό σωλήνα, το ήπαρ, τους νεφρούς, τους πνεύμονες και τα περιφερικά νεύρα. Προ της εισαγωγής της HAART, το σύνδρομο αυτό εμφανιζόταν στο 3-8% των ασθενών με HIV, η συχνότητά του έχει παρουσιάσει σημαντική μείωση με τις νέες θεραπείες⁶⁷.

Κλινικά, οι ασθενείς αυτοί πέραν του χαρακτηριστικού συνδρόμου Sjogren, εμφανίζουν οξεία ή υποξεία επώδυνη αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια⁴⁹. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος αναδεικνύει αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια αξονικού κυρίως τύπου. Στην οσφυονωτιαία παρακέντηση ανευρίσκονται λεμφοκύτταρα με αυξημένη πρωτεΐνη. Η βιοψία νεύρου αναδεικνύει έντονη αγγειοκεντρική διήθηση στο επινεύριο και το ενδονεύριο, χωρίς νέκρωση⁶⁸, με μακροφάγα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους την πρωτεΐνη p24 του ιού. Η πολυνευροπάθεια αυτή ανταποκρίνεται στην αντιρετροϊκή θεραπεία και στη χορήγηση στεροειδών, καθώς αποτελεί υπεράνοση αντίδραση του οργανισμού στον HIV και όχι T-λέμψωμα των περιφερικών νεύρων⁶⁹.

Μονονευροπάθειες-Κρανιακές νευροπάθειες

Οι μονονευροπάθειες από παγίδευση, όπως του μέσου νεύρου στον καρπό, του ωληνίου νεύρου στον αγκώνα και του κοινού περονιαίου νεύρου στην κεφαλή της περόνης, κοινές στο γενικό πληθυσμό είναι επίσης κοινές και στους ασθενείς με HIV. Η συχνότητά τους πιθανώς να αυξάνεται στον πληθυσμό των ασθενών με HIV καθώς η επιβίωση τους παρατείνεται και εμφανίζονται νοσήματα φθοράς όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε ασθενείς τελικού σταδίου με βαριά ανοσοκαταστολή και παρατεταμένη κατάκλιση έχει περιγραφεί παραισθητική μηραλγία καθώς και πάρεση κοινού περονιαίου νεύρου⁷⁰.

Οι ασθενείς με HIV εμφανίζουν πολύ συχνότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ετερόπλευρη⁷¹ ή αμφοτερόπλευρη^{72, 73} πάρεση του προσωπικού νεύρου. Η πάρεση συνήθως συμβαίνει στο διάστημα της ορομετατροπής στα πλαίσια άσηπτης μηνιγγιτιδας και συνήθως υποχωρεί χωρίς ιδιαίτερη αγωγή. Μερικές φορές στα αρχικά στάδια της λοίμωξης, η πάρεση του προσωπικού νεύρου μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση συνδρόμου Guillain-Barré⁷⁴. Σε προχωρημένη ανοσοκαταστολή, η πάρεση του προσωπικού νεύρου σχετίζεται κυρίως με την αναζωπύρωση του ιού του έρπητα ζωστήρα⁷⁵.

Σε σοβαρά ανοσοκαταστατημένους ασθενείς, οι πάρεσεις κρανιακών νεύρων είναι συχνά αποτέλεσμα

δίθησης των λεπτομνίγγων ή του σπραγγώδους κόλπου από Β-κντταρικό λέμφωμα. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις προσβολής μεμονωμένων νεύρων, όπως οφθαλμοκινητικών⁷⁶⁻⁷⁸, του γενειακού⁷⁹, του προσωπικού⁸⁰ και του ακουστικού νεύρου⁸¹ καθώς και πολλαπλές παρέσεις^{82, 83}. Πολλαπλές παρέσεις κρνιακών νεύρων μπορούν να παρατηρηθούν και σε συνοδό φυματιώδη μηνιγγίτιδα, καθώς αυτή προσβάλλει τις μήνιγγες της βάσης του κρανίου⁸⁴.

Πολλαπλή μονονευρίτιδα

Η σπάνια αυτή κατάσταση χαρακτηρίζεται από ασύμμετρα επώδυνη προσβολή δύο ή περισσότερων περιφερικών νεύρων, στα πλαίσια ισχαιμικής βλάβης. Πιο συχνά προσβάλλεται το κοινό περονιαίο και το κερκιδικό νεύρο, και ενίοτε η προσβολή μπορεί να αφορά τμήμα των πλεγμάτων⁸⁵. Στον νευροφυσιολογικό έλεγχο διαπιστώνεται ασύμμετρα προσβολή των κινητικών και αισθητικών ινών με αξονικά χαρακτηριστικά, ευρήματα που επιβεβαιώνονται από τη βιοψία νεύρου. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανευρίσκεται αυξημένη πρωτεΐνη και μονοκύτταρα.

