

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

#### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Ν. Γρηγοριάδης  
Αντιπρόεδρος: Θ. Αβραμίδης  
Κ. Βουμβουράκης  
Γ. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας  
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ  
Μέλη: Σ. Γιαννόπουλος  
Κ. Κουμάκης  
Κ. Κυήνιτρεάς  
Ν. Τριανταφύλλου

#### ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

#### ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

#### ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΘΕΜΑΤΙΚΟΥ ΤΕΥΧΟΥΣ

Λ. Στεφανής  
Σ. Κονιτσιώτης  
Σ. Μπισσατζοπούλου

#### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

#### ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

#### ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

#### ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

#### ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

#### ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

#### ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:  
7159ISSN 1106 - 3106

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

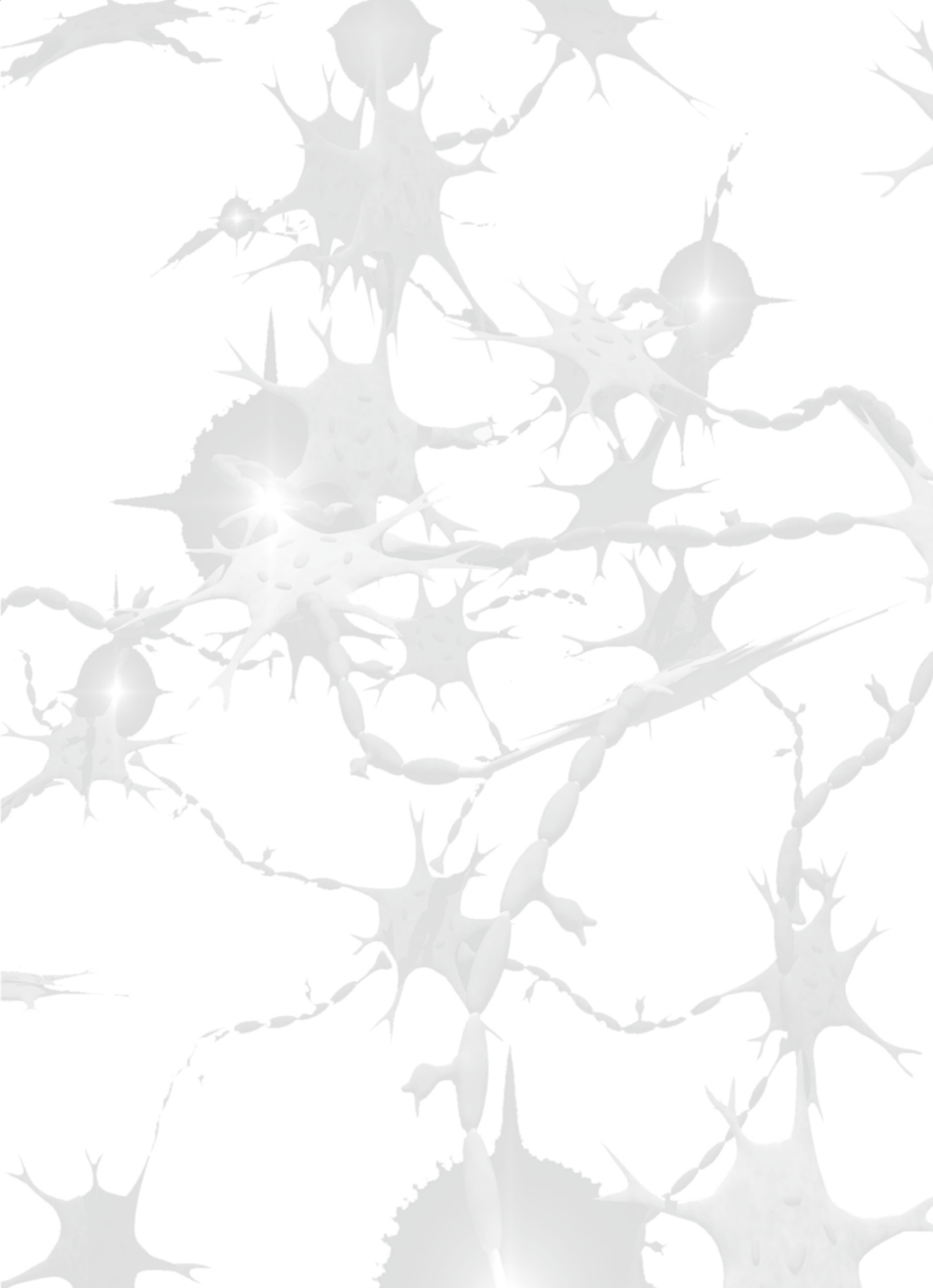
Τόμος 30, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2021

## Περιεχόμενα

### ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
*Σεβαστή Μπισσαντζοπούλου, Ζωή Κατσαρού, Ιωάννης Δαγκλής* 6
- ▲ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ  
ΝΟΣΗΜΑΤΑ  
*Αθηνά Μαρία Σμιτσή, Λεωνίδας Στεφανής* 20
- ▲ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ  
*Ευαγγελία Γκίτζα, Χρυσάνθη Βαδικόλια* 29
- ▲ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ  
*Γ. Α. Τάγαρης, Ι. Περδίας* 38
- ▲ ΟΙ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ  
*Χάρης Αλεξόπουλος, Κλεάνθη Σπανάκη* 44
- ▲ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:  
ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ  
ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ  
*Αλέξανδρος Γιαννάκης, Βασιλική Κωσταδήμα, Παντελής Στάθης,  
Σπυρίδων Κονιτσιώτης* 53

### 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. Tsvigoulis

#### SPECIAL ISSUE EDITORS

L. Stefanis  
S. Konitsiotis  
S. Bostantjopoulou

#### 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

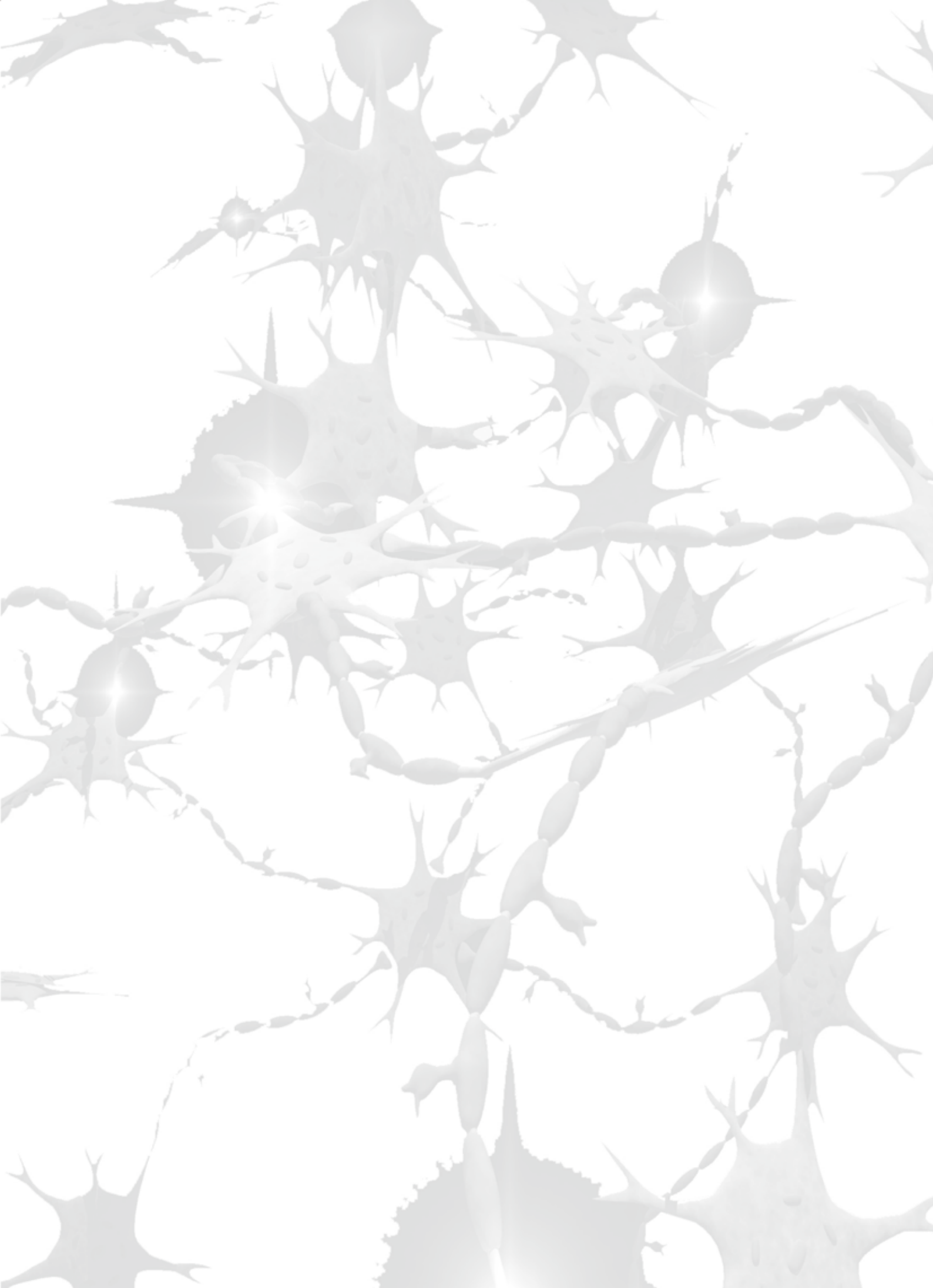
Volume 30:2 March - April 2021

## Contents

### ARTICLES

- ▲ MOVEMENT DISORDERS IN METABOLIC DISORDERS  
*Sevasti Bostantjopoulou, Zoe Katsarou, Ioannis Dagklis* 6
- ▲ MOVEMENT DISORDERS IN ENDOCRINOLOGICAL CONDITIONS  
*Athina Maria Simitsi, Leonidas Stefanis* 20
- ▲ MOVEMENT DISORDERS IN HEMATOLOGIC DISEASES  
*Evangelia Giza, Chrysanthi Vadikolia* 29
- ▲ MOVEMENT DISORDERS IN INFECTIOUS DISEASES  
*G. A. Tagaris, J. Perdios* 38
- ▲ AUTOIMMUNE MOVEMENT DISORDERS  
*Haris Alexopoulos, Cleanthe Spanaki* 44
- ▲ MOVEMENT DISORDERS IN SYSTEMIC DISEASES:  
CLASSIC PARANEOPLASTIC SYNDROMES AND CELIAC DISEASE  
*Alexandros Giannakis, Vasiliki Kostadima, Pantelis Stathis, Spiridon Konitsiotis* 53

### 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»

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Σεβαστή Μποσταντζοπούλου, Ζωή Κατσαρού, Ιωάννης Δαγκλής

Γ<sup>η</sup> Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

### Περίληψη

Οι μεταβολικές διαταραχές καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων και έχουν σαν υπόβαθρο επίκτητες και κληρονομικές δυσλειτουργίες οργάνων, ανεπάρκειες ενζυμικών μηχανισμών, ελλείψεις τροφικών παραγόντων κ.λ.π. Συχνά οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν λειτουργικά και δομικά τον εγκέφαλο, οπότε μαζί με την υπόλοιπη συμπτωματολογία των μεταβολικών συνδρόμων εμφανίζονται πλήθος νευρολογικών εκδηλώσεων που συχνά υπάγονται στην κατηγορία των κινητικών διαταραχών. Συνήθης είναι η εμφάνιση τρόμου, μυόκλονου, παρκινσονισμού, χορείας κ.ά., που μπορεί να υποχωρήσουν με τη βελτίωση της μεταβολικής δυσλειτουργίας (π.χ. κινητικές διαταραχές σε ηπατική ή ουραιμική εγκεφαλοπάθεια) ή άλλοτε παραμένουν και εξελίσσονται (π.χ. επίκτητη ηπατοεγκεφαλική εκφύλιση). Στο άρθρο αυτό θα περιγράψουμε τις διαταραχές κινητικότητας που εμφανίζονται σε μεταβολικές διαταραχές, όπως ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχή ηλεκτρολυτών και διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού, μαγγανίου και σιδήρου, προσφέροντας στους νευρολόγους μία σύντομη ενημέρωση που αφορά σε αυτό το συχνό πρόβλημα.

**Λέξεις ευρητηρίου:** μεταβολικές διαταραχές, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κινητικές διαταραχές, παρκινσονισμός

## MOVEMENT DISORDERS IN METABOLIC DISORDERS

Sevasti Bostantjopoulou, Zoe Katsarou, Ioannis Dagklis

3<sup>rd</sup> University Dept. of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

### Abstract

Systemic metabolic disorders are frequently accompanied by movement disorders. Tremor, asterixis, parkinsonism, dystonia e.t.c. may be an important component of the clinical spectrum of these disorders, which sometimes is subtle and transient and other times predominant and debilitating, needing emergency treatment. Frequently a neurological consultation may contribute significantly to the evaluation and treatment of patients with metabolic disorders and motor symptoms. The scope of this article is to highlight the importance of movement disorders in the clinical course of metabolic disorders, such as hepatic and renal insufficiency, electrolyte imbalance and metal metabolism defects, providing the neurologist with a quick update to this significant everyday problem.

**Key words:** metabolic disorders, hepatic failure, renal failure, movement disorders, parkinsonism

Διαταραχές κινητικότητας συχνά αναδύονται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ σύνθετων παθοφυσιολογικών μηχανισμών μεταξύ του Νευρικού Συστήματος (ΝΣ) και των διαφόρων οργάνων. Οι διαταραχές κινητικότητας μπορεί να είναι το αρχικό σύμπτωμα μιας μεταβολικής διαταραχής ή να εμφανισθούν στην πορεία της νόσου. Πολλές μεταβολικές παθήσεις εμφανίζουν νευρολογική σημειολογία και οι διαταραχές κινητικό-

τητας (τρόμος, μυόκλονος, χορεία κ.λπ.) μπορεί να αποτελέσουν το κλειδί για την διάγνωση. Στο άρθρο αυτό θα περιγράψουμε τις διαταραχές κινητικότητας που εμφανίζονται σε μεταβολικές διαταραχές, όπως ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχή ηλεκτρολυτών και διαταραχή μεταβολισμού των μετάλλων.

## ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Ο εγκέφαλος εξαρτάται απόλυτα από το ήπαρ για: α) τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης, β) τον ενδιάμεσο μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών, βιταμινών, ιχνοστοιχείων κ.ά. απαραίτητων για τη φυσιολογική του λειτουργία και γ) την απομάκρυνση τοξικών παραγώγων του μεταβολισμού [1]. Ένα πλήθος νοσημάτων κληρονομικής και επίκτητης αιτιολογίας μπορεί να επηρεάσει πρωτοπαθώς το ήπαρ και τον εγκέφαλο ταυτόχρονα (π.χ. αλκοολισμός, ν.Niemmann-Pick τύπου C κ.λ.π.) ή δευτεροπαθώς λόγω πρόκλησης βαρίας ηπατικής ανεπάρκειας και/ή λόγω πυλίας υπέρτασης με ενεργοποίηση πυλαιο-συστηματικών αναστομώνσεων, που συνεπάγεται, σε υψηλό ποσοστό, σοβαρή διαταραχή σε επίπεδο ΚΝΣ [2, 3]. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά μόνο σε κινητικές διαταραχές, που εμφανίζονται σε ασθενείς με δευτεροπαθή προσβολή του εγκεφάλου λόγω επίκτητης ηπατικής βλάβης.

### Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (HE)

Πρόκειται για επιπλοκή της οξείας (κεραυνοβόλου) και της χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας. Χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενη διαταραχή της προσωπικότητας, των γνωστικών λειτουργιών, της συνείδησης και της κινητικής λειτουργίας. Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι HE, που διαχωρίζονται ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο. Ο τύπος Α εμφανίζεται στην κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, ο τύπος Β στις περιπτώσεις πυλαιο-συστηματικής αναστομωτικής κυκλοφορίας, χωρίς εμφανή ηπατική δυσλειτουργία και ο τύπος Γ σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και πυλαιο-συστηματική αναστομωτική κυκλοφορία. Ορισμένοι αναγνωρίζουν και ένα τύπο Δ, για τις περιπτώσεις που σε χρόνια HE εμφανίζεται οξεία έξαρση. Ο πιο συχνός και χαρακτηριστικός τύπος HE είναι ο τύπος Γ [4]. Με βάση ένα διεθνές σύστημα ταξινόμησης η HE διαιρείται σε τέσσερα κύρια στάδια (I-IV), που διαφοροποιούνται ανάλογα με μια κλιμακούμενη επιδείνωση της διαταραχής των γνωστικών λειτουργιών και της συνείδησης, με κορύφωση το ηπατικό κώμα. Προτείνεται και ένα πέμπτο, πρόδρομο, στάδιο της υποκλινικής ή ελάσσονος HE, που γίνεται αντιληπτό μόνο με ειδικές ψυχομετρικές δοκιμασίες [5-7]. Εκτός από τις γνωστικές και συνειδησιακές διαταραχές, στην κλινική εικόνα, συνυπάρχουν πολλαπλές κινητικές διαταραχές όπως, αστηριξία (asterixis), παρκινσονισμός, τρόμος θέσης, μυόκλονος, δυσαρθρία, αταξία και σπάνια χορεία, βαλλισμός, στοματο-προσωπική δυσκινησία. Οι κινητικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν σε όλα τα στάδια της HE, ακόμη και χωρίς να υπάρχει εμφανής διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών [2-4].

**Αστηριξία:** Είναι η πιο χαρακτηριστική κινητική διαταραχή της HE, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και σε άλλες μεταβολικές εγκεφαλοπάθειες ή να σχετίζεται

με φάρμακα (π.χ. υδαντοΐνη, βαλπροϊκό, λίθιο κ.λπ.) [2]. Περιγραφή της αστηριξίας γίνεται στην ουραιμική εγκεφαλοπάθεια. Στην HE η εμφάνιση αστηριξίας αναμένεται στο ελαφρό ως μέσο στάδιο, αλλά όχι στο τελευταίο. Αν σε έναν ασθενή τρίτου σταδίου εξαφανισθεί η αστηριξία, που προϋπήρχε μέχρι εκείνη τη στιγμή, αυτό αποτελεί σοβαρή ένδειξη επιδείνωσης και κινδύνου μετάπτωσης σε ηπατικό κώμα [8].