Η πολλαπλή μονονευρίτιδα μπορεί να συμβεί στα αρχικά στάδια της λοίμωξης από HIV ή σε προχωρημένη ανοσοκαταστολή, με αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων <50/mL. Ο μηχανισμός της βλάβης στα αρχικά στάδια είναι αυτός της αγγειίτιδος⁸⁶. Η συνύπαρξη λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C, κατάσταση που συνοδεύεται από την παραγωγή κρυσταλλικών πιθανώς να συνεργεί στην εκδήλωσή της⁸⁷. Η κατάσταση αυτή έχει σχετικά ήπια πορεία, είναι αυτοπεριοριζόμενη και προκαλεί μικρό έλλειμα⁸⁸. Σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων, μπορεί να δοκιμαστούν ανοσοτροποποιητικές θεραπείες όπως η κορτιζόνη, οι ανοσοσφαιρίνες και ίσως η πλάσμαφαίρεση⁸⁹. Σε καταστάσεις προχωρημένης ανοσοκαταστολής η πορεία είναι πολύ πιο γρήγορη, η προσβολή των νεύρων είναι συρρέουσα και η πρόγνωση είναι γενικά κακή. Ο κύριος μηχανισμός στην περίπτωση αυτή είναι η αναζωπύρωση λοίμωξης από CMV. Η θεραπεία σε αυτήν την περίπτωση περιλαμβάνει φάρμακα ειδικά για τον CMV όπως η ganciclovir, foscarnet, valganciclovir και την έναρξη HAART⁹⁰.

Ταχέως εξελισσόμενη ιππουριδική συνδρομή

Η ιππουριδική συνδρομή, πολύ συχνότερη την εποχή προ της εισαγωγής της HAART, εκδηλώνεται τυπικά στα προχωρημένα στάδια της νόσου σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, με αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων συνήθως <50/μL⁹¹. Κλινικά χαρακτηρίζεται από έντονη οσφαιλγία η οποία ακολουθείται από ταχέως, εντός ημερών εξελισσόμενη χαλαρή παραπληγία και διαταραχές σφιγκτήρων⁹². Ενίοτε μπορεί να παρατηρηθούν εκτατικά πέλματα αν υπάρχει προσβολή και του μυελικού κώνου⁹³. Στην MRI οσφυϊκής μοίρας συχνά παρατηρείται πρόσληψη

της παραμαγνητικής ουσίας από τις οσφυϊκές ρίζες⁹⁴, μερικές φορές όμως η απεικόνιση μπορεί να είναι αρνητική. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος, συνήθως αρνητικός τις πρώτες μέρες, αναδεικνύει ελαττωμένα ΠΜΔ στα νεύρα των κάτω άκρων, διατήρηση των αισθητικών δυναμικών και σημεία μαζικής οξείας απονέυρωσης στους προσβεβλημένους μύς.

Η πιο συχνή αιτία της ταχέως εξελισσόμενης ιππουριδικής συνδρομής είναι η λοίμωξη από CMV. Ο CMV προκαλεί διάσπαση του αιματονευρικού φραγμού⁹⁵. Με τον τρόπο αυτό προσβάλλει τα κύτταρα των λεπτομνίγγων που περιβάλλουν το μυελικό κώνο και τις οσφιοειρές ρίζες, προκαλώντας φλεγμονή και νέκρωση αυτών⁹⁶. Στην ιστολογική εξέταση ανευρίσκονται χαρακτηριστικά ενδοθηλιακά και ενδονευριακά γιγαντοκύτταρα με βασεόφιλα πυρηνικά έγκλειστα⁹⁷. Στην οσφονωτιαία παρακέντηση ανευρίσκεται πλειοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, αύξηση της πρωτεΐνης και υπογλυκορραχία⁹⁸. Ο CMV μπορεί να ανιχνευθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR), η οποία έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα⁹⁹. Ο CMV μπορεί να προσβάλλει άλλα όργανα, συχνή είναι σε αυτές τις περιπτώσεις η αμφιβληστροειδίτιδα, με χαρακτηριστική εικόνα που είναι εύκολο να διαγνωσθεί.

Σε περιοχές που ενδημεί η φυματίωση, σε ασθενείς με HIV και μέτρια ή σοβαρή ανοσοκαταστολή που παρουσιάζονται με ιππουριδική συνδρομή η φυματιώδης μηνιγγίτιδα τίθεται στη διαφορική διάγνωση¹⁰⁰. Το μυκοβακτηρίδιο προκαλεί κοκκιωματώδη φλεγμονή των λεπτομνίγγων και παραγωγή εξιδρώματος. Οι οσφιοειρές ρίζες είναι πιο ευάλωτες λόγω της μεγάλης τους πορείας στο νωτιαίο σάκο εντός του σπονδυλικού σωλήνα¹⁰¹. Η ιππουριδική συνδρομή σε αυτήν την περίπτωση έχει υποξεία πορεία και ανάλογα ευρήματα στην οσφονωτιαία παρακέντηση όπως στη λοίμωξη από CMV. Σε πολύ ανοσοκατασταλμένους ασθενείς τα ευρήματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να είναι αρνητικά⁸⁴. Στη μαγνητική τομογραφία ανευρίσκεται διάχυτη ή οζώδης πρόσληψη της παραμαγνητικής ουσίας από τις οσφυϊκές ρίζες¹⁰². Η διάγνωση ενίοτε μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς κανένα από τα διαθέσιμα τεστ για τη φυματίωση δε διαθέτει επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα¹⁰³. Άλλες καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν ιππουριδική βλάβη είναι η σύφιλη¹⁰⁴, ο κρυπτόκοκκος¹⁰⁵, ο ιός του απλού έρπητα και της ανεμευλογιάς¹⁰⁶, το λέμφωμα¹⁰⁶, ακόμα και το σύνδρομο διάχυτης λεμφοκυτταρικής δίθησης⁶⁹. Ας μην ξεχνάμε επίσης ότι ασθενείς με HIV που λαμβάνουν HAART και διατηρούν καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορεί να εμφανίσουν ιππουριδική βλάβη εκφυλιστικής αιτιολογίας¹⁰⁷.

Σε κάθε περίπτωση, η θεραπευτική παρέμβαση έχει στόχο την πρόληψη της μόνιμης νευρολογικής αναπηρίας. Σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς αρχικά μπορεί να χορηγηθεί εμπειρική θεραπεία για ερπητοϊού και CMV (ακυκλοβίρη, ganciclovir ή foscarnet)

καθώς και αντιφυματική αγωγή σε χώρες που ενδημεί η φυματίωση. Η θεραπεία πρέπει να εξειδικευτεί ανάλογα με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Επίσης θα πρέπει να ξεκινήσει έγκαιρα η αντιρετροϊκή θεραπεία με στόχο την αύξηση του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων. Ασθενείς με δομική βλάβη, χωρίς στοιχεία λοίμωξης και καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε χειρουργική θεραπεία¹⁰⁷, αντίστοιχα με τους μη πάσχοντες από HIV. Η πρόγνωση της ιηγουριδικής συνδρομής σε ασθενείς με βαριά ανοσοκαταστολή, ιδίως σε αυτούς με λοίμωξη από CMV εξακολουθεί να είναι κακή¹⁰⁸.

Διαταραχές νευρομυϊκής σύναψης-βραδεία μυασθένεια

Η εμφάνιση διαταραχών της νευρομυϊκής σύναψης σε ασθενείς με HIV είναι σπάνια και λίγες αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Οι Nath και συν. περιέγραψαν ασθενή με HIV ο οποίος εμφάνισε στην αρχή της λοίμωξης κλινική και νευροφυσιολογική εικόνα συμβατή με μυασθένεια, με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης¹⁰⁹. Προϊούσας της λοίμωξης και με την ελάττωση του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων, τα συμπτώματά του βελτιώνονταν και ο τίτλος των αντισωμάτων ελαττωνόταν. Οι Wüllenweber και συν. περιέγραψαν ασθενή με HIV και μυασθένεια, ο οποίος βελτιώθηκε σημαντικά μετά από θυμεκτομή¹¹⁰. Οι Strong και Zochodne περιέγραψαν ασθενή με οροαρνητική μυασθένεια και HIV, που ανταποκρίθηκε στη χορήγηση ανοσοσφαιρινών και πρεδνιζόνης¹¹¹.

Η HAART που χορηγείται τα τελευταία έτη, με την αύξηση του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων προκάλεσε την ανάδυση αυτοάνοσων διαταραχών στα πλαίσια συνδρόμου αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, οι Knorr και Menkes περιέγραψαν ασθενή με HIV η οποία εμφάνισε μυασθένεια τρία χρόνια μετά την έναρξη της HAART¹¹². Στα πλαίσια αυτού του συνδρόμου, άλλοι ασθενείς με HIV εμφάνισαν μυασθένεια με θετικά αντισώματα έναντι της ειδικής των μυών κινάσης της τυροσίνης (MuSK). Αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε διάφορες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες^{113, 114}. Πρόσφατα, οι Heckmann και Marais ανασκόπησαν τα κλινικά χαρακτηριστικά 11 ασθενών με HIV που ανέπτυξαν μυασθένεια¹¹⁵. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά με διάφορες ανοσοκατασταλτικές αγωγές όπως οι ασθενείς με μυασθένεια χωρίς HIV, ανάλογα με τη βαρύτητα της μυασθένειας χωρίς να εμφανίσουν αύξηση του ιικού τους φορτίου. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η συχνότητα εμφάνισης της μυασθένειας πιθανώς να αυξηθεί με τις νέες αντιρετροϊκές θεραπείες. Επομένως, οι ασθενείς με HIV που αναφέρουν κόπωση ιδίως με ημερήσια διακύμανση, σκόπιμο είναι να ελέγχονται για την πιθανότητα μυασθένειας.

Πολυμυοσίτιδα του HIV

Η κατάσταση αυτή μπορεί να εκδηλωθεί στα διάφορα στάδια της λοίμωξης από HIV¹¹⁶, ενίοτε μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωσή της¹¹⁷. Χαρακτηρίζεται από κεντρομελική μυϊκή αδυναμία με υποξεία έναρξη, χωρίς εξάνθημα, χωρίς προσβολή των οφθαλμικών μυών ή των μυών του προσώπου¹¹⁸. Στην ηλεκτρομυογραφική εξέταση ανευρίσκεται μιοπαθητικό διάγραμμα με αυτόματη δραστηριότητα και μικρά πολυφασικά δυναμικά κινητικών μονάδων με πρώιμη επιστράτευση¹¹⁶. Η κινάση της κρεατίνης (CK) μπορεί να είναι αυξημένη ή φυσιολογική. Η ιστολογική εικόνα είναι παρόμοια με των ασθενών χωρίς HIV: νεκρωτικές μυϊκές ίνες, περιδεσμιδικές και ενδοδεσμιδικές διηθήσεις από CD8+ λεμφοκύτταρα, και έκφραση πρωτεϊνών του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας I στην επιφάνεια των μη νεκρωτικών μυϊκών ινών¹¹⁹. Η βέλτιστη θεραπεία για αυτήν την κατάσταση δεν είναι σαφής, καθώς μερικοί ασθενείς βελτιώνονται χωρίς αγωγή, μερικοί ανταποκρίνονται σε θεραπεία με κορτικοειδή ή ανοσοσφαιρίνες, ενώ άλλοι χρειάστηκε να λάβουν πιο ισχυρή ανοσοκαταστολή^{116, 120}.