Η αστηριξία στην HE μπορεί να περιορίζεται μόνο στα δάκτυλα, έχει μικρό εύρος και συχνότητα 5-12Hz (mini asterixis). Κλινικά μοιάζει με τρόμο και η διαφοροποίηση της μπορεί, στις περισσότερες περιπτώσεις, να γίνει μόνο νευροφυσιολογικά [2].

**Παρκινσονισμός:** Η υποκινησία και η ασυνέργεια των κινήσεων στη HE είναι σύνθετες φαινόμενα, όμως αυτό εντάσσεται μέσα στο σύνολο των συμπτωμάτων της πάθησης και είναι δύσκολο να διαχωριστεί από το γενικό πλαίσιο. Παρκινσονισμός αναφέρεται στο 4-21% των ασθενών με κίρρωση ήπατος [5, 9, 10]. Στις διάφορες μελέτες όμως συμπεριλαμβάνονται περιστατικά ασθενών με κίρρωση του ήπατος και παρκινσονισμό, που είτε συνυπάρχει με επεισόδια τυπικής HE ή χωρίς. Αναφέρονται περιπτώσεις που ο παρκινσονισμός υποχωρεί με τη θεραπεία της HE μαζί με τα υπόλοιπα συμπτώματα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας και άλλες που παραμένει και εξελίσσεται. Οι ασθενείς αυτοί ανήκουν στην κατηγορία της επίκτητης ηπατο-εγκεφαλικής εκφύλισης [10].

**Σπάνιες κινητικές διαταραχές:** Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μεμονωμένες περιπτώσεις με γενικευμένη χορεία ή βαλλισμό, στοματο-προσωπική δυσκινησία μαζί με τρόμο θέσης στα άνω άκρα, κορμική δυστονία με εκδήλωση συνδρόμου Πίζας κ.ά., που υποχώρησαν με θεραπευτική αντιμετώπιση της HE [11-13]. Η παθοφυσιολογία της HE είναι πολύπλοκη και σε αρκετά σημεία αδιευκρίνιστη [5, 6]. Στον εγκέφαλο παρατηρούνται βλάβες στην αστρογλοία (αστροκύτταρα Alzheimer τύπου II), τη μικρογλοία και τους νευρώνες. Οι βλάβες αυτές αποδίδονται στη συγκέντρωση τοξικών ουσιών (αμμωνία, μαγγάνιο), σε φλεγμονή με αύξηση προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNFα, IL-1β, IL-6), σε μεταβολικές και τροφικές διαταραχές, καθώς και σε ενεργοποίηση της GABA-εργικής νευρομεταβίβασης λόγω έκλυσης νευροστεροειδών (αλληλοπρεγνανολόνη) [6].

Η διάγνωση της HE είναι κλινική. Τα εργαστηριακά ευρήματα που έχουν μεγάλη σημασία είναι η αύξηση των επιπέδων της αμμωνίας στο αίμα, που είναι χαρακτηριστικό εύρημα. Η αυξημένη αμμωνία δεν συμβαδίζει με την βαρύτητα της HE και συνήθως δεν χρησιμεύει ως προγνωστικό στοιχείο. Τα φυσιολογικά επίπεδα αμμωνίας μας απομακρύνουν από τη διάγνωση HE [4, 7].

Στο HEΓ παρατηρείται επιβράδυνση των ρυθμών ιδιαίτερα στις πρόσθιες περιοχές και είναι πιθανό να εμφανισθούν τα χαρακτηριστικά τριφασικά συμπλέγματα της HE. Τα ευρήματα του HEΓ δεν είναι ειδικά

για την HE και δεν χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, αλλά είναι χρήσιμα για παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου [3].

Στην MRI εγκεφάλου περιγράφονται ευρήματα που αντιστοιχούν σε εγκεφαλικό οίδημα με αυξημένο σήμα στην T2 ακολουθία στο φλοιό και τις υποφλοιώδεις δομές. Κάποιες φορές ειδικά σε χρονίζουσες καταστάσεις αναφέρεται αυξημένο σήμα στα βασικά γάγγλια στην T1 ακολουθία. Τα ευρήματα υποχωρούν με τη θεραπεία της HE. Δεν αποτελούν διαγνωστικό κριτήριο [5, 10].

Η θεραπεία της HE αρχίζει με τον προσδιορισμό και διόρθωση του εκλυτικού παράγοντα (λοίμωξη, αιμορραγία πεπτικού, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διατροφικές παρεκτροπές, φάρμακα π.χ. διουρητικά, βενζοδιαζεπίνες, οπιούχα κ.λπ.). Παράλληλα γίνεται προσπάθεια μείωσης της απορρόφησης της αμμωνίας από το έντερο με τη χρήση λακτουλόζης, ριφαξιμίνης, ορνιθίνης-ασπαραγινικού, προβιοτικών. Η πλήρης θεραπευτική αντιμετώπιση γίνεται μόνο με τη μεταμόσχευση ήπατος [5, 7].

### Επίκτητη ηπατοεγκεφαλική εκφύλιση (EHE)

Η EHE είναι ένα ετερογενές νευρολογικό σύνδρομο με προοδευτική εξέλιξη, που περιλαμβάνει ποικίλες κινητικές και γνωστικές διαταραχές και εμφανίζεται σε έδαφος ηπατικής κίρρωσης ή πυλαιο-συστηματικής αναστομωτικής κυκλοφορίας [2, 3, 14-17]. Σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση του συνδρόμου είναι η σοβαρού βαθμού πυλαιο-συστηματική αναστομωτική κυκλοφορία, καθόσον μέσω αυτής προκαλείται άμεση διαρροή τοξικών παραγόντων του μεταβολισμού στη συστηματική κυκλοφορία. Για το λόγο αυτό EHE μπορεί να εμφανιστεί και σε ασθενείς που έχουν μεν φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλλά παρουσιάζουν πυλαιο-συστηματική αναστομωτική κυκλοφορία εξω-ηπατικής αιτιολογίας [3, 15, 16]. Η συχνότητα EHE ανέρχεται στο 1-2% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο [15, 16]. Επειδή δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια και η ετερογένεια της EHE είναι μεγάλη είναι πιθανό πολλά περιστατικά να παραμένουν αδιάγνωστα.

Ανάλογα με την κλινική εικόνα διακρίνουμε τις εξής μορφές EHE: 1) με κινητικές διαταραχές, 2) με γνωστικές και ψυχικές εκδηλώσεις, 3) με ηπατική μυελοπάθεια. Οι τρεις μορφές μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται και στον ίδιο ασθενή και χαρακτηριστικά της μιας εμφανίζονται μαζί με τα κύρια συμπτώματα της άλλης [3, 15, 16].

Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στις περιπτώσεις με κύρια εκδήλωση τις κινητικές διαταραχές.

EHE με κινητικές διαταραχές: Αποτελεί την πληθυσιακή ομάδα (60%) των ασθενών με EHE [15]. Κλινικά μοιάζει με τη νόσο του Wilson και σε παλαιότερες κλινικές αναφορές υπάρχει ο όρος επίκτητη ηπα-

τοφακοειδής εκφύλιση μη Wilson [9]. Διαφοροποιείται από τη νόσο του Wilson από το γεγονός ότι στην EHE δεν παρατηρείται μείωση της σερούληπλάσμινς στον ορό, απουσιάζει ο δακτύλιος Kayser-Fleischer και η απέκκριση του χαλκού στα ούρα είναι φυσιολογική [3]. Οι ασθενείς με EHE μπορεί να εμφανίσουν παρκινσονισμό, τρόμο θέσης, μυόκλινο, χορεία, αταξία, δυστονία κ.ά., μεμονωμένα ή σε συνδυασμούς. Τα συμπτώματα ενδέχεται να εμφανιστούν στη διάρκεια επεισοδίου HE, αλλά δεν υποχωρούν με τη θεραπεία και συνεχίζουν να επιδεινώνονται μέσα στο χρόνο ή εκδηλώνονται ανεξάρτητα από την HE [2]. Η συχνότερη κινητική διαταραχή είναι ο παρκινσονισμός (10-25%) [15]. Τα συμπτώματα του παρκινσονισμού σε έδαφος EHE είναι: αμφοτερόπλευρη συμμετρική βραδυκινήσια, δυσκαμψία και διαταραχή βάδισης. Η δυσκολία στη βάρδια ενδέχεται να είναι από τα πρώιμα συμπτώματα. Ο τρόμος ηρεμίας είναι σπάνιος και επικρατεί ο τρόμος θέσης και ενέργειας. Διαχωρίζεται έτσι από τη νόσο του Parkinson, η οποία έχει ασύμμετρα έναρξη, ο τρόμος ηρεμίας είναι συχνός και η διαταραχή βάδισης εμφανίζεται όψιμα. Πολύ σπάνια αναφέρονται μεμονωμένα περιστατικά με τρόπο ηρεμίας και ασύμμετρα έναρξη [18]. Η κλινική εικόνα μπορεί να γίνει σύνθετη, με εμφάνιση στο ίδιο άτομο, άλλων κινητικών διαταραχών όπως χορεία, στοματοπροσωπική δυσκινήσια, δυστονία και αταξία [2, 3]. Υπάρχει μικρό ποσοστό ασθενών που κλινικά παρουσιάζουν εικόνα παρεγκεφαλιδικής αταξίας χωρίς παρκινσονικά ή χορειο-δυστονικά συμπτώματα [19]. Αρκετοί ασθενείς με EHE παρουσιάζουν σοβαρές γνωστικές και συμπεριφορικές διαταραχές [20].

Το χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα της EHE στην MRI είναι η εμφάνιση αυξημένου σήματος στην T1 ακολουθία στην ωχρά σφαίρα άμφω. Το αυξημένο αυτό σήμα μπορεί να επεκτείνεται σε όλο το φακοειδή πυρήνα, τη μέλαινα ουσία και τον οδοντωτό πυρήνα της παρεγκεφαλίδας. Η παρουσία του οφείλεται σε συσσώρευση μαγγανίου [2, 3]. Αναφέρονται και σπάνιες περιπτώσεις με EHE χωρίς απεικονιστικά ευρήματα [21]. Μια ιδιαίτερη απεικονιστική εμφάνιση στην MRI, αναφέρεται στις περιπτώσεις με αμιγή αταξία, όπου περιγράφεται παρεγκεφαλιδική ατροφία και αυξημένο σήμα στα μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη στην T2 ακολουθία [19].

Σε αρκετούς ασθενείς με EHE και παρκινσονισμό παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα στο DaTSCAN, γεγονός που δείχνει ύπαρξη προσυναπτικού ελλείμματος ντοπαμίνης, ενώ σε άλλους τα ευρήματα ήταν φυσιολογικά [9, 22]. Το ίδιο συνέβη και με το I123 IBZM SPECT. Η επικρατέστερη θεωρία για την παθογένεια της EHE στηρίζεται στην τοξικότητα του μαγγανίου καθόσον αυξημένα επίπεδα μαγγανίου παρατηρούνται στο 38% των ασθενών με EHE και σε νεκροτομικά ευρήματα έχει παρατηρηθεί συγκέντρωση μαγγανίου στα βασικά γάγγλια ασθενών με EHE [10, 20].

Εκτός από την EHE συσσώρευση μαγγανίου πα-



ρατηρείται σε δηλητηριάσεις λόγω επαγγελματικής ή διατροφικής έκθεσης σε μαγγάνιο και σε σπάνια κληρονομικά σύνδρομα διαταραχής του μεταβολισμού του μαγγανίου [23].

Η θεραπεία του παρκινσονισμού στη ΕΗΕ δεν είναι απλή διότι θα πρέπει να λάβουμε υπόψη την ηπατική ανεπάρκεια και τις επιπτώσεις της στο μεταβολισμό πολλών φαρμάκων, καθώς επίσης το παθολογοανατομικό υπόστρωμα και τα άλλα συνοδά συμπτώματα της ΕΗΕ, κυρίως στον τομέα της ψυχικής και γνωστικής σφαίρας. Προτείνεται η χρήση της λεβοντόπα σε όλους τους ασθενείς και η αύξηση της δόσης σταδιακά ανάλογα με την ανοχή και το αποτέλεσμα. Έχει παρατηρηθεί ότι η δράση του φαρμάκου σε ασθενείς με ΕΗΕ πολλές φορές δεν είναι ικανοποιητική. Πρέπει να γνωρίζουμε ότι στις περιπτώσεις που η βλάβη στα βασικά γάγγλια είναι καταστροφική η θεραπεία δεν μπορεί να έχει αποτέλεσμα. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν, αλλά η αποτελεσματικότητά τους θεωρείται ότι είναι μικρή, ιδιαίτερα υπό το πρίσμα της ύπαρξης διαταραχής των D2 υποδοχέων στα βασικά γάγγλια. Η χρήση αντιχολινεργικών δεν είναι επιθυμητή λόγω του κινδύνου επιδείνωσης των γνωστικών λειτουργιών. Η χορήγηση κηλικών παραγόντων για την απομάκρυνση του μαγγανίου δεν έδωσε θεραπευτικό όφελος [2, 3, 10, 23, 24].

Πάντοτε αντιμετωπίζοντας ένα περιστατικό με ΕΗΕ θα πρέπει να έχουμε υπόψη τον κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίων ΗΕ καθώς και περαιτέρω επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Είναι απαραίτητη η συνεργασία με γαστρεντερολόγο για την από κοινού αντιμετώπιση όλων των παραμέτρων της ηπατοπάθειας.

Τέλος η μεταμόσχευση ήπατος έχει δώσει σε αρκετούς ασθενείς τη δυνατότητα να βελτιωθούν τόσο κλινικά όσο και απεικονιστικά και θεωρείται η καλύτερη λύση για την αντιμετώπιση της ΕΗΕ [25].

### **Κινητικές διαταραχές σε μεταμόσχευση ήπατος**

Η μεταμόσχευση ήπατος δίνει τη δυνατότητα στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια να επανέλθουν σε μια καλή λειτουργική κατάσταση. Στην πορεία της εξέλιξης του μεταμοσχευμένου ασθενή όμως, μπορεί να ανακύψουν νευρολογικές επιπλοκές, που είτε σχετίζονται με άμεσες μετεγχειρητικές επιπτώσεις ή με τα φάρμακα που χορηγούνται για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος ή με την επανεμφάνιση ηπατικής ανεπάρκειας σε περίπτωση δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Η συχνότερη κινητική διαταραχή είναι ο τρόμος (26.5%) με χαρακτήρες ενισχυμένου φυσιολογικού τρόμου και ο μυόκλονος (3.1%) [26]. Ο τρόμος οφείλεται κυρίως στη δράση των φαρμάκων (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη) και έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις, που προϋπήρχε τρόμος πριν τη μεταμόσχευση και επιδεινώθηκε μετά. Ο μυόκλονος σχετίζεται με εγκεφαλοπάθεια που μπορεί να προκληθεί από

τοξική δράση φαρμάκου ή στα πλαίσια εγκεφαλικού οιδήματος και λευκοεγκεφαλοπάθειας. Σπάνια αναφέρονται περιστατικά με εμφάνιση παρκινσονισμού μετά τη μεταμόσχευση ήπατος [27]. Οι κινητικές διαταραχές σε άτομα με μεταμόσχευση ήπατος αντιμετωπίζονται με προσπάθεια διόρθωσης του αιτιολογικού παράγοντα.

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ**

Οι χρόνιες παθήσεις των νεφρών παρουσιάζουν μία συνεχή αύξηση της συχνότητας και του επιπολασμού τους. Το 2017 νοσούσαν από χρόνια πάθηση των νεφρών 697.5 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο με επιπολασμό 9.1% παγκοσμίως [28]. Η σχέση μεταξύ ΝΣ και παθήσεων των νεφρών είναι σύνθετη και πολύπλευρη. Η παθογενετική βάση των διαταραχών κινητικότητας σε παθήσεις των νεφρών είναι πολύπληθη. Οι διαταραχές κινητικότητας μπορεί να προκαλούνται από την ουραιμία, από τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, από την τοξικότητα διαφόρων φαρμάκων των οποίων ο μεταβολισμός επηρεάζεται από την διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, από τις επιπλοκές της αιμοκάθαρσης και από τις επιπλοκές της νεφρικής μεταμόσχευσης. Αντίστροφα νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να προκληθεί από ορισμένες διαταραχές κινητικότητας. Τέλος υπάρχουν γενετικά και επίκτητα αίτια τα οποία μπορούν να προσβάλλουν ταυτόχρονα το ΝΣ (προκαλώντας διαταραχές κινητικότητας) και τους νεφρούς.

#### **I. Διαταραχές κινητικότητας λόγω νεφρικής νόσου**

##### **A. Άμεσα αποτελέσματα της νεφρικής ανεπάρκειας**

*a. Ουραιμική εγκεφαλοπάθεια.* Το σύνδρομο της ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας αποτελεί την εκδήλωση της ουραιμίας από τον εγκέφαλο. Οι πιο χαρακτηριστικές διαταραχές κινητικότητας που εμφανίζονται στην ουραιμική εγκεφαλοπάθεια είναι η αστηριξία, ο τρόμος και ο μυόκλονος [29-32]. Οι διαταραχές κινητικότητας συνήθως εμφανίζονται σε συνδυασμό με τα άλλα συμπτώματα της ουραιμίας από το ΚΝΣ. Στην πρώιμη φάση μαζί με τις διαταραχές μνήμης και συγκέντρωσης, τις διακυμάνσεις της διάθεσης και τις διαταραχές λόγου εμφανίζονται η αστηριξία και ο τρόμος. Στα προχωρημένα στάδια η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης (που φτάνει μέχρι και το κώμα), το παραλήρημα και οι ψευδαισθήσεις συνοδεύονται από επιληπτικές κρίσεις και μυόκλονο. Στην παθοφυσιολογία της ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας εμπλέκονται συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών, ανισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και ορμονικές διαταραχές. Τα συμπτώματα της ουραιμίας είναι πιο βαριά και εξελίσσονται πιο γρήγορα στην οξεία νε-

φρική ανεπάρκεια [29, 30]. Το ΗΕΓ είναι συνήθως παθολογικό με γενικευμένη επιβράδυνση (με δέλτα και θήτα δραστηριότητα), κυρίως μετωπιαία [29-32]. Επίσης υπάρχουν συμπλέγματα αιχμής-βραδέως κύματος, που δεν σχετίζονται όμως με τον μυόκλονο. Η MRI του εγκεφάλου μπορεί να είναι φυσιολογική ή να έχει μη ειδικά ευρήματα. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί αλληλιώσεις στα βασικά γάγγλια, στην περικοιλιακή λευκή ουσία και στην έσω κάψα [29-30].