Μυοπάθειες σχετιζόμενες με την αντιρετροϊκή αγωγή

Μερικά από τα αντιρετροϊκά φάρμακα προκαλούν τοξική μυοπάθεια, λόγω επίδρασης στα μιτοχόνδρια¹²¹. Η μυοπάθεια από zidovudine (AZT) μπορεί να εκδηλωθεί ως εμμένουσα μυϊκή αδυναμία ή ως δυσανεξία στην άσκηση. Εκδηλώνεται μετά από μακροχρόνια χορήγηση, όταν η συνολική αθροιστική δόση υπερβαίνει τα 200 gr^{122, 123}. Κλινικά παρατηρείται μικρή αύξηση της CK. Στη βιοψία μυός εμφανίζονται σκωροφαγώμενες κόκκινες ίνες¹²⁴. Η μυοπάθεια αναστρέφεται μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της AZT, με υποστροφή των ιστολογικών αλλοιώσεων¹²⁴. Τα αντιρετροϊκά didanosine, lamivudine, ritonavir και indinavir μπορεί να προκαλέσουν ραβδομυόλυση, με μυαλγίες, οίδημα και μεγάλη αύξηση της CK¹²⁵. Τα φάρμακα αυτά αλληλεπιδρούν επίσης με τις στατίνες, αυξάνοντας τα επίπεδα των τελευταίων¹²⁶ και αυξάνουν τον κίνδυνο ραβδομυόλυσης. Η stavudine, που πλέον χρησιμοποιείται στις αναπτυσσόμενες χώρες, προκαλεί το σχετιζόμενο με HIV σύνδρομο νευρομυϊκής εξασθένησης. Αυτό το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από προοδευτική μυϊκή αδυναμία με ναυτία, εμέτους, απώλεια βάρους, ηπατομεγαλία και γαλακτική οξέωση. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος αναδεικνύει στοιχεία αξονικής πολυνευροπάθειας και μυοπάθειας, και η βιοψία μυός σκωροφαγώμενες κόκκινες ίνες, ως επί μιτοχονδριοπάθειας¹²⁷. Οι ασθενείς ανακάμπτουν μετά τη διακοπή της stavudine αν και σε βαρείες καταστάσεις η πρόγνωση είναι πτωχή¹²⁸.

Συμπεράσματα

Η λοίμωξη από HIV μπορεί να προκαλέσει πληθώρα νευρομυϊκών διαταραχών. Μερικές από αυτές, όπως το σύνδρομο Guillain-Barré και η πολυμυοσίτιδα εκδηλώνονται στα αρχικά στάδια της λοίμωξης, και μπορεί να αποτελούν πρώιμο σημείο για τη διάγνωση του HIV. Άλλες, όπως η περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια εμφανίζονται σε μεταγενέστερα στάδια. Μερικά νευρομυϊκά σύνδρομα μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αντιρετροϊκής θεραπείας, είτε λόγω άμεσης τοξικότητας αυτής είτε λόγω αποκατάστασης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, σύνδρομα όπως η οξεία ιππουριδική συνδρομή από CMV, που στις ανεπτυγμένες χώρες παρατηρούνται σπάνια, κυρίως σε ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας ή δεν συμμορφώνονται στη θεραπευτική τους αγωγή, είναι πολύ συχνότερα στις υπό ανάπτυξη χώρες. Η εισαγωγή της HAART έχει αυξήσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με HIV, με αποτέλεσμα αυτοί να εμφανίζουν νοσήματα φθοράς όμοια με του γενικού πληθυσμού, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, γεγονός που περιπλέκει την κλινική εικόνα. Σε κάθε περίπτωση, ο νευρολόγος πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσει τις καταστάσεις αυτές και τις διαφορετικές αιτιολογίες τους, για τη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αγωγής των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, Curran JW. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-17):1-19.
2. Eggena MP, Barugahare B, Jones N, Okello M, Mutalya S, Kityo C, et al. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. *J Immunol* 2005;174(7):4407-14.
3. Morgello S, Estanislao L, Simpson D, et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV brain bank. *Arch Neurol* 2004;61: 546-551.
4. Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB, McArthur JC, Simpson D, Alexander T, et al; CHARTER Study Group. Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. *Arch Neurol.* 2010;67(5):552-8.
5. Keswani SC, Polley M, Pardo CA, Griffin JW, McArthur JC, Hoke A. Schwann cell chemokine receptors mediate HIV-1 gp120 toxicity to sensory neurons. *Ann Neurol* 2003; 54: 287-96.
6. Jones G, Zhu Y, Silva C, et al. Peripheral nerve-derived HIV-1 is predominantly CCR5-dependent and causes neuronal degeneration and neuroinflammation. *Virology* 2005; 334: 178-93.
7. Li M, Foli Y, Liu Z, Wang G, Hu Y, Lu Q, et al. High frequency of mitochondrial DNA mutations in HIV-infected treatment-experienced individuals. *HIV Med* 2017; 18:45-55.
8. Lehmann HC, Chen W, Borzan J, Mankowski JL, Hoke A. Mitochondrial dysfunction in distal axons contributes to human immunodeficiency virus sensory neuropathy. *Ann Neurol* 2011; 69: 100-10.
9. Canter JA, Haas DW, Kallianpur AR, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Murdock DG, Hulgand T. The mitochondrial pharmacogenomics of haplogroup T: MTND2*LHON4917G and antiretroviral therapy-associated peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics* 2008; 8, 71-77.
10. Kampira E, Johnstone K, van Oosterhout JJ, Dandara C. Mitochondrial DNA Subhaplogroups L0a2 and L2a Modify Susceptibility to Peripheral Neuropathy in Malawian Adults on Stavudine Containing Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63: 647-52.
11. Cherry CL, Affandi JS, Imran D, et al. Age and height predict neuropathy risk in patients with HIV prescribed stavudine. *Neurology* 2009; 73: 315-20.
12. Lichtenstein KA, Armon C, Baron A, et al. Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 148-57.
13. Banerjee S, McCutchan JA, Ances BM, et al. Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. *AIDS* 2011; 25: F1-6.
14. Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin* 2007; 25: 209-55.
15. Robinson-Papp J, Gelman BB, Grant I, et al. Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIV-infected cohort. *Muscle Nerve* 2012; 45: 471-6.
16. Schütz SG, Robinson-Papp J. HIV-related neuropathy: current perspectives. *HIV AIDS (Auckl).* 2013 Sep 11;5: 243-51.
17. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. *Arch Neurol* 1999; 56:84-89.
18. Parry GJ. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988; 23(suppl):S49-53.
19. Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J PeripherNerv Syst* 2001; 6:21-27.
20. Polydefkis M, Yiannoutsos CT, Cohen BA, Hol-

- lander H, Schifitto G, Clifford DB, et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2002;58(1):115-9.
21. Patel IG, Kamerman PR. Colocalization of pain and reduced intraepidermal nerve fiber density in individuals with HIV-associated sensory neuropathy. *Pain Rep.* 2019;4(6): e778.
 22. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009;39(1):106-15.
 23. Anziska Y, Helzner EP, Crystal H, Glesby MJ, Plankey M, Weber K, Golub E, Burian P. The relationship between race and HIV-distal sensory polyneuropathy in a large cohort of US women. *J Neurol Sci* 2012;315(1-2):129-32.
 24. Shlay J.C., Chaloner K., Max M.B., Flaws B., Reichelderfer P., Wentworth D. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA* 1998; 280:1590-1595.
 25. Hahn K, Arendt G, Braun JS, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-66.
 26. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74: 413-20.
 27. Harrison T, Miyahara S, Lee A, Evans S, Bastow B, Simpson D, Clifford DB. Experience and challenges presented by a multicenter crossover study of combination analgesic therapy for the treatment of painful HIV-associated polyneuropathies. *Pain Med* 2013, 14, 1039-47.
 28. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-9.
 29. Simpson DM., McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1508-14.
 30. Cepeda MS, Berlin JA, Gao CY, Wiegand F, Wada DR. Placebo response changes depending on the neuropathic pain syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2012;13 :575-95.
 31. Koeppe J, Lyda K, Johnson S, Armon C. Variables associated with decreasing pain among persons living with human immunodeficiency virus: a longitudinal follow-up study. *Clin J Pain* 2012; 28:32-38.
 32. Backonja MM, Irving G, Argoff C. Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 34-38.
 33. Szallasi A, Cruz F, Geppetti P. TRPV1: a therapeutic target for novel analgesic drugs? *Trends in Molecular Medicine* 2006;12(11): 545-54.
 34. Clifford DB, Simpson DM, Brown S, et al. A randomized, doubleblind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 126-33.
 35. Amaniti A, Sardeli C, Fyntanidou V, et al. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Interventions for HIV-Neuropathy Pain. A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(12):762.
 36. Hagberg L, Malmvall BE, Svennerholm L, Alestig K, Norkrans G. Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection, *Scand J Infect Dis* 1986;18:6, 591-2.
 37. Brannagan TH 3rd, Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2003; 208: 39-42.
 38. Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. *J Infect.* 2002;44(1):47-9.
 39. Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology* 1991;41(6):812-5.
 40. Chaunu MP, Ratinahirana H, Raphael M, et al. The spectrum of changes on 20 nerve biopsies in patients with HIV infection. *Muscle Nerve* 1989;12: 452-459.
 41. Hiraga A, Kuwabara S, Nakamura A, Yuki N, Hattori T, Matsunaga T. Fisher/Gullain-Barré overlap syndrome in advanced AIDS. *J Neurol Sci* 2007; 258(1-2):148-50.
 42. Wagner JC, Bromberg MB. HIV infection presenting with motor axonal variant of Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;9(2):303-5.
 43. Rosca EC, Rosca O, Simu M. Intravenous immunoglobulin treatment in a HIV-1 positive patient with Guillain-Barré syndrome. *Int Immunopharmacol* 2015;29(2):964-5.
 44. Sajan A, Zahid S, Stumph J, Griep D, Saba S, Ilyas N, McFarlane IM. A rare case of HIV-induced inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Am J Med Case Rep* 2019;7(1):5-8.
 45. Schleicher GK, Black A, Mochan A, Richards GA. Effect of human immunodeficiency virus on intensive care unit outcome of patients with Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:1848-50.