**Αστηριξία:** η πιο συχνή μορφή αρνητικού μυόκλονου χαρακτηρίζεται από ακούσιες, επαναλαμβανόμενες, άρρυθμες, βραχείας διάρκειας (1-3sec) πτερυγοειδείς κινήσεις των τεντωμένων άκρων, λόγω παροδικής αναστολής των μυών που διατηρούν την στάση (50-200 msec silent period στο ηλεκτρομυογράφημα) [29, 33]. Οι αγωνιστές μύες εμφανίζουν απώλεια τόνου που ακολουθείται από αντιρροπιστικό τίναγμα των ανταγωνιστών μυών. Κλασικά προσβάλλει τα άνω άκρα (παρατηρούμε κυρίως αστηριξία όταν τα άνω άκρα είναι απλωμένα με τεντωμένους τους αγκώνες και τους καρπούς και ανοιχτά τα δάχτυλα), αλλά μπορεί να εμφανίζεται και στα κάτω άκρα ή μαζί στα άνω και κάτω άκρα. Επίσης αναφέρεται και αστηριξία του κορμού, του προσώπου (κλείσιμο ματιών, έλξη γωνίας στόματος) και της γλώσσας.

**Τρόμος:** ο τρόμος στην ουραιμία είναι αδρός τρόμος στάσης και κίνησης. Δεν υπάρχει τρόμος ηρεμίας.

**Μυόκλονος:** είναι συχνός στους ουραιμικούς ασθενείς και γενικά εμφανίζεται στην βαριά μεταβολική διαταραχή. Ο μυόκλονος είναι κυρίως πολυεστιακός, αλλά μπορεί να είναι και αυθόρμητος, κινητικός και αντανάκλαστικός (εκλυόμενος κυρίως από ακουστικά ερεθίσματα) ή διάχυτος mini-μυόκλονος [24, 29, 31]. Η ανατομική προέλευση του μυόκλονου είναι είτε φλοιϊκή είτε υποφλοιϊκή. Προσβάλλει τόσο τους κεντρικούς όσο και τους περιφερικούς μύες. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να συμβαίνουν ταυτόχρονα μυοκλώνος και αστηριξία, οπότε προκύπτει ο όρος uremic twitching [29, 34]. Ο μυόκλονος και η αστηριξία συνήθως υποχωρούν με την αιμοκάθαρση [24, 29]. Εάν χρειάζεται θεραπεία τα προτεινόμενα φάρμακα είναι η κλοναζεπάμη και η λεβετιρασετάμη. Επειδή η κλοναζεπάμη απεκκρίνεται από τους νεφρούς πρέπει να χορηγείται σε χαμηλές δόσεις. Η λεβετιρασετάμη απεκκρίνεται με την αιμοκάθαρση, γι' αυτό είναι καλό να χορηγείται μετά το τέλος της αιμοκάθαρσης ή 20min πριν από το πέρας της αιμοκάθαρσης [24]. Δεν υπάρχουν οδηγίες για την αντιμετώπιση του τρόμου. Εάν χρησιμοποιηθεί η πιριμιδόνη θα πρέπει να δοθεί σε πολύ χαμηλές δόσεις [24].

**β. Βλάβες βασικών γαγγλίων στην ουραιμία (ουραιμικό σύνδρομο ραβδωτού σώματος).** Στο σύνδρομο αυτό, σε ασθενείς με ουραιμία, εμφανίζονται οξείες διαταραχές κινητικότητας σε συνδυασμό με αμφοτερόπλευρες βλάβες στα βασικά γάγγλια [29, 31]. Πρόκειται συνήθως για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζονται (ή βρίσκονται)

υπό αιμοκάθαρση (συνήθως πάσχουν και από διαβητική νεφροπάθεια). Οι κύριες διαταραχές κινητικότητας είναι παρκινσονισμός ή χορεία ανάλογα με το πόσο έντονη είναι η προσβολή της έσω ή της έξω μούρας της ωχράς σφαίρας [29, 31]. Ο παρκινσονισμός χαρακτηρίζεται από βραδυκίνηση, δυσκαμψία, διαταραχή ισορροπίας και βάδισης, χωρίς τρόπο ηρεμίας και έχει πτωχή απάντηση στην ντοπαμινεργική αγωγή. Η χορεία, οξεία ή υποξεία, μπορεί να είναι γενικευμένη, εστιακή ή ετερόπλευρη. Η MRI εγκεφάλου δείχνει αμφοτερόπλευρες, σχεδόν συμμετρικές βλάβες στα βασικά γάγγλια, οι οποίες είναι υψηλού σήματος στις T2 και χαμηλού στις T1 ακολουθίες [29, 31]. Στην Diffusion Weighted Imaging οι βλάβες στα βασικά γάγγλια έχουν υψηλό σήμα με αντίστοιχο χαμηλό σήμα στους ADC maps (κυτταροτοξικό οίδημα). Άλλοι όμως ερευνητές βρήκαν στα βασικά γάγγλια αυξημένο σήμα στην Diffusion Weighted Imaging και επίσης ελαφρά αυξημένο στις ADC values (αγγειογενές οίδημα) [29, 31]. Στη μελέτη με PET βρέθηκε μειωμένος μεταβολισμός γλυκόζης στα βασικά γάγγλια και στη μελέτη με SPECT μειωμένη αιματική ροή [29, 31]. Στην MRI αγγειογραφία βρέθηκαν εκσεσημασμένες φακορραβδωτές αρτηρίες (αγγειογενές οίδημα). Η MR Spectroscopy έδειξε μειωμένη κορυφή της N-ακετυλο-ασπαρτάτης και αυξημένη κορυφή γαλακτικού μέσα στις βλάβες των βασικών γαγγλίων (όπως σε ισχαιμικές βλάβες) [29, 31, 35]. Οι διαταραχές κινητικότητας και οι απεικονιστικές βλάβες των βασικών γαγγλίων υποχωρούν με την θεραπεία της νεφρικής ανεπάρκειας. Πρώτα υποχωρούν οι απεικονιστικές βλάβες των βασικών γαγγλίων, ενίοτε αφήνοντας μικρές εστίες κυστικής εκφύλισης. Ο παρκινσονισμός υποχωρεί μερικώς ή τελείως μέσα σε εβδομάδες ή μήνες. Η χορεία υποχωρεί σε ημέρες ή εβδομάδες και γενικά αυτοί οι ασθενείς έχουν καλύτερη πρόγνωση. Τα νευρολογικά συμπτώματα σπάνια υποχωρούν τελείως παρά την απεικονιστική βελτίωση. Γενικά η πρόγνωση της ουραιμίας με βλάβες στα βασικά γάγγλια είναι πτωχή και η εμφάνιση αυτού του συνδρόμου είναι δείκτης επικείμενων επιπλοκών.

**γ. Σύνδρομο ανησύχων άκρων.** Το σύνδρομο των ανησύχων άκρων εμφανίζεται σε >40% των ασθενών με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια συχνά σε συνδυασμό με ουραιμική πολυνευροπάθεια [36]. Είναι συχνότερο σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια και στους ασθενείς με αιμοκάθαρση. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου μπορεί να φτάσει μέχρι το 83% των ασθενών [29, 30, 37]. Ανεπάρκεια σιδήρου και αναιμία σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου. Στις καταστάσεις αυτές συνιστάται θεραπεία με σίδηρο ενδοφλεβίως και θεραπεία συντήρησης με ερυθροποιητίνη [29, 30]. Οι λίγες μελέτες που υπάρχουν για την αντιμετώπιση του συνδρόμου δείχνουν ότι η λεβοντόπα, οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, η γκαμπαπεντίνη και η κλονιδίνη έχουν την τάση να είναι αποτελεσματικές [29,32]. Για την γκαμπαπεντίνη προτείνεται μία αρχική

δόση 300-400mg και στη συνέχεια δόση διατήρησης 200-300mg τρεις φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση [29, 30].

**B. Επιπλοκές της αιμοκάθαρσης.** Οι κυριότερες παρενέργειες της αιμοκάθαρσης είναι το σύνδρομο ρήξης της ωσμωτικής ισορροπίας, η ανεπάρκεια θειαμίνης με εγκεφαλοπάθεια Wernicke και η εγκεφαλοπάθεια αιμοκάθαρσης ή άνοια αιμοκάθαρσης.

**Το σύνδρομο ρήξης της ωσμωτικής ισορροπίας** [29, 30, 34, 37, 38] είναι μία επιπλοκή η οποία οφείλεται στην ταχεία μεταβολή της ουρίας και άλλων ωσμωτικών ουσιών που προκαλεί οίδημα του εγκεφάλου. Εμφανίζεται κατά την διάρκεια ή στο τέλος της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς που αρχίζουν αιμοκάθαρση ή την έχουν διακόψει και την ξαναρχίζουν. Μαζί με τα συμπτώματα του εγκεφαλικού οιδήματος μπορεί να εμφανισθούν μυόκλιονος, τρόμος, και σπάνια, δυστονία. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται τώρα σπάνια λόγω βελτίωσης της τακτικής της αιμοκάθαρσης.

**Ανεπάρκεια θειαμίνης και εγκεφαλοπάθεια Wernicke** [29, 30, 37]: οι ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση είναι επιρρεπείς σε ανεπάρκεια θειαμίνης (περίπου 18% των ασθενών σε αιμοκάθαρση έχουν χαμηλά επίπεδα θειαμίνης). Σε μερικούς ασθενείς η αρχική εκδήλωση της εγκεφαλοπάθειας είναι χορεία και μυόκλιονος. Επίσης οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αταξία. Οι ασθενείς που εμφανίζουν χορεία έχουν αμφοτερόπλευρες βλάβες στα βασικά γάγγλια στην MRI του εγκεφάλου (υψηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες). Τόσο οι διαταραχές κιντικότητας όσο και οι βλάβες στην MRI υποχωρούν με χορήγηση θειαμίνης.

**Εγκεφαλοπάθεια αιμοκάθαρσης ή Άνοια αιμοκάθαρσης** [29, 30, 34, 36, 37]: η εγκεφαλοπάθεια αυτή είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που έχει συσχετισθεί με υψηλά επίπεδα αλουμινίου στον ορό και στον εγκέφαλο. Το πρώτο σύμπτωμα του συνδρόμου είναι συνήθως δυσαρθρία και απραξία του λόγου και ακολουθούν ψευδαισθήσεις με ψύχωση μαζί με μυόκλιονο, αστηριξία, τρόμο, αταξία και επιληπτικές κρίσεις. Αρχικά τα συμπτώματα είναι διαλείποντα αλλά στη συνέχεια εγκαθίσταται γνωστική διαταραχή και άνοια. Στα πρώιμα στάδια ο μυόκλιονος απαντά στην διαζεπάμη αλλά στα όψιμα στάδια δεν μπορεί να ελεγχθεί.

**Μαγγανισμός:** η σχέση παρκινσονισμού, μαγγανίου και βλαβών στα βασικά γάγγλια παραμένει ακόμα ασαφής [29]. Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών οι da Silva και συν[39] αναφέρουν εμφάνιση παρκινσονισμού με τρόμο και σπανιότερα μυόκλιονο σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα μαγγανίου στον ορό και αμφοτερόπλευρες υψηλού σήματος βλάβες στα βασικά γάγγλια.

**Γ. Καρκίνος νεφρού.** Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις από τον καρκίνο του νεφρού δεν είναι συχνές. Σε μικρό αριθμό ασθενών εμφανίσθηκε χορεία (με αντισώματα CV2/CRMP5) [28, 40] και σύνδρομο οψόκλιονο-μυόκλιονο [28].

**Δ. Φάρμακα που προκαλούν διαταραχές κιντικότητας σε ασθενείς με ουραιμία.** Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών από διάφορα φάρμακα. Η πιο συχνή διαταραχή είναι ο μυόκλιονος και τα φάρμακα που τον προκαλούν είναι η ακυκλοβίρη, οι κεφαλοσπορίνες, η σιπροφλοξασίνη, η δοβουταμίνη, η μετοκλοπραμίδη, οι φαινοθειαζίνες, τα οπιοειδή (ιδιαίτερα η μεπεριδίνη) και η γκαμπαπεντίνη [31, 41]. Οι αναστολείς της καλσινευρίνης που χρησιμοποιούνται στις μεταμοσχεύσεις νεφρού μπορεί να προκαλέσουν τρόμο και αταξία [31].

**II. Κινητικές διαταραχές που προκαλούν νεφρική βλάβη.** Σπάνια κινητικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν νεφρική βλάβη, κυρίως μέσω μηχανισμού ραβδομυόλυσης και μυοσφαιρινουρίας [28]. Τέτοια μεμονωμένα παραδείγματα πρόκλησης νεφρικής βλάβης είναι η έντονη χορεία (στην νόσο Huntington), η έντονη δυστονία, η όψιμη δυσκινησία και το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο. Η αντιμετώπιση στοχεύει στην θεραπεία της διαταραχής κιντικότητας μαζί με ενυδάτωση. Ενίοτε μπορεί να χρειασθεί και αιμοκάθαρση.

**III. Παθήσεις που προκαλούν ταυτόχρονα διαταραχή κιντικότητας και νεφρική βλάβη.** Πολιπλές τόσο κληρονομικές (ημισοσωματικές παθήσεις, μιτοχονδριοπάθειες, οργανικές οξυουρίες, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, διαυλοπάθειες κ.λπ.) όσο και επίκτητες παθήσεις (αγγειακές, αυτοάνοσες, τοξικές) που προσβάλλουν το νεφρό (σωληναριακή βλάβη ή βλάβη του σπειράματος) μαζί με το ΝΣ σχετίζονται με την εμφάνιση διαταραχών κιντικότητας [29, 31]. Ένα χαρακτηριστικό σύνδρομο είναι το σύνδρομο κιντικού **μυόκλιονο με νεφρική ανεπάρκεια** (action myoclonus-renal failure syndrome)[29,31,34,41]. Το σύνδρομο αυτό είναι μία μορφή προϊούσας μυοκλονικής επιληψίας. Εμφανίζεται στη 2<sup>η</sup> με 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Νευρολογικά οι ασθενείς εμφανίζουν τρόμο (στα άνω άκρα, που είναι ηρεμίας και επιτείνεται με την κίνηση, καθώς και στο κεφάλι και τον κορμό), κιντικό μυόκλιονο, αταξία και επιληπτικές κρίσεις. Με την εξέλιξη της νόσου ο μυόκλιονος γίνεται πολύ έντονος πολυεστιακός κιντικός μυόκλιονος που επιφέρει σοβαρή αναπηρία. Ταυτόχρονα από το νεφρό παρατηρείται πρωτεϊνουρία που εξελίσσεται στην συνέχεια σε νεφρική ανεπάρκεια. Το σύνδρομο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου SCARB2 που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη των ημισοσωματίων, την πρωτεΐνη LIMP-2. Θεραπευτικά χορηγούνται λιβετιρασετάμη, τοπιραμάτη, ζονισαμίδη και κλιοναζεπάμη.

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές συχνά εκδηλώνονται με νευρολογική σημειολογία τόσο από το ΚΝΣ όσο

και από το ΠΝΣ. Εκτός από την εγκεφαλοπάθεια οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν διάφορες διαταραχές κινητικότητας.

**ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ.** Ως υπονατρίαμια ορίζεται συγκέντρωση νατρίου αίματος μικρότερη των 135mmol/L [42]. Η υπονατρίαμια έχει πολλαπλά αίτια και η νευρολογική σημειολογία της είναι ποικίλη, η κύρια όμως ανησυχία αφορά στην ενδεχόμενη πρόκληση εγκεφαλικού οίδηματος και ενδοκρανίου υπερτάσεως. Συμπτώματα από το ΝΣ, όπως εγκεφαλοπάθεια και επιληπτικές κρίσεις, εμφανίζονται στην οξεία εγκατάσταση της υπονατρίαμιας [31, 42-44]. Όσον αφορά σε διαταραχές κινητικότητας οι ασθενείς με υπονατρίαμια είναι δυνατόν να εμφανίσουν τρόμο, μυόκλινο, αταξία και δυσκαμψία [31, 42-43]. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται η αποκατάσταση της υπονατρίαμιας (αποφυγή ταχείας αποκατάστασης των επιπέδων του νατρίου) για να μην προκληθεί το ωσμωτικό απομυελινωτικό σύνδρομο που περιλαμβάνει την κεντρική γεφυρική και την εξωγεφυρική μυελινοδύση [31,41-45]. Στη **γεφυρική μυελινοδύση** παρατηρείται τετραπάρηση, προμηνκική παράλυση και κώμα, με χαρακτηριστική εικόνα στη γέφυρα στην MRI εγκεφάλου. **Εξωγεφυρική μυελινοδύση:** Στο σύνδρομο αυτό προσβάλλονται τα βασικά γάγγλια (σε άλλες αναφορές 34% και σε άλλες >76%), η παρεγκεφαλίδα(33%-55%), ο θάλαμος (34%), ο ιππόκαμπος, ο μετωπο-κροταφικός φλοιός και η υποφλοιώδης λευκή ουσία. Οι ασθενείς εμφανίζουν πρώιμες και όψιμες διαταραχές κινητικότητας. Στις πρώιμες περιλαμβάνονται παρκινσονισμός (44%-50%), εστιακή ή τμηματική δυστονία, μυόκλινο, τρόμος, οψόκλινο, διαταραχή βάδισης και κατατονία. Οι όψιμες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν παρκινσονισμό, δυστονία, χορεία-χοραιοσθένωση και διαταραχές βάδισης. Οι ασθενείς επίσης όψιμα μπορεί να εμφανίσουν υποφλοιώδη άνοια, κατάθλιψη και άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές. Στην MRI εγκεφάλου φαίνονται συμμετρικές βλάβες στα βασικά γάγγλια και στον θάλαμο, υψηλού σήματος στις T2 και FLAIR ακολουθίες και χαμηλού σήματος στην T1 ακολουθία. Στην εξέταση με SPECT βρέθηκε παθολογική απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης και των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, εύρημα που συνηγορεί υπερ προσυναπτικής και μετασυναπτικής βλάβης της μελαινοραβδωτής οδού. Η οξεία εμφάνιση παρκινσονισμού απαντά καλά στην θεραπεία με λεβοντόπα και με πραμιπεξόλη. Η κλινική βελτίωση του παρκινσονισμού συμβαδίζει με την απεικονιστική βελτίωση στο SPECT. Ο παρκινσονισμός που εμφανίζεται όψιμα δεν απαντά στην θεραπεία.

**ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ.** Ως υπερνατρίαμια ορίζεται συγκέντρωση νατρίου αίματος μεγαλύτερη των 145mmol/L [41]. Τα συμπτώματα της υπερνατρίαμιας συνήθως εμφανίζονται στην οξεία εγκατάσταση της. Από το ΚΝΣ έχουμε εγκεφαλοπάθεια (που κυμαίνεται από υπνηλία μέχρι κώμα), επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές κινητικότητας (τρόμος, χορεία, μυόκλινο

και δυσκαμψία) [31, 41-44]. Η υπερνατρίαμια είναι ανάμεσα στα αίτια του συνδρόμου που αποκαλείται «σύνδρομο αναστρέψιμης βλάβης σπληνίου» [43] και χαρακτηρίζεται από εντετοπισμένο κυτταροτοξικό οίδημα στο σπληνίο (μη προσλαμβάνουσα υψηλού σήματος βλάβη στις T2 και FLAIR ακολουθίες στην MRI εγκεφάλου).

**ΑΛΛΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.** Οι νευρολογικές εκδηλώσεις της **υπομαγνησισμίας** [31,42-44] περιλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια (σύγχυση, παραλήρημα, λήθαργο, κώμα), επιληπτικές κρίσεις, σημείο Chvostek και Trousseau καθώς και διαταραχές κινητικότητας όπως τρόμο, χορεία, μυόκλινο και υπερέκπληξη (startle). Αυτή η συμπτωματολογία εμφανίζεται με τιμές μαγνησίου ορού < 0.8mEq/liter.

Στην **υποφωσφαταιμία** [31, 42-44] υπάρχει συμμετοχή του ΚΝΣ όταν ο φωσφόρος είναι <0.5mg/dL. Οι εκδηλώσεις μοιάζουν με την εγκεφαλοπάθεια Wernicke με επιληπτικές κρίσεις, νυσταγμό, αμφοτερόπλευρη παράλυση απαγωγών νεύρων, τρόμο και αταξία.

Οι **διαταραχές του καλίου** δεν προκαλούν διαταραχές κινητικότητας όπως και η **αύξηση του μαγνησίου και του φωσφόρου**. Οι **διαταραχές του ασβεστίου** έχουν σχέση με τις παθήσεις των παραθυροειδών αδένων.

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

### I. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΧΑΛΚΟΥ

Ο χαλκός είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον οργανισμό και τόσο η έλλειψη του όσο και η περίσσεια του οδηγούν σε νευρολογικές διαταραχές. Ο σημαντικότερος εκπρόσωπος των διαταραχών του μεταβολισμού του χαλκού είναι η νόσος του Wilson, η οποία συχνά δεν γίνεται έγκαιρα αντιληπτή και η καθυστέρηση στη διάγνωση της θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς.

#### 1. Νόσος του Wilson

Η ηπατοφακοειδής εκφύλιση ή νόσος του Wilson είναι μία κληρονομική πάθηση της μεταφοράς του χαλκού και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B, που κωδικοποιεί μία P- τύπου ΑΤΡάση (ATP7B), η οποία είναι υπεύθυνη για την μεταφορά του χαλκού από τις συνοδοί ενδοκυττάρια πρωτεΐνες στην απεκκριτική οδό. Αποτέλεσμα της απώλειας της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης ATP7B είναι η συσσώρευση χαλκού στο ήπαρ, στο ΚΝΣ και σε άλλα όργανα [46, 47]. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι γνωστές μεταλλάξεις του γονιδίου ATP7B είναι πολλές και μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευθεί 659 με παθολογικό χαρακτήρα, ενώ υπάρχουν και άλλες με άγνωστη σημασία. Στη βάση

δεδομένων: <http://clingen.igib.res.in/WilsonGen/>, έχουν καταχωρηθεί όλες οι γνωστές μεταλλάξεις και μπορούν οι ενδιαφερόμενοι να πληροφορηθούν, αν μια συγκεκριμένη μετάλλαξη έχει διαγνωστική σημασία για τη νόσο του Wilson [48]. Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως υπολογίζεται σε 1:30000-1:50000. Σε ορισμένες χώρες, λόγω ειδικών συνθηκών π.χ. συνήθεις γάμοι μεταξύ συγγενών ή με πληθυσμούς σε απομόνωση, ο επιπολασμός αυξάνει σημαντικά [49].

Κλινικές εκδηλώσεις: Η νόσος εμφανίζει μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια και απαιτείται ιδιαίτερη ευαισθητοποίηση για την σωστή διάγνωση και έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Το νεότερο περιστατικό που αναφέρεται είχε έναρξη σε ηλικία 9 μηνών και το γηραιότερο σε ηλικία 72 ετών [46, 50]. Τα αρχικά συμπτώματα και σημεία είναι από το ήπαρ στο 40-50% των ασθενών, από το νευρικό σύστημα στο 40%-60% ή από την ψυχική σφαίρα στο 30-40% των ασθενών. Η νόσος μπορεί να αρχίσει με σύνθετη κλινική εικόνα και συνδυασμούς συμπτωμάτων [50]. Στις νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου περιγράφονται διαταραχές κινητικότητας (τρόμος, δυστονία, παρκινσονισμός, αταξία), επιληπτικές κρίσεις, δυσσαυτονομία, πυραμιδική σημειολογία, κεφαλαλγία, ψευδο-προμηκική παράλυση και νοντική έκπτωση. Τρεις διαφορετικές κλινικές νευρολογικές μορφές έχουν περιγραφεί, ανάλογα με τα συμπτώματα που επικρατούν: δυστονικό σύνδρομο, αταξικό και παρκινσονικό [46]. Τις περισσότερες φορές υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη συμπτωμάτων και τα σύνδρομα δεν μπορούν να διαχωριστούν [51]. Στις εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα περιλαμβάνονται κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, ψύχωση, καταναγκαστική διαταραχή και διαταραχή συμπεριφοράς με άρση αναστολών [47]. Η σημειολογία από το ήπαρ κυμαίνεται από απλή, ήπια, αύξηση τρανσαμινασών, μέχρι οξεία ηπατική ανεπάρκεια [47]. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ο δακτύλιος Kayser-Fleischer βρίσκεται περίπου στο 50% των ασθενών με ηπατική βλάβη και στο 90-99% των ασθενών με νευρολογικές εκδηλώσεις [47]. Στην νόσο μπορεί να υπάρχει προσβολή και άλλων οργάνων όπως προσβολή των νεφρών, καρδιομυοπάθεια, σκελετικές ανωμαλίες, υποπαραθυρεοειδισμός, στειρότητα κ.ά. [50].

Εργαστηριακά ευρήματα: Οι εργαστηριακές εξετάσεις που είναι σημαντικές για τη διάγνωση της νόσου του Wilson είναι: α) Σερουλοπλάσμιν ορού. Μείωση των επιπέδων σερουλοπλάσμιν ορού κάτω του 20 mg/dL είναι παθογνωμονικό εύρημα για τη νόσο του Wilson. Θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι χαμηλά επίπεδα σερουλοπλάσμιν μπορεί να παρατηρηθούν σε συστηματικές παθήσεις, όπως βαριά ηπατική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, υποθρεψία, στους ετεροζυγώτες φορείς, σε σπάνια κληρονομικά σύνδρομα διαταραχής του μεταβολισμού του χαλ-

κού, όπως τα σύνδρομα MEDNIK (γονίδιο AP1S1) και Huppke-Brendl (γονίδιο SLC33A1) καθώς και σε ασερουλοπλάσμιναιμία [46, 47]. Η φυσιολογική τιμή σερουλοπλάσμιν δεν αποκλείει την παρουσία της νόσου [50], β) 24ώρη απέκκριση χαλκού στα ούρα: η αύξηση της απέκκρισης χαλκού στα ούρα >100 mg το 24ωρο είναι διαγνωστική της νόσου σε συμπτωματικούς ασθενείς. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, αν ακόμη η αντιρροπιστική λειτουργία του ήπατος είναι καλή, ο χαλκός των ούρων μπορεί να είναι φυσιολογικός [50], γ) Χαλκός αίματος: Ο χαλκός στο αίμα με βάση τις συνηθισμένες μετρήσεις είναι μειωμένος, αλλά η εξέταση αυτή δεν έχει πρακτικό χαρακτήρα για τη διάγνωση της νόσου, επειδή η μείωση οφείλεται στη μειωμένη σερουλοπλάσμιν [50]. Σημασία έχει ο προσδιορισμός των επιπέδων του ελεύθερου χαλκού στο αίμα, τα οποία είναι αυξημένα και όταν η αύξηση υπερβεί το όριο των 25μg/Dl, θεωρείται διαγνωστικό εύρημα της νόσου. Πρακτικά τα επίπεδα του ελεύθερου χαλκού στο αίμα δεν χρησιμοποιούνται, γιατί υπάρχουν μεθοδολογικά προβλήματα στον προσδιορισμό τους [50], 4) Χαλκός ήπατος: η αύξηση του χαλκού του ηπατικού παρεγχύματος, σε επίπεδο 5 φορές πάνω από το φυσιολογικό θέτει την διάγνωση σε αδιευκρίνιστες περιπτώσεις [46].

Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις: Ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας και αιμολυτικής αναιμίας με αρνητική Coombs παρατηρούνται στις εξετάσεις αίματος. Υπάρχει περίπτωση σε ασθενείς με νευρολογικές εκδηλώσεις, οι εξετάσεις αυτές να είναι φυσιολογικές [46].

Ευρήματα στη MRI εγκεφάλου: Παθολογικά ευρήματα παρατηρούνται σε περισσότερους από το 90% των ασθενών με νευρολογικά συμπτώματα και στο 20% των ασυμπτωματικών [51]. Οι πιο συχνές βλάβες εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια (κέλυφος, κερκοφόρος πυρήνας), στο θάλαμο, τη γέφυρα, το μεσεγκέφαλο και χαρακτηρίζονται από υπέρπυκνη εμφάνιση στην T2 ακολουθία. Η χαρακτηριστική εικόνα για τη νόσο του Wilson «το πρόσωπο του γιγάντιου πάντα» στο μεσεγκέφαλο, παρατηρείται μόνο στο 14.3% των ασθενών [46]. Συχνές είναι οι απομυελινωτικές τύπου βλάβες στην γέφυρα. Πολλές από τις βλάβες υποχωρούν με τη θεραπεία. Όσες αντιστοιχούν σε μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις παραμένουν παρά την κλινική βελτίωση [46, 47, 50].

Η διάγνωση της νόσου του Wilson τίθεται με βάση τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα. Απαραίτητα για τη διάγνωση του ασθενή με νευρολογική σημειολογία είναι: μειωμένη σερουλοπλάσμιν στο αίμα, αύξηση του χαλκού στα ούρα, δακτύλιος Kayser-Fleischer. Σε αμφίβολες περιπτώσεις καθώς για την ανίχνευση ασυμπτωματικών συγγενών ο γενετικός έλεγχος συμβάλλει σημαντικά. Επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ως διαγνωστικό οδηγό τα κριτήρια Leipzig, που ενσωματώνουν σε λειτουργικό σύνολο τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου [47, 52, 53].

Θεραπεία: Η θεραπεία της νόσου του Wilson βασίζεται είτε σε σκευάσματα που σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με το χαλκό και προάγουν την απέκκριση του από τα ούρα (D-πενικιλλαμίνη, τριεντίνη), είτε σε σκευάσματα που αποτρέπουν την απορρόφηση του χαλκού από το έντερο (ψευδάργυρος). Η θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνει μια αρχική οξεία θεραπεία απομάκρυνσης του χαλκού και όταν βελτιωθούν τα συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα, ακολουθεί η εφ' όρου ζωής θεραπεία διατήρησης. Συνοπτικά η αντιμετώπιση έχει ως εξής: α) Ασυμπτωματικοί ασθενείς: Χορήγηση μόνο ψευδαργύρου (zinc acetate tabl. 150mg ημερησίως). Σε περίπτωση που δεν απαντήσει ο ασθενής και εμφανιστούν συμπτώματα προσθέτουμε χηλική ένωση μαζί ή χωρίς ψευδάργυρο, β) Ασθενείς με ηπατική βλάβη: χηλικό παράγοντες και ψευδάργυρος, γ) Ασθενείς με νευρολογική σημειολογία: χηλικό παράγοντες και ενδεχομένως ψευδάργυρος [50, 53]. Είναι σημαντικό να έχουμε υπόψη τον κίνδυνο επιδείνωσης του ασθενή με την έναρξη της θεραπείας με χηλικό παράγοντα που παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών λόγω τοξικής δράσης του ελεύθερου χαλκού, ο οποίος κινητοποιείται με το φάρμακο. Για το λόγο αυτό συνιστάται έναρξη αγωγής με μικρή δόση και σταδιακή αύξηση [47, 50].

Λοιπές θεραπευτικές δυνατότητες: α) Συμπτωματική αντιμετώπιση. Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν υπάρχει βελτίωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας, η συμπτωματική θεραπεία μπορεί να επιφέρει βελτίωση. Ανάλογα με τα συμπτώματα χορηγούνται λεβοντόπα, βακλοφαίνη, αντιχολινεργικά, νευροληπτικά, αντιεπιληπτικά και ενέσεις αλληλντικής τοξίνης για εστιακή δυστονία, β) Μεταμόσχευση ήπατος. Ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος πραγματοποιείται σε ασθενείς, που εμφανίζουν οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Η επιβίωση είναι ικανοποιητική και είναι καλύτερη για τους ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, παρά για αυτούς με οξεία ηπατική βλάβη [46, 47, 50]. Μερικοί προτείνουν μεταμόσχευση ήπατος σε βαριά νευρολογική κλινική εικόνα, που δεν απαντά στην αγωγή με χηλικούς παράγοντες, αλλά αυτό δεν είναι αποδεκτό από τις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες [53, 54], γ) Γονιδιακή θεραπεία. Σε πειραματικό επίπεδο γίνονται προσπάθειες για παρέμβαση στο παθολογικό γονίδιο ATP7B με σκοπό τη διόρθωση της βλάβης, με ενθαρρυντικές ενδείξεις, αλλά ακόμη η εφαρμογή στον άνθρωπο θεωρείται πρόωρη [55].

Για λεπτομερή ανάλυση της θεραπείας της νόσου του Wilson ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει σε ανάλογη δημοσίευση μας στο περιοδικό *Νευρολογία*, 2018,27:18-20.

## 2. Νόσος του Menkes

Η νόσος Menkes είναι μια φυλοσύνδετη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού, λόγω

μετάλλαξης που εντοπίζεται στο γονίδιο ATP7A στο χρωμόσωμα Xq12-q13. Σε αντίθεση με τη νόσο του Wilson ο χαλκός είναι μειωμένος στο αίμα, φυσιολογικός στα ούρα και η σερουλοπλασμίνη ορού είναι φυσιολογική. Στην τυπική της μορφή χαρακτηρίζεται από έναρξη στη βρεφική ηλικία με επιληψία, υποτονία, χαλαροδερμία, χαρακτηριστική αλλοίωση των μαλλιών (kinky hair), σκελετικές βλάβες κ.ά. Στον εγκέφαλο μεταξύ άλλων παρατηρούνται βλάβες και στα βασικά γάγγλια. Η επιβίωση, χωρίς αγωγή σπάνια ξεπερνά τα 2-3 χρόνια [46]. Στο 5-10% των πασχόντων οι μεταλλάξεις στο γονίδιο ATP7A, εκδηλώνονται με ηπιότερα συμπτώματα και η επιβίωση είναι μακρόχρονη. Σε αυτή την κατηγορία αναφέρονται περιστατικά με αμφοτερόπλευρη σπαστικότητα, δυστονία και παρεγκεφαλιδική αταξία [56, 57]. Θεραπευτικά προτείνεται περιοδική ενδοφλέβια χορήγηση συμπλόκου χαλκού-ιστιδίνης, που έχει καλά αποτελέσματα, αν αρχίσει νωρίς. Δυστυχώς η αγωγή αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί μακροχρόνια λόγω κινδύνου νεφρικής βλάβης [46, 56].

## II. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΜΑΓΓΑΝΙΟΥ

Το μαγγάνιο είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον οργανισμό γιατί λειτουργεί ως συνένζυμο για αρκετά σημαντικά ένζυμα [58]. Η αυξημένη συγκέντρωση του μαγγανίου στο σώμα είναι τοξική για τον εγκέφαλο, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το «μαγγανισμό», δηλαδή την επαγγελματική νόσο των εργατών ορυχείων μαγγανίου και άλλων εργασιακών χώρων, όπου χρησιμοποιείται το μαγγάνιο, που χαρακτηρίζεται από άτυπο παρκινσονισμό χωρίς ικανοποιητική απάντηση στη λεβοντόπα, μαζί με δυστονία και ψυχικές διαταραχές [59]. Έχει σημασία να αναφερθούν δύο σπάνια κληρονομικά νοσήματα με υπερμαγγαναιμία, επειδή μπορούν να θεραπευτούν, αν διαγνωστούν έγκαιρα.