46. Bani-Sadr F, Neuville S, Crassard I, Guihot A, Molina JM. Acute Guillain-Barré syndrome during the chronic phase of HIV infection and dramatic improvement under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16(11):1562.
47. Teo EC, Azwra A, Jones RL, Gazzard BG, Nelson M. Guillain-Barré syndrome following immune reconstitution after antiretroviral therapy for primary HIV infection. *J HIV Ther* 2007;12: 62-63.
48. Moodley K, Bill PL, Patel VB. A comparative study of CIDP in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;4(2): e315.
49. Moulignier A, Authier FJ, Baudrimont M, et al. Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 438-45.
50. Kume K, Ikeda K, Kamada M, Touge T, Deguchi K, Masaki T. [Successful treatment of HIV-associated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy by early initiation of highly active anti-retroviral therapy]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;53(5):362-6.
51. Hoffman PM, Festoff BW, Giron CT, Hollenbeck JC, Garruto RM, Ruscetti FW. Isolation of LAV/HTLV-3 from a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1985;3 13:324-325.
52. Verma RK, Ziegler DK, Kepes JJ. HIV-related neuromuscular syndrome simulating motor neuron disease. *Neurology* 1990; 40:544-6.
53. Moulignier A, Moulounguet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology* 2001;57(6):995-1001.
54. Alfahad T, Nath A. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res* 2013;99(2):180-7.
55. Berger JR, Espinosa PS, Kissel J. Brachial amyotrophic diplegia in a patient with human immunodeficiency virus infection: Widening the spectrum of motor neuron diseases occurring with the human immunodeficiency virus. *Arch Neurol* 2005; 62:817-23.
56. Nalini A, Desai A, Mahato SK. Flail arm-like syndrome associated with HIV-1 infection. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12:127-30.
57. Δαλακούρα Χ., Ερημάκη Σ., Καλλιγιάννη-Σοφικήτη Μ., Μήτσιος Π., Μπαρμπουνάκης Ε. Αμιγής προσβολή των κινητικών ινών ως εκδήλωση λοίμωξης από HIV: ο ρόλος της έγκαιρης αντιμετώπισης με αντιρετροϊκή θεραπεία, *Νευρολογία* 2020;29:60-61.
58. Bogoch II, Wilson MR, Chad DA, Venna N. Acute lower motor neuron syndrome and spinal cord gray matter hyperintensities in HIV infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015 14;2(4): e113.
59. Li GH, Anderson C, Jaeger L, Do T, Major EO, Nath A. Cell-to-cell contact facilitates HIV transmission from lymphocytes to astrocytes via CXCR4. *AIDS* 2015; 29:755-766.
60. Gonzalez-Hernandez MJ, Cavalcoli JD, Sartor MA, et al. Regulation of the human endogenous retrovirus K (HML-2) transcriptome by the HIV-1 Tat protein. *J Virol* 2014; 88:8924-35.
61. Li W, Lee MH, Henderson L, Tyagi R, Bachani M, Steiner J, et al. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra153.
62. Bowen LN, Tyagi R, Li W, Alfahad T, Smith B, Wright M, Singer EJ, Nath A. HIV-associated motor neuron disease: HERV-K activation and response to antiretroviral therapy. *Neurology* 2016;87(17):1756-1762.
63. Moodley K, Bill PLA, Bhigjee AI, Patel VB. A comparative study of motor neuron disease in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *J Neurol Sci*. 2019; 397:96-102.
64. Calcagno A, Di Perri G, Bonora S. Treating HIV Infection in the Central Nervous System. *Drugs* 2017;77(2):145-57.
65. Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 683-97.
66. Kazi S, Cohen PR, Williams F, Schempp R, Reveille JD. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 1996; 10: 385-91.
67. Basu D, Williams FM, Ahn CW, Reveille JD. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006;55(3):466-72.
68. Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, Authier FJ, Moulignier A, Roulland-Dussoix D, Bélec L. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome An HIV neuropathy, not a lymphoma *Neurology* 1998, 50 (4) 1041-4.
69. Chahin N, Temesgen Z, Kurtin PJ, Spinner RJ, Dyck PJ. HIV lumbosacral radiculoplexus neuropathy mimicking lymphoma: diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS) restricted to nerve? *Muscle Nerve* 2010; 41: 276-82.
70. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(4):372-81.
71. Murr AH, Benecke JE Jr. Association of facial paralysis with HIV positivity. *Am J Otol* 1991;12(6):450-1.
72. Serrano P, Hernández N, Arroyo JA, de Llobet JM, Domingo P. Bilateral Bell palsy and acute HIV type 1 infection: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 15;44(6):e57-61.