### 1. Υπερμαγγαναιμία με δυστονία-1 (HMNDYT1).

Πρόκειται για κληρονομική μεταβολική διαταραχή του μαγγανίου, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο SLC30A10 στο χρωμόσωμα 1q41 [60]. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση των επιπέδων του μαγγανίου στον ορό, κινητικές διαταραχές (δυστονία, παρκινσονισμός), πολυκυτταραιμία, ηπατική βλάβη, που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε κίρρωση. Οι γνωστικές λειτουργίες δεν επηρεάζονται. Η νόσος αρχίζει στην παιδική και εφηβική ηλικία με προοδευτικά επιδεινούμενα δυστονικά συμπτώματα. Χαρακτηριστικό είναι το δυστονικό βάδισμα τύπου «πετεινού», με κάμψη των ισχίων, των γονάτων και έντονη πελματιαία κάμψη του άκρου ποδός, που αναφέρεται και σε άτομα με επαγγελματική έκθεση σε μαγγάνιο [23, 61]. Αναφέρονται 2 περιστατικά με κλινική εικόνα παρκινσονισμού και έναρξη στην ενήλικη ζωή [61]. Στην MRI εγκέφαλου παρατηρείται εναπόθεση

μαγγανίου με αυξημένο T1 σήμα στην ωχρά σφαίρα και λιγότερο στο κέλυφος και τον κερκοφόρο, ενώ ο θάλαμος δεν επηρεάζεται. Αυξημένο σήμα παρατηρείται επίσης στη λευκή ουσία, την παρεγκεφαλίδα και το ραχιαίο τμήμα της γέφυρας. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα είναι η απουσία βλάβης στο κοιλιακό τμήμα της γέφυρας. Στην T2 ακολουθία εμφανίζεται μειωμένο σήμα στην ωχρά σφαίρα. Στο αίμα παρατηρείται υπερβολικά μεγάλη αύξηση των επιπέδων του μαγγανίου (κατά μέσο όρο δεκαπλάσια από τα φυσιολογικά). Η θεραπεία της νόσου είναι ισόβια και βασίζεται στην απομάκρυνση του μαγγανίου με μηνιαία, ενδοφλέβια χορήγηση Calcium edetate de sodium (φάρμακο IΦΕΤ), με πολύ καλά αποτελέσματα. Συνιστάται επίσης χορήγηση σιδήρου [61].

## 2. Υπερμαγγαναιμία με δυστονία-2 (HMNDYT2).

Πρόκειται για κληρονομική μεταβολική διαταραχή του μαγγανίου, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο SLC39A14 στο χρωμόσωμα 8p21. Τα συμπτώματα εμφανίζονται από τον πρώτο χρόνο της ζωής με καθυστέρηση των σταδίων κινητικής ανάπτυξης. Αργότερα εμφανίζονται γενικευμένη δυστονία, σπαστικότητα, σημεία παρκινσονισμού και προμηνικής διαταραχής. Οι ασθενείς χάνουν την ικανότητα βάδισης μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής. Δεν αναφέρεται πολυκυτταραιμία, ούτε ηπατική δυσλειτουργία. Στην MRI εγκεφάλου παρατηρείται εναπόθεση μαγγανίου με αυξημένο σήμα στην ωχρά σφαίρα και τις άλλες εγκεφαλικές δομές που προσβάλλονται στην HMNDYT1 [62]. Η θεραπεία επίσης στηρίζεται στη μηνιαία χορήγηση Calcium edetate de sodium. Θα πρέπει να λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι καλύτερα, όσο νωρίτερα αρχίσει η θεραπεία. Είναι αυτονόητο ότι στα προχωρημένα στάδια έχουν ήδη γίνει στον εγκέφαλο ανεπανόρθωτες βλάβες και το θεραπευτικό όφελος είναι μικρότερο [61, 62].

### III. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος αποτελεί βασικό στοιχείο απαραίτητο για την παραγωγή ενέργειας, για την μυελίνωση και των μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων και τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών. Ο όρος Νευροεκφύλιση με συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο (Neurodegeneration with brain iron accumulation – NBIA) περιλαμβάνει μία μεγάλη ομάδα ετερογενών νευρολογικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την συσσώρευση σιδήρου σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (που απεικονίζεται στην MRI εγκεφάλου). Από τις παθήσεις αυτές δύο οφείλονται σε διαταραχή πρωτεϊνών που συνδέονται άμεσα με τον μεταβολισμό του σιδήρου: η κληρονομική φερριτινοπάθεια και η ασερουλοπλάσμιναιμία [63]. Οι άλλες Νευροεκφυλίσεις με συσσώρευση σιδήρου στον εγκέφαλο (PKAN, PLAN, FAHN, Kufor-Rakeb, MPAN κ.λπ.) προκαλούνται από μεταλλάξεις

σε γονίδια που δεν εμπλέκονται άμεσα στην μεταβολική οδό του σιδήρου και οφείλονται σε άλλα αίτια (π.χ. διαταραχή μεταβολισμού κηραμιδίων/φωσφολιπιδίων, ημισοσωμικές διαταραχές, κ.λπ.).

**1. Νευροφερριτινοπάθεια.** Η Νευροφερριτινοπάθεια (ή κληρονομική φερριτινοπάθεια) είναι μια σπάνια γενετική νόσος που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και προκαλεί την παθολογική εναπόθεση σιδήρου σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (ιδίως στα βασικά γάγγλια), λόγω ελαττωματικής λειτουργίας του γονιδίου της ελαφριάς αλυσίδας της φερριτίνης 1 (FTL1) [64]. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως την 3<sup>η</sup> με 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής και περιλαμβάνουν κινητικές διαταραχές όπως δυστονία (80%), ιδίως στα κάτω άκρα, χορεία (70%), στερεοτυπίες και σπανιότερα παρκινσονισμό (10%) [63, 64]. Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα μπορεί να είναι η στοματογοναθική δυστονία (65%) με δήξη γλώσσας (σύμπτωμα που μοιάζει με την χορεία-νευροακανθοκυττάρωση) [63, 64]. Σε πιο προχωρημένα στάδια εμφανίζονται επιπλέον νοντικές και ψυχιατρικές διαταραχές [65]. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώνονται χαμηλά επίπεδα της φερριτίνης του ορού ενώ απεικονιστικά η MRI εγκεφάλου, μέσω των ακολουθιών T2\* και SWI, αναδεικνύει εναποθέσεις σιδήρου στα βασικά γάγγλια (κυρίως στην ωχρά σφαίρα και στο κέλυφος) στα αρχικά στάδια της νόσου και αργότερα στον φλοιό του εγκεφάλου, στον οδοντωτό πυρήνα και στην μέλαινα ουσία. Η οριστική διάγνωση γίνεται με γενετικό έλεγχο. Οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν για την τροποποίηση των εναποθέσεων του σιδήρου ήταν ανεπιτυχείς [63, 65]. Οι συμπτωματικές θεραπείες (όπως για την δυστονία αντιχολινεργικά, βενζοδιαζεπίνες, μυοχαλαρωτικά, ενέσεις αθλητικής τοξίνης, για τον παρκινσονισμό λεβοντόπα και για την χορεία και τα τικς σουληπιρίδη και τετραβενάζινη) είχαν ποικίλη αποτελεσματικότητα [63,65].

**2. Ασερουλοπλάσμιναιμία.** Η Ασερουλοπλάσμιναιμία είναι επίσης μια σπάνια γενετική νόσος κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η σερουλοπλάσμίνη είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος που παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά του χαλκού αλλή και στην είσοδο του σιδήρου στα κύτταρα. Η ελαττωματική λειτουργία της μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εναπόθεση σιδήρου σε σημαντικά όργανα (όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, το πάγκρεας, η καρδιά κ.ά.) καθώς και σε διαταραχή της φυσιολογικής αιμοποίησης [66]. Η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι συνήθως τα 40-60 χρόνια. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα κινητικών διαταραχών όπως τρόμο, δυστονία (βλεφαρόσπασμος, προσώπου, αυχενική), χορεία, παρκινσονισμό καθώς και εκδηλώσεις από την παρεγκεφαλίδα (αταξία, δυσαρθρία) ή νοντική διαταραχή [63, 67]. Επιπρόσθετα, συχνή είναι η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη (συνήθως ινσουλινοεξαρτώμενου), αναιμίας και αμφιβληστροειδοπάθειας.

Τα συνήθη εργαστηριακά ευρήματα είναι νορμόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, ελαττωμένη σερουπλιασμίνη πλάσματος και αυξημένες τιμές φερριτίνης με χαμηλό κορεσμό τρανσφερρίνης [67]. Η MRI εγκεφάλου μέσω των ακολουθιών T2\* και SWI αναδεικνύει εναποθέσεις σιδήρου στα βασικά γάγγλια, στον οδοντωτό πυρήνα της παρεγκεφαλίδας και στον θάλαμο. Η θεραπεία στηρίζεται στην χορήγηση χηλικών παράγοντων του σιδήρου, που σκοπό έχουν την απομάκρυνση του πλεονάζοντος σιδήρου, χωρίς όμως να βοηθά ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση των νευρολογικών εκδηλώσεων. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα, σε μεμονωμένες όμως περιπτώσεις, έδειξαν η χορήγηση ψευδαργύρου, τετρακυκλινών καθώς και η χορήγηση ανθρώπινης σερουπλιασμίνης [67].

**3. Αιμοχρωμάτωση.** Η αιμοχρωμάτωση είναι διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση και εναπόθεσή του σε όργανα όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, η καρδιά, οι αρθρώσεις και η υπόφυση. Μπορεί να οφείλεται σε γενετικά αίτια (κληρονομική ή ιδιοπαθής) ή να είναι αποτέλεσμα άλλου υποκείμενου αιτίου (δευτεροπαθής) [68].

Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και ανάλογα με το γονίδιο που εμπλέκεται μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο κατηγορίες: συσχετιζόμενη με το γονίδιο HFE και μη συσχετιζόμενη με το γονίδιο [69]. Στην πρώτη περίπτωση οι μεταλλάξεις C282Y και H63D του γονιδίου HFE συναντώνται στο 87% των περιπτώσεων ενώ στη δεύτερη συχνότερες είναι οι HJV, HAMP, FPN και TfR2 μεταλλάξεις [66]. Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται συνήθως στη μέση ηλικία και αρχικά είναι μη ειδικά περιλαμβάνοντας κόπωση, αρθραλγίες και κοιλιακό άλγος. Εν συνεχεία, μπορεί να εμφανιστούν οι βασικές επιπλοκές από τα όργανα στόχος, όπως είναι η κίρρωση ήπατος, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες, οι αρθρίτιδες, ο υπογοναδισμός και η καφεοειδής χρώση του δέρματος [66]. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση και παρουσία κινητικών διαταραχών (παρκινσονισμός, χορεία, τρόμος, δυστονία) [70]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης πολυνευροπάθειας σε αυτούς τους ασθενείς [71].

Η διάγνωση της αιμοχρωμάτωσης βασίζεται συνήθως στην εύρεση αυξημένων τιμών της φερριτίνης και σιδήρου στον ορό καθώς και του κορεσμού της τρανσφερρίνης, ενώ η οριστική διάγνωση γίνεται με γενετικό έλεγχο. Η φλεβοτομία θεωρείται η μοναδική αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία για τη συσσώρευση σιδήρου στον οργανισμό [66].

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parker J N, Parker PM. Hepatic encephalopathy.

ICON Group International, Inc., San Diego Ca, USA, 2004: 1-71.

2. Hinkle-Johnston L, Ferrara JM. Movement disorders in liver disease. In: Movement Disorders in Neurologic and Systemic Disease, Poewe W, Jankovic J (eds.); Cambridge University Press. 2014: 144-171.
3. Schwendimann RN, Minagar A. Liver Disease and Neurology. *Continuum* 2017;23:762-777.
4. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79(Suppl 1):5-9.
5. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-35.
6. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology* 2018; 12(Suppl 1):135-147.
7. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Rahimi RS, Tandon P, et al. Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:989-1002.
8. Agarwal R, Baid R. Asterixis. *J Postgrad Med* 2016; 62:115-7.
9. Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH. Cirrhosis-related Parkinsonism: Prevalence, mechanisms and response to treatments. *Journal of Hepatology* 2013; 58: 698-705.
10. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1):S17-S21.
11. Sousa AL, Salgado P, Alvez JE, Silva S, Ferreira S, Magalhães M. Uncommon Movement Disorders in Chronic Hepatic Disease with Response to Rifaximin. *Hyperkinet Mov* 2019; 9.
12. Miranda B, Mestre TA, Rodrigues D, Coelho M, Ferreira JJ. A rare cause of orofacial dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;50:122-123.
13. Maccora S, Smorlesi G, Volpes R, Sparacia G, Marrone G, Gruttadauria S, et al. Acute and reversible Pisa syndrome as unusual presentation of portosystemic encephalopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 196:106040.
14. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Rajesh S, Mukund A, Arora A. Neurologic Manifestations of Chronic Liver Disease and Liver Cirrhosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015; 44:449-61.
15. Shin HW, Park HK. Recent Updates on Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2017; 7: 463.
16. Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Mov Disord* 1995; 10:714-22.



17. Huang FZ, Hou X, Zhou TQ, Chen S. Hepatic encephalopathy coexists with acquired chronic hepatocerebral degeneration. *Neurosciences* 2015; 20:277-9.
18. Filipović Grčić P, Džamonja P, Filipović Grčić A, Dolić K, Matijaca M, Titlić M. Regression of asymmetric upper extremity tremor after liver transplantation in a patient with hepatic encephalopathy: case report. *Acta Clin Croat* 2018; 57:181-186.
19. Malaquias MJ,CM, Ramos C, Ferreira S, Gandara J, Almeida A, Cavaco S, et al. Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: one or two entities? *Eur J Neurol* 2020; 27:2396-2404.
20. Chirchiglia D, Torre AD, Chirchiglia P, Pugliese D, Gabriele D. New-onset extrapyramidal symptoms in hepatic cirrhosis without neuroimaging signs of encephalopathy. *Rev Neurol* 2019; 175:407-409.
21. Fujino MVT, Ciarlariello VB, José da Rocha A, Almeida MD, Barsottini OGP, Pedroso JL. The cerebellar form of acquired hepatocerebral degeneration: The hepatic ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 72:72-74.
22. Kim JM, Kim JS, Jeong SH, Kim YK, Kim SE, Kim SH et al. Dopaminergic neuronal integrity in parkinsonism associated with liver cirrhosis. *Neurotoxicology*. 2010;31:351-5.
23. Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of metal metabolism. *Transl Sci Rare Dis*. 2017; 2:101-139.
24. Riboldi GM, Frucht SJ. Neurologic manifestations of Systemic disease: Movement Disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2021;23;3-22.
25. Qavi AH, Hammad S, Rana AI, Salih M, Shah NH, Dar FS, et al. Reversal of acquired hepatocerebral degeneration with living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:125-129.
26. Fu KA, DiNorcia J, Sher L, Velani SA, Akhtar S, Kalayjian LA et al. Predictive factors of neurological complications and one-month mortality after liver transplantation. *Front Neurol* 2014;5:275.
27. Rifaie N, Koeppen S, Treckmann JW, Paul A, Saner FH. New-onset Parkinson syndrome after liver transplantation. *Transplantation* 2012 27;94:e56-7.
28. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease 2017. *Lancet* 2020; 395:709-733.
29. Teodoro T, Ferreira J. Movement disorders in renal diseases. In: Poewe W, Jankovic J (eds) *Movement Disorders in Neurologic and Systemic Disease*. Cambridge Univestiy Press 2014;172-188.
30. Baumgaertel M, Kraemer M, Berlit P. Neurological complications of acute and chronic renal disease. In: Biller J, Ferro J (eds). *Handbook of Clinical Neurology. Neurologic Aspects of Systemic Diseases-Part I*. Edinburgh 2014;119:383-393.
31. Bhowmick S, Lang A. Movement disorders and renal diseases. *Movement Disorders and Clinical Practice* 2020;7:763-779.
32. Seifter J, Samuels M. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol* 2011;31:139-143.
33. Ellul M, Cross T, Lerner A. Asterixis. *Pract Neurol* 2016;1-3
34. Hocker S. Renal disease and neurology. *Continuum* 2017;23:722-743.
35. Dicuonzo F, Di Fede R, Salvati A, Palma M, de Mari M, Baldassarre G et al. Acute extrapyramidal disorder with bilateral reversible basal ganglia lesions in a diabetic uremic patient: diffusion-weighted imaging and spectroscopy findings. *J Neurol Sci* 2010;293:119-121.
36. Raskin N. Neurological complications of renal failure. In: Aminoff M (editor). *Neurology and General Medicine (3<sup>rd</sup> edition)* Churchill Livingstone, Philadelphia 2001:293-306.
37. Bansal V, Bansal S. Nervous system disorders in dialysis patients. In: Biller J, Ferro J (eds). *Handbook of Clinical Neurology. Neurologic Aspects of Systemic Diseases-Part I*. Elsevier 2014;395-404.
38. Arnold R, Issar T, Krishnan A, Pussell B. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2016;5:1-13.
39. da Silva C, da Rocha A, Jeronymo S, Mendes M, Milani F, Maia A et al. A preliminary study revealing a new association in patients undergoing maintenance hemodialysis manganese symptoms and T1 hyperintense changes in the basal ganglia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;28:1474-1479.
40. Vigliani M, Honnorat J, Antoine J, Vitaliani R, Giometto B, Psimaras D et al. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J Neurol* 2011;258:2058-2068.
41. Pedroso J, Barsottini O, Espay A. Movement disorders in metabolic disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:7.
42. Jakoby N. Electrolyte disorders and the nervous system. *Continuum* 2020;26:632-658.
43. Espay A. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid-base balance. In: Biller J, Ferro J (eds). *Handbook of Clinical Neurology. Neurologic Aspects of Systemic Diseases-Part I*. Edinburgh 2014:365-382.
44. Riggs J. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002;20:227-239.
45. de Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:709-716.
46. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's dis-

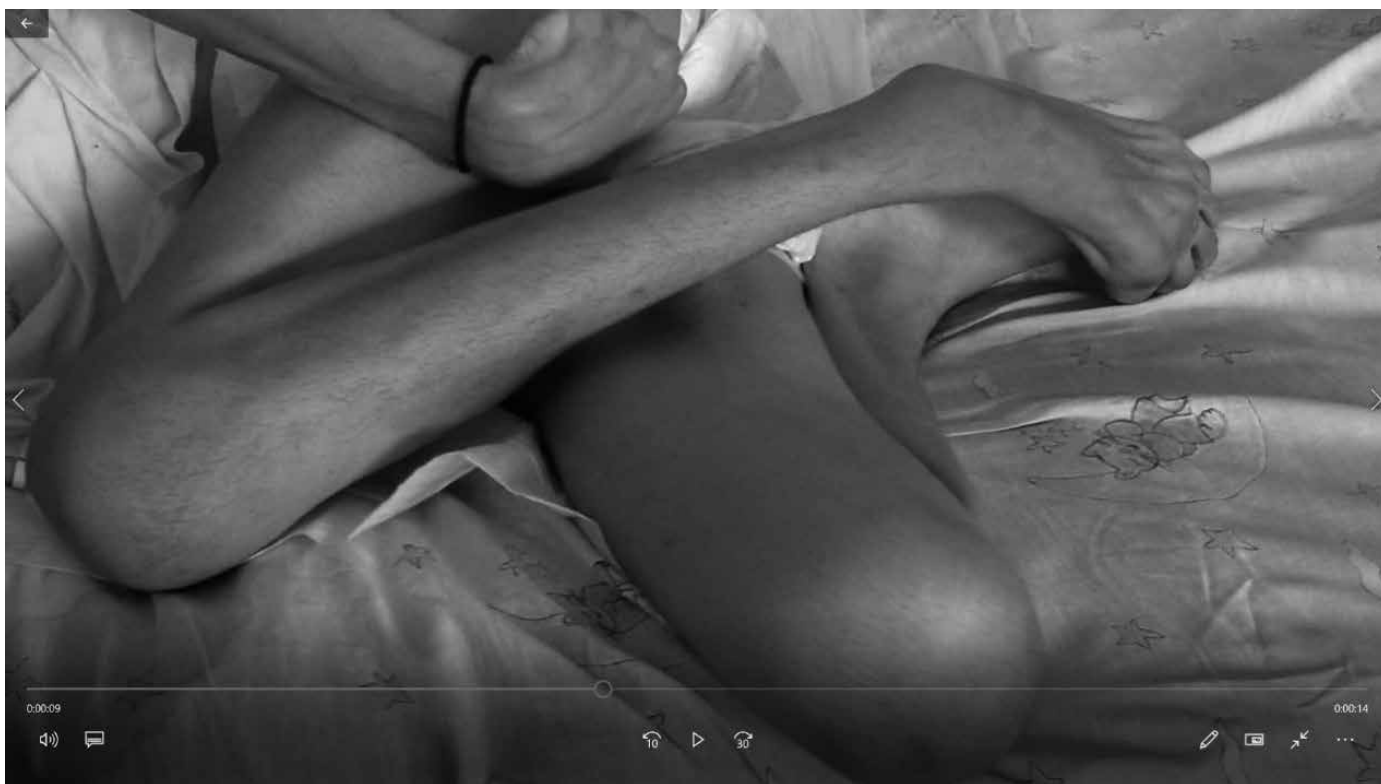
- ease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015;14:103-13.
47. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin* 2020; 38:417-432.
  48. Kumar M, Gaharwar U, Paul S, Poojary M, Pandhare K, Scaria V, Binukumar B. WilsonGen a comprehensive clinically annotated genomic variant resource for Wilson's Disease. *Sci Rep* 2020;10:9037.
  49. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology* 2020; 71:722-732.
  50. Pfeiffer RF. Wilson Disease. *Continuum* 2016 22:1246-61.
  51. Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 2):S64.
  52. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Review Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23:139-42.
  53. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S65.
  54. Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, Brunet AS, Broussolle E, Laurencin C, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology* 2020, 26;94:e2189-e2202.
  55. Pöhler M, Guttman S, Nadzemova O, Lenders M, Brand E, Zibert A, et al. CRISPR/Cas9-mediated correction of mutated copper transporter ATP7B. *PLoS One* 2020; 15:e0239411.
  56. Bansagi B, Lewis-Smith D, Pal E, Duff J, Griffin H, Pyle A. Phenotypic convergence of Menkes and Wilson disease. *Neurol Genet* 2016; 2:e119.
  57. Tümer Z, Petris M, Zhu S, Mercer J, Bukrinski J, Bilz S, et al. A 37-year-old Menkes disease patient-Residual ATP7A activity and early copper administration as key factors in beneficial treatment. *Clin Genet* 2017; 92:548-553.
  58. Chen P, Bornhorst J, Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci* 2018;23:1655-1679.
  59. Huang C, Chua NS, Lua CS, Chena RS, Schulzerb M, Calne DB. The natural history of neurological manganism over 18 years. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13: 143-145.
  60. Tuschl K, Clayton PT, Gospe SM Jr, Gulab S, Ibrahim S, Singhi P, et al. Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia caused by mutations in SLC30A10, a manganese transporter in man. *Am J Hum Genet* 2012; 90:457-66.
  61. Anagianni S, Tuschl K. Genetic Disorders of Manganese Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:33.
  62. Tuschl, K, Meyer, E, Valdivia, L E, Zhao, N, Dadswell, C, Abdul-Sada A, et al. Mutations in SLC39A14 disrupt manganese homeostasis and cause childhood-onset parkinsonism-dystonia. *Nature Commun* 2016;7:11601.
  63. Dusek P, Jankovic J, Weidong Le. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis* 2012;46:11-12.
  64. Curtis A, Fey C, Morris C, Bindoff L, Ince P, Chinney P et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001;28:350-354.
  65. Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: pathophysiology, presentation, differential diagnosis and management. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2016;6:355.
  66. Corradini E, Buzzetti E, Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders. *Mol Aspects Med* 2020;75:100896.
  67. Marchi G, Busti F, Zidanes A, Castagna A, Girelli D. Aceruloplasminemia: a severe neurodegenerative disorder deserving an early diagnosis. *Front Neurosci* 2019;13:325.
  68. Franchini M, Veneri D. Hereditary hemochromatosis. *Hematology* 2005;10:145-149.
  69. Palmer C, Vishnu P, Sanchez W, Aqel B, Riegert-Johnson D, Seaman L et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. *J Gen Inter Med* 2018;33:2230-2236.
  70. Kumar N, Rizek P, Sadikovic B, Adams P, Jog M. Movement disorders associated with hemochromatosis. *Can J Neurol Sci* 2016;43:801-808.
  71. Woothuis S, van Deursen C, te Lintelo M, Roze-man C, Beckman R. Neuromuscular manifestations in hereditary hemochromatosis. *J Neurol* 2010;257:1465-1472.

### ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ασθενής ηλικίας 17 ετών παρουσίασε αύξηση τρανσαμινασών, παράταση του INR και αναιμία, που διαπιστώθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο για διερεύνηση εμμυνορρυσιακών διαταραχών. Χορηγήθηκε

ορμονική θεραπεία για αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως και δεν έγινε περαιτέρω διερεύνηση της ηπατικής λειτουργίας. Τρεις μήνες μετά παρουσίασε συμπεριφορικές διαταραχές με αντικοινωνική συμπεριφορά, διαταραχή προσοχής και ύπνου. Τρεις μήνες αργότερα

Εικόνα 1.



επιδεινώθηκαν οι συμπεριφορικές διαταραχές και προστέθηκε νευρολογική σημειολογία με τρόμο και δυσχέρεια βάδισης. Προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα ψυχιατρικά συμπτώματα χορηγήθηκαν νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικά και βενζοδιαζεπίνες. Η κατάσταση της ασθενούς, κυρίως στα πλαίσια της κίνησης, συνέχισε να επιδεινώνεται και 3 μήνες μετά έχασε την ικανότητα βάδισης και παρουσίασε δυσκολία στην ομιλία και τη σίτιση. Εισήχθη αρχικά σε ψυχιατρική κλινική για διερεύνηση πιθανής αντίδρασης μετατροπής. Με τη συνδρομή νευρολόγου υπεβλήθη σε MRI, η οποία ανέδειξε συμμετρικές, αμφοτερόπλευρες, υψηλού σήματος βλάβες στον κερκοφόρο και το φακοειδή πυρήνα στην T2 και FLAIR ακολουθία, μαζί με εστίες υψηλού σήματος στους θαλάμους, το μεσεγκέφαλο και τη γέφυρα. Στην ωχρά σφαίρα παρατηρήθηκε αύξηση του σήματος στην T1 ακολουθία. Η κλινική

εικόνα και τα ευρήματα της MRI ήταν ύποπτα για νόσο του Wilson και ο περαιτέρω έλεγχος, που έδειξε χαμηλό επίπεδο σερουλοπλασμίνης στο αίμα (12mg/dL), αυξημένο επίπεδο χαλκού στα ούρα 24ώρου (195  $\mu\text{g}/24\text{h}$ ), δακτύλιο Kayser-Fleisher, ηπατικές διαταραχές κίρρωτικού τύπου, επιβεβαίωσαν τη διάγνωση της νόσου Wilson. Η ασθενής τη στιγμή της διάγνωσης παρουσίαζε βαριά γενικευμένη δυστονία με μόνιμη παραμόρφωση του προσώπου, του κορμού και άκρων (εικόνα 1), πλήρη αδυναμία ομιλίας και σίτισης. Υποβλήθηκε σε αγωγή με τριεντίνη, διϋδρικό οξικό ψευδάργυρο και συμπτωματική αγωγή για τη δυστονία (αντιχολινεργικά και βενζοδιαζεπίνες). Η κατάσταση της σταθεροποιήθηκε αρχικά και κατόπιν βελτιώθηκε, αλλά η ασθενής σήμερα, 2 χρόνια μετά τη διάγνωση δεν ανέκτησε ακόμη τη δυνατότητα ανεξάρτητης κίνησης.

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Αθηνά Μαρία Σιμιτσή, Λεωνίδας Στεφανής

Α΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

### Περίληψη

**Σκοπός:** Παραθέτουμε μια ανασκόπηση των κινητικών διαταραχών που μπορεί να εμφανιστούν σε κάποιες ενδοκρινολογικές διαταραχές και να περιπλέξουν την εικόνα τους.

**Δεδομένα:** Το νευρικό και το ενδοκρινικό σύστημα είναι άμεσα συνδεδεμένα μεταξύ τους και συμβάλλουν στην ομοίωση του οργανισμού. Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές μπορεί να δημιουργήσουν διάφορα νευρολογικά συμπτώματα μεταξύ των οποίων και κινητικές διαταραχές όπως τρόμος, χορεία, αταξία, βαλλισμό, Παρκινσονισμό, και μυόκλονο.

**Συμπέρασμα:** Οι κινητικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν σαν το πρώτο σύμπτωμα ενός ενδοκρινολογικού νοσήματος ή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της νόσου και η σύνδεσή τους με την υποκείμενη νόσο είναι πολλές φορές δύσκολο να αναγνωρισθεί. Κάποιες φορές αποτελούν αποτέλεσμα της θεραπείας ενός ενδοκρινολογικού νοσήματος, ενώ άλλες φορές, υποχωρούν με την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Σε πολλές περιπτώσεις η υποκείμενη παθοφυσιολογία που προκαλεί τις κινητικές διαταραχές δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί.

**Λέξεις ευρετηρίου:** κινητικές διαταραχές, τρόμος, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός, υπεργλυκαιμία, υποπαραθυρεοειδισμός

## MOVEMENT DISORDERS IN ENDOCRINOLOGICAL CONDITIONS

Athina Maria Simitsi, Leonidas Stefanis

First Department of Neurology, Eginitio Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

### Abstract

**Objective:** We provide a review of the movement disorders that can occur and complicate selected endocrine disorders.

**Background:** The nervous and the endocrine system are closely related and work together to maintain homeostasis of the human body. Endocrine dysfunctions may lead to various neurologic manifestations including movement disorders such as tremor, chorea, ataxia, ballism, parkinsonism and myoclonus.

**Conclusions:** Movement disorders may occur as the initial symptom of an endocrine disease or at any time during its course and their association with the underlying disease is often difficult to identify. Sometimes they are the result of the medical interventions required for the management of the endocrine condition, while other times they subside with the treatment of the underlying disease. In many cases, the underlying pathophysiology that causes movement disorders in the setting of endocrine dysfunction has not been clarified.

**Key words:** movement disorders, tremor, hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperglycemia, hypoparathyroidism

Πολλά ενδοκρινολογικά νοσήματα προκαλούν κινητικές διαταραχές. Αυτά τα οποία σχετίζονται με κλασσικές εκδηλώσεις κινητικών διαταραχών είναι τα ακόλουθα:

- 1) Διαταραχές θυρεοειδούς αδένος:
  - α) Υπερθυρεοειδισμός
  - β) Υποθυρεοειδισμός
- 2) Διαταραχές της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος:
  - α) Υπεργλυκαιμία
  - β) Υπογλυκαιμία
- 3) Διαταραχές παραθυρεοειδών αδένων:
  - α) Υπερπαραθυρεοειδισμός
  - β) Υποπαραθυρεοειδισμός
- 4) Διαταραχές του φλοιού των επινεφριδίων:
 

Πρωτοπαθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος Addison)

### ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Η πιο συνηθισμένη αιτία του υπερθυρεοειδισμού είναι η νόσος του Graves, αλλά τα αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να εμφανιστούν και λόγω καταστροφικής θυρεοειδίτιδας, θυλακιδώδους αδενώματος, τοξικής πολυοζώδους βρογχοκήλης ή υπερβολικού συμπληρώματος θυρεοειδικής ορμόνης (φαρμακευτική θυρεοτοξίκωση). Οι κινητικές διαταραχές που μπορεί να εμφανιστούν είναι οι ακόλουθες:

#### Τρόμος:

Ο τρόμος είναι η πιο συχνή κινητική διαταραχή στον υπερθυρεοειδισμό και ειδικά στην θυρεοτοξίκωση. Ο τρόμος τυπικά είναι υψηλής συχνότητας και μικρού εύρους, μπορεί να επηρεάσει την κεφαλή και τα άκρα και μπορεί να μοιάζει με ιδιοπαθή ή επαυξημένο φυσιολογικό τρόπο. Σε μια μικρή σειρά ασθενών με πρωτοδιάγνωση υπερθυρεοειδισμού, βρέθηκε ότι το 76% εμφάνισε τρόπο<sup>1</sup>. Τα χαρακτηριστικά του τρόμου και η απαντητικότητα του στην προπανολόνη υπαινίσσονται ότι η παθογένειά του διαμεσοληβείται από μια αυξημένη β-αδρενεργική κατάσταση<sup>2</sup>. Επίσης έχουν αναφερθεί και σπάνιες περιπτώσεις ορθοστατικού τρόμου λόγω υπερθυρεοειδισμού<sup>3</sup>. Τέλος θα πρέπει να έχουμε υπ'όψιν μας τον υπερθυρεοειδισμό σε περιπτώσεις επιδεινούμενου παρκινσονικού τρόμου ο οποίος δεν ανταποκρίνεται στην αντιπαρκινσονική αγωγή<sup>4</sup>.

#### Χορεία:

Μια σπάνια κινητική διαταραχή που σχετίζεται με τον υπερθυρεοειδισμό είναι η χορεία. Η χορεία εμφανίζεται κυρίως σε νεαρές γυναίκες με νόσο Grave's<sup>5</sup>. Η χορεία μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη, συνεχής ή παροξυσμική<sup>6, 7, 8, 9, 10</sup>. Η χορεία πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της άμεσης επίδρασης της θυρεοτοξίκωσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Φαίνεται ότι ο υπερθυρεοειδισμός οδηγεί μέσω διαφόρων μηχανισμών σε μια αναστρέψιμη, αυξημένη ανταπόκριση των υποδοχέων της ντοπαμίνης του ραβδωτού σώματος στη ντοπαμίνη<sup>11</sup>.

#### Μυόκλιονος και άλφα:

Μυόκλιονος έχει επίσης σπάνια αναφερθεί στον υπερθυρεοειδισμό, προσβάλλοντας τους κορμικούς μύς ή το πλάτυσμα<sup>12, 13</sup>.

Άλλες κινητικές διαταραχές όπως βαλθισμός και task-specific δυστονία έχουν επίσης σπάνια αναφερθεί<sup>14, 15</sup>.

Τα παραπάνω συμπτώματα συνήθως ανταποκρίνονται στη διόρθωση των υψηλών τιμών θυρεοειδικών ορμονών. Επιπρόσθετα ο τρόμος μπορεί να ανταποκριθεί και στη χορήγηση β αναστολέων όπως ειπώθηκε παραπάνω και η χορεία στη χορήγηση ντοπαμινεργικών ανταγωνιστών.

### ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Η πιο συχνή αιτία είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Άλλα αίτια μπορεί να είναι η χειρουργική αφαίρεση του θυρεοειδούς, η ακτινοθεραπεία και διάφορα φάρμακα όπως το λίθιο.

Ο υποθυρεοειδισμός έχει πολλά κοινά κλινικά χαρακτηριστικά με τη Νόσο Πάρκινσον όπως βραδυκίνηση, υπομιμία, υποφωνία, απάθεια και κατάθλιψη. Γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να έχουμε στο νου μας να ελέγχουμε την θυρεοειδική λειτουργία σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον που δεν ανταποκρίνονται καλά στην φαρμακευτική αγωγή γιατί μπορεί να συνυπάρχει υποθυρεοειδισμός<sup>16</sup>. Άλλες κινητικές διαταραχές που έχουν σχετιστεί με την παρουσία υποθυρεοειδισμού είναι οι εξής:

#### Παρεγκεφαλιδική αταξία:

Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις με αταξικό βάδισμα σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό<sup>17, 18</sup> ενώ σε κάποιες περιπτώσεις συνυπάρχει και τρόμος τελικού σκοπού, δυσμετρία και δυσαρθρία<sup>19</sup>. Επίσης έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας Hashimoto με συμπτώματα παρεγκεφαλιδικής αταξίας<sup>20, 21</sup>.

Η εγκεφαλοπάθεια Hashimoto είναι μια αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια ανταποκρινόμενη στα στεροειδή που σχετίζεται με τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Μπορεί να εμφανιστεί και χωρίς την παρουσία υποθυρεοειδισμού, και για αυτό τον λόγο η εξέταση των σχετικών αντισωμάτων anti-TPO, anti-TG θα πρέπει να γίνεται ακόμη και σε ευθυρεοειδικές καταστάσεις.

#### Χορεία και άλφα:

Έχει περιγραφεί περίπτωση αναστρέψιμης χορείας σε περίπτωση υποθυρεοειδισμού που υφείθηκε μετά από θεραπεία υποκατάστασης πολλών εβδομάδων<sup>22</sup>. Μια άλλη περίπτωση επίσης αναφέρθηκε όπου μια

ηλικιωμένη γυναίκα με εγκεφαλοπάθεια Hashimoto ανέπτυξε αιφνίδια έναρξη διαταραχών συμπεριφοράς με ταυτόχρονες χορειόμορφες κινήσεις των άκρων<sup>23</sup>.