73. Yeo JC, Trotter MI, Wilson F. Bilateral facial nerve palsy associated with HIV seroconversion illness. *Postgrad Med J* 2008;84(992):328-9.
74. Bélec L, Gherardi R, Georges AJ, Schüller E, Vuillecard E, Di Costanzo B, Martin PM. Peripheral facial paralysis and HIV infection: report of four African cases and review of the literature. *J Neurol* 1989;236(7):411-4.
75. Belec L, Georges AJ, Bouree P, Schuller E, Vuillecard E, Di Costanzo B, Martin PM. Peripheral facial nerve palsy related to HIV infection: relationship with the immunological status and the HIV staging in Central Africa. *Cent Afr J Med* 1991;37(3):88-93.
76. Berger JR, Flaster M, Schatz N, Droller D, Benedetto P, Poblete R, Post MJ. Cranial neuropathy heralding otherwise occult AIDS-related large cell lymphoma. *J Clin Neuroophthalmol* 1993;13(2):113-8.
77. Levy J, Kratz A, Lifshitz T. Burkitt's lymphoma presenting as oculomotor palsy in an hiv-positive patient. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(1):186-9.
78. Baartman BJ, Adamopoulou C. Isolated abducens palsy heralding occult human Immunodeficiency Virus-related lymphoma. *Neuroophthalmology* 2017; 42:31-34.
79. Chand V, Sweeney C, Agger WA. Mental neuropathy in patients with AIDS-associated malignant lymphoma. *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):521-2.
80. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Valero C, Echevarría S, Fariñas MC. Clinical spectrum of peripheral facial paralysis in HIV-infected patients according to HIV status. *Int J STD AIDS* 2013;24(1):39-41.
81. Wenzel GI, Götz F, Lenarz T, Stöver T. HIV-associated cerebral lymphocyte infiltration mimicking vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(12):1567-71.
82. van der Vliet HJ, van Oers MH, Schot LJ, Majoie CB, van der Meer JT. A space-occupying lesion of the skull base, masked by nasopharyngeal lymphatic tissue hypertrophy and causing cranial nerve dysfunction in an HIV-infected patient. *Ann Hematol* 2002;81(3):164-6.
83. Baig I, Webb A, Crowell EL, Supsupin EP, Adesina OO. Burkitt lymphoma masquerading as Tolosa-Hunt syndrome in an HIV-seropositive patient. *Eur J Ophthalmol.* 2020;(2):NP41-NP46.
84. Marais S, Pepper DJ, Marais BJ, Torok ME. HIV-associated tuberculous meningitis-diagnostic and therapeutic challenges. *Tuberculosis* 2010; 90: 367-74.
85. Mahadevan A, Gayathri N, Taly AB, Santosh V, Yasha TC, Shankar SK. Vasculitic neuropathy in HIV infection: a clinicopathological study. *Neurol India* 2001 Sep;49(3):277-83.
86. Bradley W, Verma A. Painful vasculitic neuropathy in HIV-1 infection: relief of pain with prednisone therapy. *Neurology* 1996; 47:1446-51.
87. Estanislao LB, Morgello S, Simpson DM. Peripheral neuropathies associated with HIV and hepatitis C co-infection: a review. *AIDS* 2005;19 Suppl 3: S135-9.
88. So Y, Olney R. The natural history of mononeuritis multiplex and simplex in HIV infection. *Neurology* 1991; 41(suppl 1):375.
89. Miller RG, Parry GJ, Pfaeffl W, Lang W, Lippert R, Kiprov D. The spectrum of peripheral neuropathy associated with ARC and AIDS. *Muscle Nerve* 1988; 11:857-863.
90. Palma P, Costa A, Duro R, Neves N, Abreu C, Sarmiento A. Mononeuritis multiplex: an uncommon neurological manifestation of cytomegalovirus reactivation in an HIV-infected patient. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):554.
91. Kim YS, Hollander H. Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;17(1):32-7.
92. Thongpooswan S, Chyn E, Alfishawy M, Restrepo E, Berman C, Ahmed K, Muralidharan S. Polyradiculopathy and Gastroparesis due to Cytomegalovirus Infection in AIDS: A Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep* 2015; 16:801-4.
93. Kunam VK, Velayudhan V, Chaudhry ZA, Bobinski M, Smoker WRK, Reede DL. Incomplete Cord Syndromes: Clinical and Imaging Review. *Radiographics.* 2018;38(4):1201-22.
94. Anders HJ, Goebel FD. Cytomegalovirus polyradiculopathy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998 27(2):345-52.
95. Zhang F, Tetali S, Wang XP, Kaplan MH, Cromme FV, Ginocchio CC. Detection of human cytomegalovirus pp67 late gene transcripts in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus type 1-infected patients by nucleic acid sequence-based amplification. *J Clin Microbiol.* 2000;38(5):1920-5.
96. Mahieux F, Gray F, Fenelon G, Gherardi R, Adams D, Guillard A, Poirier J. Acute myeloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestation of AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(2):270-4.
97. Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, Walker P, Kleefeld J, Crumacker CS 3rd. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1986;36(7):912-6.
98. Miller RF, Fox JD, Thomas P, Waite JC, Sharvell Y, Gazzard BG, et al. Acute lumbosacral polyradiculopathy due to cytomegalovirus in advanced HIV disease: CSF findings in 17 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5):456-60.

99. Gozlan J, el Amrani M, Baudrimont M, Costagliola D, Salord JM, Duvivier C, et al. A prospective evaluation of clinical criteria and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for the diagnosis of cytomegalovirus-related neurological diseases during AIDS. *AIDS* 1995;9(3):253-60.
100. Masjuan J, Corral I, Fern´andez-Ruiz LC. Mycobacterial acute lumbosacral polyradiculopathy as the initial manifestation of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15(2):175.
101. Moghtaderi A, AlaviNaini R. Tuberculous radiculomyelitis: review and presentation of five patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1186-90.
102. Hernandez-Albujar S, Arribas JR, Royo A, Gonzalez-Garcia JJ, Pena JM, Vazquez JJ. Tuberculous radiculomyelitis complicating tuberculous meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 915-21.
103. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *Br Med Bull* 2015;113(1):117-31.
104. Raji V, Dhanasegaran SE, Subramanian K, Sivaprakash S. Syphilitic myeloradiculopathy and pupillary light near disassociation: an overlap syndrome in a HIV positive individual. *Indian J Med Sci* 2006;60(10):421-2.
105. Dromer F, Moulignier A, Dupont B, Guého E, Baudrimont M, Improvisi L, et al. Myeloradiculitis due to *Cryptococcus curvatus* in AIDS. *AIDS*. 1995;9(4):395-6.
106. Léger JM, Hénin D, Bélec L, Mercier B, Cohen L, Bouche P et al. Lymphoma-induced polyradiculopathy in AIDS: two cases. *J Neurol*. 1992;239(3):132-4.
107. Panos G, Watson DC, Karydis I, Velissaris D, Andreou M, Karamouzos V, et al. Differential diagnosis and treatment of acute cauda equina syndrome in the human immunodeficiency virus positive patient: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2016; 10:165.
108. Gawde AK, Emmady PD. HIV-1 Associated Progressive Polyradiculopathy. 2020 Aug 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
109. Nath A, Kerman RS, Novak IS, Wolinsky JS: Immune studies in human immunodeficiency virus infection with myasthenia gravis: a case report. *Neurology* 1990; 40:581-583.
110. Wüllenweber M, Schneider U, Hagenah R. Myasthenia gravis bei AIDS und Neurolyues [Myasthenia gravis in AIDS and neurosyphilis]. *Nervenarzt*. 1993;64(4):273-7.
111. Strong J, Zochodne DW. Seronegative myasthenia gravis and human immunodeficiency virus infection: response to intravenous gamma globulin and prednisone. *Can J Neurol Sci* 1998;25(3):254-6.
112. Knopf L, Menkes DL. Comorbid HIV and myasthenia gravis: case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010 Dec;12(2):80-4.
113. Ragunathan K, Pathak B, Dahal K. MuSK myasthenia gravis as a manifestation of immune restoration disease in an HIV-positive patient. *J Neurol* 2015;262(3):777-8.
114. Sherpa M, Metai RK, Kumar V, Hirachan T, Ahmed KU, Atkinson SJ. Comorbid Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Muscle-Specific Kinase (MuSK) Myasthenia Gravis: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2017; 18:427-30.
115. Heckmann JM, Marais S. Management Issues in Myasthenia Gravis Patients Living With HIV: A Case Series and Literature Review. *Front Neurol* 2020; 11:775.
116. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, Dimachkie MM, Reveille JD. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003;49: 172-8.
117. Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravell M, Sever JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA* 1986; 256:2381-3.
118. Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in HIV-infected patients. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20:232-7.
119. Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991;29(5):474-81.
120. Heckmann JM, Pillay K, Hearn AP, Kenyon C. Polymyositis in African HIV-infected subjects. *NeuromusculDisord* 2010;20(11):735-9.
121. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991; 337:508-510.
122. Gertner E, Thurn JR, Williams DN, Simpson M, Balfour HH Jr, Rhame F, Henry K. Zidovudine-associated myopathy. *Am J Med*. 1989;86(6 Pt 2):814-8.
123. Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, Geny C, Degoul F, Marsac C, et al. Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol*. 1991;29(6):606-14.
124. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990;322(16):1098-105.

125. Benveniste O, Longuet P, Duval X, Le Moing V, Leport C, Vilde JL. Two episodes of acute renal failure, rhabdomyolysis, and severe hepatitis in an AIDS patient successively treated with ritonavir and indinavir. *Clin Infect Dis* 1999;28: 1180-1.
126. Chuck SK, Penzak SR. Risk- benefit of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of HIV protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1:5-17.
127. HIV Neuromuscular Syndrome Study Group. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS* 2004;18: 1403-1412.
128. Vorasayan P, Phanthumchinda K. Lactic acidosis associated with severe neuromuscular weakness and stavudine therapy. *J Med Assoc Thai* 2011;94(4):501-4.

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2020-2021

- ❖ **10-13 Δεκεμβρίου 2020: 7^ο Πανελλήνιο Διαδικτυακό Συνέδριο Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας**
- ❖ **10th - 12th February 2021: International Stroke Conference**, Denver, Colorado
- ❖ **18th - 21st March 2021: The 14th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**, London, United Kingdom
- ❖ **17th - 22rd April 2021: The 73rd American Academy of Neurology**, San Francisco, United States
- ❖ **10th - 14th May 2021: ESOC 2021**, Helsinki, Finland
- ❖ **14-16 Μαΐου 2021: 1821-2021: 200 χρόνια Ελληνικός κόσμος και Νευροεπιστήμες**, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
- ❖ **2 Ιουνίου 2021: Προσυνεδριακή Ημερίδα της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Νευρολογίας**, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
- ❖ **3-6 Ιουνίου 2020: 32^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας**, Θεσσαλονίκη
- ❖ **19th - 21st June 2021: 7th Congress of the European Academy of Neurology**, Vienna, Austria
- ❖ **3rd - 7th October 2021: XXV World Congress of Neurology (WCN 2021)**, Rome, Italy
- ❖ **13th - 15th October 2021: Ectrims 2021**, Austria, Vienna