Επίσης έχει αναφερθεί μια περίπτωση ασθενούς με νόσο Πάρκινσον που εμφάνισε μυόκλινο και εγκεφαλοπάθεια σε έδαφος υποθυρεοειδισμού. Τα συμπτώματα υφέθηκαν πλήρως μετά από θεραπεία υποκατάστασης<sup>24</sup>.

### ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Η υπεργλυκαιμία παρουσιάζεται συνήθως στον πρωτοπαθή σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου I (ινσουλινοεξαρτώμενος) και II (μη ινσουλινοεξαρτώμενος) και σπανιότερα στον δευτεροπαθή ΣΔ (νοσήματα που καταστρέφουν το πάγκρεας όπως παγκρεατίτιδα, διάφορες ενδοκρινοπάθειες, όπου έχουμε υψηλά επίπεδα ανταγωνιστών της ινσουλίνης, όπως στο σύνδρομο Cushing, φαρμακογενή ΣΔ κτλ).

Μη κετωτική υπεργλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί οξέως σε ασθενείς με ΣΔII και οι ασθενείς να αναπτύξουν, χορεία, ημι-χορεία και ημιβαλλισμό. Η MRI-εγκεφάλου στις T1 ακολουθίες μπορεί να δείξει αυξημένο σήμα στο αντίπλευρο κέλυφος<sup>25, 26</sup>. Επίσης έχει αναφερθεί αταξία<sup>27</sup>.

### ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Η υπογλυκαιμία μπορεί να αποτελεί επιπλοκή της αγωγής με ινσουλίνη και στους δύο τύπους ΣΔ, αλληλά και της από του στόματος αντιδιαβητικής αγωγής. Επίσης μπορεί να οφείλεται σε όγκους του παγκρέατος όπως το ινσουλίνωμα. Η υπογλυκαιμία συμβαίνει συχνά κατά τη διάρκεια άσκησης και νηστείας.

Τα αρχικά συμπτώματα οφείλονται στην έκκριση κατεχολαμινών: τρόμος, εφιδρώσεις και αίσθημα παλμών. Άλλες κινητικές διαταραχές που μπορεί να εμφανιστούν είναι παροξυσμική χορεία, αθέτωση και βαλλισμός<sup>28, 29, 30</sup>.

Σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ έχει περιγραφεί παρατεταμένη παρεγκεφαλιδική αταξία μετά από υπερβολική δόση ινσουλίνης<sup>31</sup>. Επίσης έχει αναφερθεί μυόκλινο σε περίπτωση υπογλυκαιμίας από ινσουλίνωμα, ο οποίος διαγνώστηκε κατά λάθος ως μυοκλονική επιληψία<sup>32</sup> καθώς και άλλες μυοκλονικόμορφες κινήσεις κεφαλής και άκρων<sup>33, 34</sup>. Τέλος έχει αναφερθεί παρκινσονισμός<sup>35</sup> και παροξυσμική δυστονία προκαλούμενη από άσκηση σε περίπτωση ινσουλινώματος<sup>36</sup>.

Εκτός από τον τρόπο, η υπεργλυκαιμία και η υπογλυκαιμία προκαλούν παρόμοιες κινητικές διαταραχές και ίσως αυτό οφείλεται σε ένα κοινό παθογενετικό μηχανισμό με τον οποίο οι διαταραχές των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου και το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων. Στην υπογλυκαιμία μάλιστα φαίνεται να παίζει ρόλο μια διαταραχή στον κύκλο του Krebs<sup>37</sup>.

### ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Τα συνήθη αίτια πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι μονήρη αδενώματα, υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων, μέρος του συνδρόμου της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN) και καρκίνωμα των παραθυρεοειδών αδένων. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός αφορά τη διάχυτη αδενωμάτωση υπερπλασία που επάγεται από κάποια διαταραχή εκτός των παραθυρεοειδών αδένων.

Και στις δύο περιπτώσεις το αποτέλεσμα είναι η υπερασβεστιαμία η σχέση της οποίας με κάποιες κινητικές διαταραχές και τον παρκινσονισμό δεν είναι σαφώς τεκμηριωμένη. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός που σχετίζεται με παρκινσονισμό ίσως είναι συμπτωματικός ή ίσως μπορεί να επιδεινώσει έναν προϋπάρχοντα παρκινσονισμό, και φαίνεται να βελτιώνεται με τη διόρθωση των επιπέδων ασβεστίου και παραθορμόνης<sup>38, 39</sup>.

### ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Οι περισσότερες περιπτώσεις υποπαραθυρεοειδισμού οφείλονται σε μετεχειρητική επιπλοκή σε επεμβάσεις των θυρεοειδούς ή των παραθυρεοειδών αδένων. Άλλες αιτίες μπορεί να είναι αυτοανοσία, γενετική διαταραχή, δευτεροπαθώς λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου στη νόσο Wilson, δευτεροπαθώς λόγω ανεπάρκειας μαγνησίου κ.ά.<sup>40</sup>. Στον ψευδο-υποπαραθυρεοειδισμό, παρά τα φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης, υπάρχει μειωμένη ανταπόκριση των οργάνων-στόχων.

Το αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η υπασβεστιαμία. Η υπασβεστιαμία μπορεί να προκαλέσει παρκινσονισμό, δυστονία, μυόκλινο, και χορεία<sup>41, 42, 43, 44</sup>. Επίσης έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις παροξυσμικής κινησιογενούς χορειοαθέτωσης<sup>45</sup> παρεγκεφαλιδική αταξία<sup>46</sup> καθώς και παρκινσονισμός με σχεδόν κατηγορημένη κάθετη οφθαλμοκινητικότητα – σακκάδες, εικόνα παρόμοια με προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (Progressive Supranuclear Palsy-Like Phenotype)<sup>47</sup>.

Χαρακτηριστικό του υποπαραθυρεοειδισμού με νευρολογικές διαταραχές είναι η παρουσία ασβεστώσεων στα βασικά γαγγλία όπως στη νόσο Fahr<sup>48, 49</sup>.

Ο ψευδοπαραθυρεοειδισμός επίσης έχει συσχετιστεί με παρκινσονισμό, παροξυσμική δυσκινησία και παρουσία ασβεστώσεων στα βασικά γαγγλία<sup>50, 51</sup>.

### ΝΟΣΟΣ ADDISON

Η πρωτοπαθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος Addison) συνήθως οφείλεται σε αυτοάνοσης αιτιολογίας καταστροφή του φλοιού των επινεφριδίων με αποτέλεσμα μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα και αύξηση της ACTH. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μια περίπτωση ασθενούς με νόσο Addison η οποία παρουσίασε κλασικό παρκινσονισμό: έντονη βραδυκίνηση, υπομυμία, υποφωνία, δυσκαμψία και

**Πίνακας 1.** Κινητικές Διαταραχές που προκαλούνται από Ενδοκρινολογικά Νοσήματα

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ
Υπερθυρεοειδισμός	Τρόμος, χορεία, μυόκλιονος
Υποθυρεοειδισμός	Παρκινσονισμός, χορεία, αταξία
Υπεργλυκαιμία	Χορεία, ημιβαθισμός
Υπογλυκαιμία	Τρόμος, χορεία, βαθισμός
Υπερπαραθυρεοειδισμός	Παρκινσονισμός
Υποπαραθυρεοειδισμός	Παρκινσονισμός, μυόκλιονος, χορεία, διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας
Νόσος Addison	Παρκινσονισμός

παρκινσονικό βάδισμα χωρίς όμως παρουσία τρόμου. Τα συμπτώματα υφέθηκαν με τη λήψη αγωγής για τη νόσο Addison (πρεδνιζολόνη και υδροκορτιζόνη). Δεν έχει βρεθεί κάποιος σαφής υποκείμενος μηχανισμός που να συνδέει τον παρκινσονισμό με τη νόσο Addison<sup>52</sup>.

Στον Πίνακα 1 φαίνονται συνοπτικά οι πιο συχνές κινητικές διαταραχές που προκαλούνται από ενδοκρινολογικά νοσήματα.

Παρακάτω παρουσιάζεται συνοπτικά περίπτωση ασθενούς με πρωτοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό και φαινότυπο προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης (PSP) που πρόσφατα αξιολογήθηκε στο Νοσοκομείο μας.

### Βιβλιογραφία

- Duyff R.F., Van den Bosch J., Laman D.M., van Loon B.J., Linssen W.H., "Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:750-5, 2000.
- Henderson J.M., Portmann L., Van Melle G., Haller E., Ghika J.A., "Propranolol as an adjunct therapy for hyperthyroid tremor". *Eur Neurol* 37:182-5, 1997.
- Tan E.K., Lo Y.L., Chan L.L., "Graves disease and isolated orthostatic tremor". *Neurology* 70 (16 Pt 2):1497-8, 2008.
- Kim H.T., Edwards M.J., Lakshmi Narsimhan R., Bhatia K.P., "Hyperthyroidism exaggerating parkinsonian tremor: a clinical lesson". *Parkinsonism Relat Disord* 11:331-2, 2005.
- Park J., Kim J.G., Park S.P., Lee H.W., "Asymmetric chorea as presenting symptom in Graves' disease". *Neurol Sci* 33:343-5, 2012.
- Ristić A.J., Svetel M., Dragasević N., Zarković M., Koprivsek K., Kostić V.S., "Bilateral chorea-ballism associated with hyperthyroidism". *Mov Disord* 19:982-3, 2004.
- Baba M., Terada A., Hishida R., Matsunaga M., Kawabe Y., Takebe K., "Persistent hemichorea associated with thyrotoxicosis". *Intern Med* 31:1144-6, 1992.
- Fischbeck K.H., Layzer R.B., "Paroxysmal choreoathetosis associated with thyrotoxicosis". *Ann Neurol* 6: 453-4, 1979.
- Yen D.J., Shan D.E., Lu S.R., "Hyperthyroidism presenting as recurrent short paroxysmal kinesigenic dyskinesia". *Mov Disord* 13: 361-3, 1998.
- Puri V., Chaudhry N., "Paroxysmal kinesigenic dyskinesia manifestation of hyperthyroidism". *Neurol India* 52: 102-3, 2004.
- Klawans H.L.Jr., Shenker D.M., "Observations on the dopaminergic nature of hyperthyroid chorea". *J Neural Transm* 33: 73-81, 1972.
- Teoh H.L., Lim E.C., "Platysmal myoclonus in subclinical hyperthyroidism". *Mov Disord* 20:1064-5, 2005.
- Loh L.M., Hum A.Y., Teoh H.L., Lim E.C., "Graves' disease associated with spasmodic truncal flexion". *Parkinsonism Relat Disord* 11: 117-9, 2005.
- Yu J.H., Weng Y.M., "Acute chorea as a presentation of Graves disease: case report and review". *Am J Emerg Med* 27: 369.e1-369.e3, 2009.
- Tan E.K., Chan L.L., "Movement disorders associated with hyperthyroidism: expanding the phenotype". *Mov Disord* 21: 1054-5, 2006.
- García-Moreno J.M., Chacón-Peña J., "Hypothyroidism and Parkinson's disease and the issue of diagnostic confusion". *Mov Disord* 18: 1058-9, 2003.
- Nickel S.N., Frame B., "Neurologic manifestations of myxedema". *Neurology* 8: 511., 1958.
- Jellinek E.H., Kelly R.E., "Cerebellar syndrome in myxoedema". *Lancet* 2:225, 1960.
- Sandyk R., "Cerebellar dysfunction in hypothyroidism". *S Afr Med J* 62:468, 1982.
- Manto M., Goldman S., Bodur H., "Syndrome cérébelleux associé à une encéphalopathie d'hashimoto" [Cerebellar syndrome associated with Hashimoto's encephalopathy]. *Rev Neurol (Paris)* 152(3):202-4, 1996.

21. Nakagawa H., Yoneda M., Fujii A., Kinomoto K., Kuriyama M., "Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 196-197, 2007.
22. Chotmongkol V., Bhuripanyo P., "Movement disorder in hypothyroidism: a case report". *J Med Assoc Thai* 72: 288, 1989.
23. Sharan A., Sengupta S., Mukhopadhyay S., Ghosh B., "Hashimoto's Encephalopathy Presenting with Chorea". *J Assoc Physicians India* 2015 63: 83-4, 2015.
24. Ehm G., Kim H.J., Jeon B., "Hypothyroidism-induced Reversible Encephalopathy as a Cause of Aggravation of Parkinsonism and Myoclonus in Parkinson's Disease". *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 7: 505, 2017.
25. Oh S.H., Lee K.Y., Im J.H., Lee M.S., "Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases". *J Neurol Sci* 200: 57-62, 2002.
26. Duker A.P., Espay A.J., "Images in clinical medicine. Hemichorea-hemiballism after diabetic ketoacidosis". *N Engl J Med* 363: e27, 2010.
27. Indiran V., Maduraimuthu P., "Rare presentation of unilateral weakness, involuntary movements and ataxia with subcortical t2 hypointensity in a diabetic patient: a case report". *Case Rep Radiol* 2012:768189, 2012.
28. Vittal P., Comella C., Shannon K., "Acute recurrent, persistent hypoglycemia-induced chorea/ballism in a diabetic patient on hemodialysis". *Neurology* 82 (10 Supplement) P4.059, 2014.
29. Takahashi S., Ohkawa S., "Paroxysmal bilateral ballism induced by hypoglycemia". *Rinsho Shinkeigaku* 46: 278-80, 2006.
30. Wolz M., Reichmann H., Reuner U., Storch A., Gerber J., "Hypoglycemia-induced choreoathetosis associated with hyperintense basal ganglia lesions in T1-weighted brain MRI". *Mov Disord* 25: 966-8, 2010.
31. Berz J.P., Orlander J.D., "Prolonged cerebellar ataxia: an unusual complication of hypoglycemia". *J Gen Intern Med* 23: 103-5, 2008.
32. Jaladyan V., Darbinyan V., "Insulinoma misdiagnosed as juvenile myoclonic epilepsy". *Eur J Pediatr* 166: 485-7, 2007.
33. Shah V.S., Sardana V., "Sudden jerky head movement in hypoglycemia". *Ann Mov Disord* 3: 44-6, 2020.
34. Nakajima N., Ueda M., Nagayama H., Katayama Y., "Hypoglycemia-induced spontaneous unilateral jerking movement in bilateral internal capsule posterior limb abnormalities". *J Neurol Sci* 338: 220-2, 2014.
35. Gil Y.E., Yoon J.H., "Hypoglycemia-induced parkinsonism with vasogenic basal ganglia lesion". *Parkinsonism Relat Disord* 49: 112-113, 2018.
36. Tan N.C., Tan A.K., Sitoh Y.Y., Loh K.C., Leow M.K., Tjia H.T., "Paroxysmal exercise-induced dystonia associated with hypoglycaemia induced by an insulinoma". *J Neurol* 249: 1615-6, 2002.
37. Sutherland G.R., Tyson R.L., Auer R.N., "Truncation of the krebs cycle during hypoglycemic coma". *Med Chem* 4: 379-85, 2008.
38. De Rosa A., Rinaldi C., Tucci T., Pappatà S., Rossi F., Morra V.B., et al., "Co-existence of primary hyperparathyroidism and Parkinson's disease in three patients: an incidental finding?". *Parkinsonism Relat Disord* 17: 771-3, 2011.
39. Ohya Y., Osaki M., Sakai S., Kimura S., Yasuda C., Ago T., et al., "A case of hyperparathyroidism-associated parkinsonism successfully treated with cinacalcet hydrochloride, a calcimimetic". *BMC Neurol* 18: 62, 2018.
40. Khan A.A., AbuAlrob H., Punthakee Z., Shrayyef M., Werfalli R.E., Kassem H.A., et al., "Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypoparathyroidism in Canada". *Endocrine* 2021 (ahead of print).
41. Gálvez-Jiménez N., Hanson M.R, Cabral J., "Dopa-resistant parkinsonism, oculomotor disturbances, chorea, mirror movements, dyspraxia, and dementia: the expanding clinical spectrum of hypoparathyroidism. A case report". *Mov Disord* 15: 1273-6, 2000.
42. Mancini F., Zangaglia R., Cristina S., Tassorelli C., Uggetti C., Nappi G., et al., "Secondary cervical dystonia in iatrogenic hypoparathyroidism associated with extensive brain calcifications". *Funct Neurol* 21: 165-6, 2006.
43. Desai K., Walzade P., Ravat S.H., Agarwal P.A., "Adult-Onset Isolated Hemichorea Revealing Iatrogenic Hypoparathyroidism and Bilateral Basal Ganglia Calcification". *Ann Indian Acad Neurol* 22: 496-499, 2019.
44. Ueno Y., Fujishima K., Kobayashi H., Mizuno Y., Okuma Y., "Cortical myoclonus due to hypocalcemia 12 years after thyroidectomy". *Clin Neurol Neurosurg* 108: 400-3, 2006.
45. Micheli F., Pardo M.F., Parera I.C., Giannoula R., "Idiopathic hypoparathyroidism and paroxysmal kinesigenic choreoathetosis". *Ann Neurol* 26: 415, 1989.
46. Abe S., Tojo K., Ichida K., Shigematsu T., Hasegawa T., Morita M., et al., "A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations". *Intern Med* 35: 129-34, 1996.
47. Kim T.W., Park I.S., Kim S.H., Lee K.S., Kim Y.I., Kim J.S., "Striopallidodentate calcification and progressive supranuclear palsy-like phenotype in a patient with idiopathic hypoparathyroidism". *J Clin Neurol* 3: 57-61, 2007.



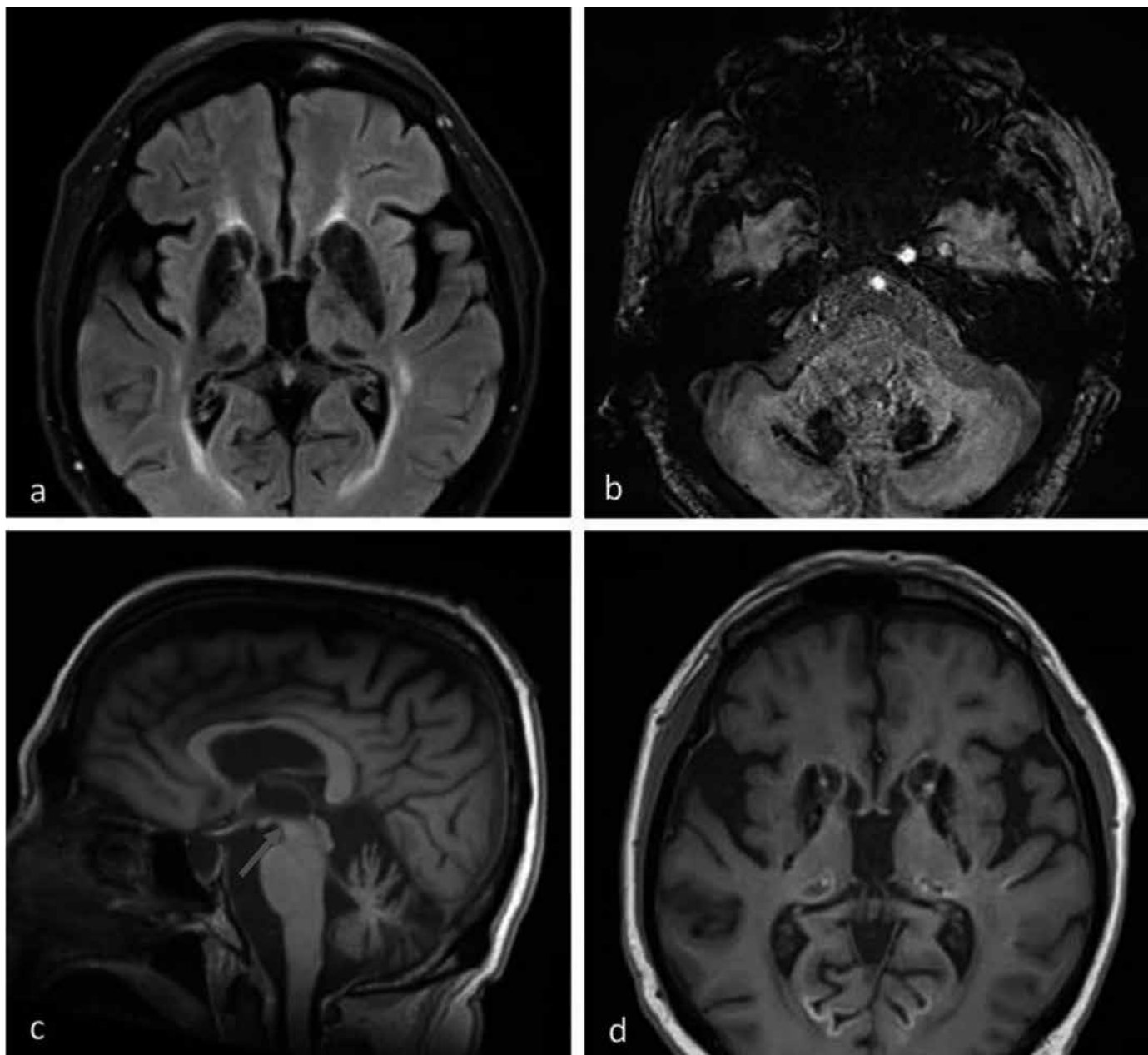
48. Mendes E.M., Meireles-Brandão L., Meira C., Morais N., Ribeiro C., Guerra D., "Primary hypoparathyroidism presenting as basal ganglia calcification secondary to extreme hypocalcemia". Clin Pract 8: 1007, 2018.
49. Mejdoubi M., Zegermann T., "Neurological picture. Extensive brain calcification in idiopathic hypoparathyroidism". J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 1328, 2006.
50. Song C.Y., Zhao Z.X., Li W., Sun C.C., Liu Y.M., "Pseudohypoparathyroidism with basal ganglia calcification: A case report of rare cause of reversible parkinsonism". Medicine (Baltimore) 96: e6312, 2017.
51. Dure L.S. 4th, Mussell H.G., "Paroxysmal dyskinesia in a patient with pseudohypoparathyroidism". Mov Disord 13: 746-8, 1998.
52. Wali G.M., "Parkinsonism associated with Addison's disease". Mov Disord. 18: 340-2, 2003.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

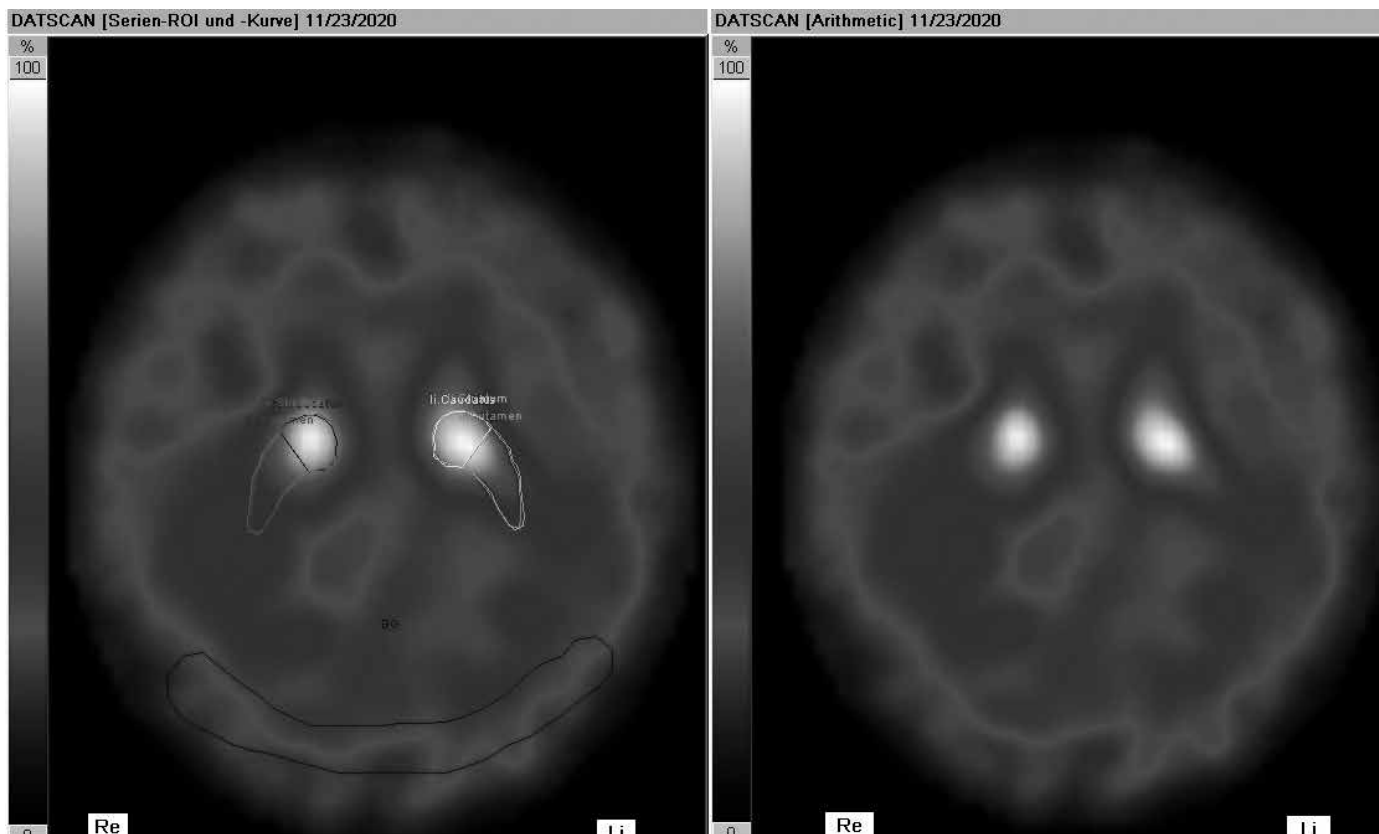
Πρόκειται για άνδρα 72 ετών με προϊούσα δυσαρθρία-υποφωνία από 10ετίας. Εν συνεχεία στα συμπτώματα προστέθηκαν δυσκολία στην έγερση από καθιστή και ύπτια θέση και σταδιακά μια ήπια διαταραχή στην βάδιση. Από το α/α αναφέρεται ιδιοπαθής υποαπαρathyρεοειδισμός από 40ετίας, στεφανιαία νόσος και αρθρίτιδα χειρών άμφω. Από 4ετίας η βάδιση επιδεινώθηκε περαιτέρω και άρχισαν οι πτώσεις. Από 6μήνου ο ασθενής εμφάνισε μεγάλη αστάθεια στην βάδιση με αποτέλεσμα συνεχείς πτώσεις, ενώ πλέον η δυσαρθρία και η υποφωνία ήταν τόσο έντονες, σε βαθμό που με δυσκολία γινόταν κατανότης. Το τελευταίο διάστημα είχε εμφανίσει και δυσκαταποσία. Όταν προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας παρουσίαζε την εξής εικόνα: έντονη υποφωνία-δυσαρθρία χωρίς όμως αφασία πρόσληψης ή εκπομπής όσο αυτό μπορούσε να εκτιμηθεί. Παρουσίαζε επίσης έντονη δυσκαμψία στον αυχένα και ελάχιστη στον αριστερό αγκώνα. Το δεξιό κάτω άκρο εμφάνιζε δυστονία με στροφή προς τα έξω, ενώ έπασχε και από γενικευμένη βραδυκίνηση. Εκλιούνταν το μαστήριο αντανακλαστικό και αρχέγονα αντανακλαστικά, όπως το μυζητικό. Παρουσίαζε έκπληκτο βλέμμα, μειωμένους βλεφαρισμούς, αργή παρακολούθηση στον οριζόντιο άξονα και περιορισμό της οφθαλμοκινητικότητας στον κάθετο άξονα και ειδικά στην προς τα άνω κίνηση η οποία ήταν σχεδόν κατηρημένη. Οι σακκαδικές κινήσεις στον κάθετο άξονα και προς τις δύο κατευθύνσεις ήταν κατηρημένες. Η έγερση ήταν εφικτή μόνο με αμφοτερόπλευρη στήριξη, ενώ η βάδιση ήταν πολύ ασταθής με τάση πτώσης προς τα πίσω. Ειδικά στη στροφή χρειαζόταν να υποβαστάζεται για να μην πέσει. Επίσης εμφάνιζε ήπια μελοκινητική απραξία και θετικό σημείο χειροκροτήματος. Η ενδελεχέστερη εξέταση των νωτικών του λειτουργιών δεν κατέστη δυνατή λόγω της επιβαρυσμένης κατάστασής του. Η Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου την οποία προσκόμισε ανέδειξε εστίες χαμηλού σήματος στην T2 και FLAIR στο κέλυφος των φακοειδών πυρήνων και στην ωχρά

σφαίρα, στους θαλάμους, ιδιαίτερα προς την οπίσθια επιφάνεια αυτών και το προσκεφάλαιο, στην περιοχή των οδοντωτών πυρήνων της παρεγκεφαλίδας, ενώ στην ακολουθία SWI οι αλλοιώσεις αυτές αναδεικνύονται με μεγαλύτερη έκταση και χαμηλότερο σήμα (Εικόνα 1a,b). Επίσης εμφάνιζε βαθμό μετωπιαίας ατροφίας, χωρίς όμως ατροφία μεσεγκεφάλου (Εικόνα 1c). Στην T1 ακολουθία σε μερικά τμήματα οι βλάβες παρουσιάζουν αυξημένο σήμα που πιθανώς οφείλεται στην παράδοση συμπεριφορά που μερικές φορές εμφανίζει το ασβέστιο στις T1 ακολουθίες (Εικόνα 1d). Το σπινθηρογράφημα βασικών γαγγλίων (DAT SCAN) στο οποίο είχε υποβληθεί ανέδειξε σαφή μείωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στα κελύφη των φακοειδών πυρήνων άμφω, με εντονότερη μείωση δεξιά (Εικόνα 2). Στο παρελθόν είχε λάβει αγωγή με λεβοντόπα χωρίς ιδιαίτερη ανταπόκριση. Ελάμβανε θεραπεία υποκατάστασης με ασβέστιο (χωρίς όμως ικανοποιητική ρύθμιση), αντιυπερτασικά και δονεπεζίλη. Συνεστήθη διενέργεια νέας αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου, η οποία παρουσίαζε εικόνα παρόμοια με παλαιότερα, με αμφοτερόπλευρες εναποθέσεις ασβεστίου στα βασικά γάγγλια, στον θάλαμο, στους οδοντωτούς πυρήνες της παρεγκεφαλίδας και στην εν τω βάθει λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων (Εικόνα 3). Εν κατακλείδι, παρουσιάζουμε έναν ασθενή με ιδιοπαθή υποαπαρathyρεοειδισμό, διαταραχή της κάθετης οφθαλμοκινητικότητας και αξονικής κατανομής παρκινσονισμό, με δυσκαμψία αυχένα, έκπληκτο βλέμμα, πτώσεις, δυσαρθρία και δυσκαταποσία, προσομοιάζοντα φαινόμενο PSP, χωρίς ανταπόκριση στη ντοπαμινεργική θεραπεία. Είναι ενδιαφέρον ότι ο ασθενής, με το παθολογικό DAT SCAN, είχε σαφή ένδειξη εκφύλισης της μελαινοραβδωτής οδού, υποδηλώνοντας ότι ο υποαπαρathyρεοειδισμός/ υπασβεστιαμία, πέραν της παθολογικής εναπόθεσης ασβεστίου μετασυναπτικά, μπορεί να επηρεάσει τον άξονα αυτόν και προσυναπτικά. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχουν σχετικές αναφορές στην βιβλιογραφία που συνδέουν φαινόμενο PSP με υποαπαρathyρεοειδισμό, αλλά πρόκειται για εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο.

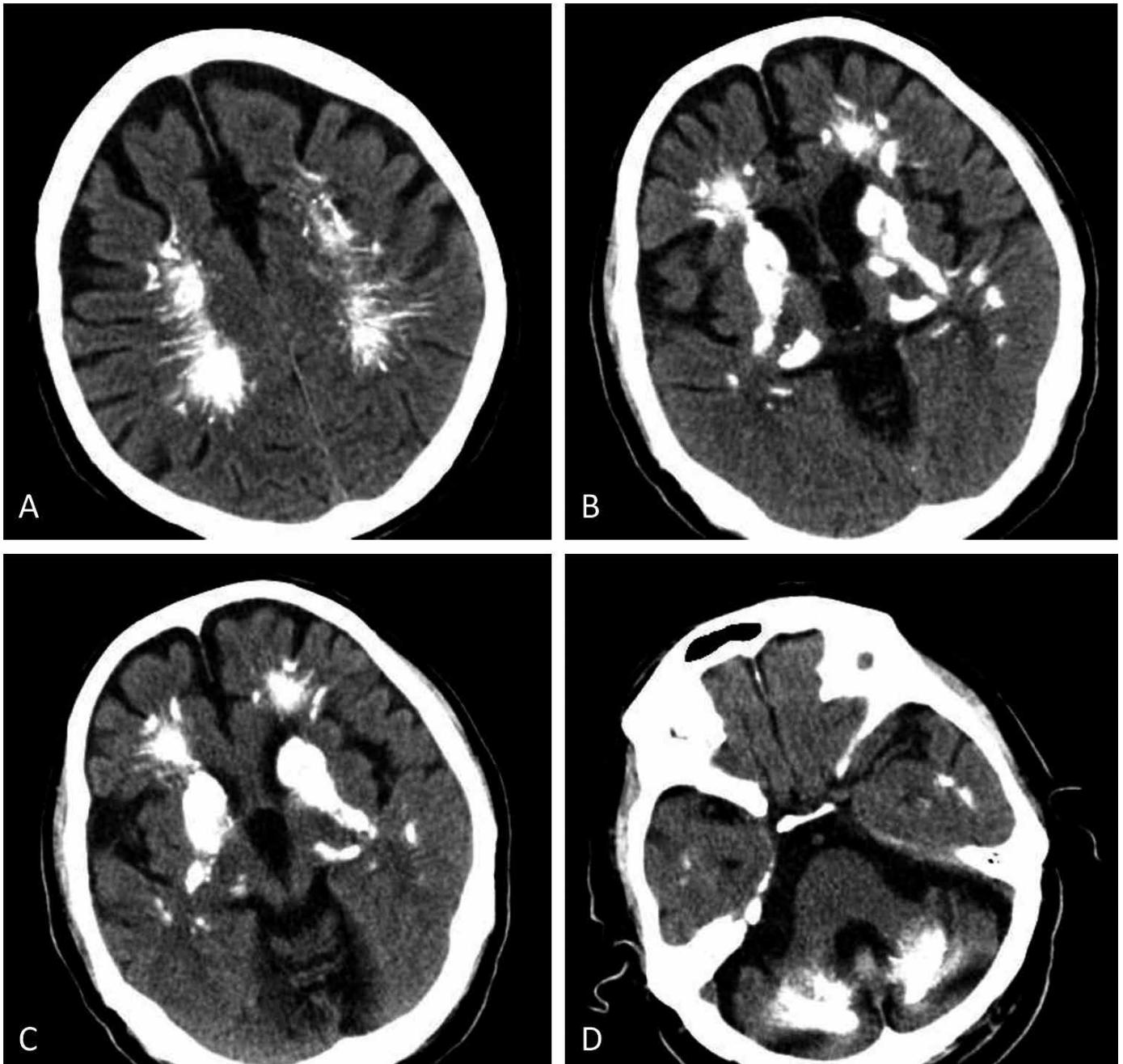
**Εικόνα 1.** Στην ακολουθία FLAIR της MRI εγκεφάλου φαίνονται εστίες χαμηλού σήματος στο κέλυφος των φακοειδών πυρήνων, στην ωχρά σφαίρα και στους θαλάμους (1a), στην ακολουθία SWI χαμηλό σήμα στους οδοντωτούς πυρήνες της παρεγκεφαλίδας (1b), σε οβελιαία τομή T1 φαίνεται βαθμός μετωπιαίας ατροφίας, χωρίς όμως ατροφία μεσεγκεφάλου άλλα ίσως ήπια αυξημένο σήμα σε αυτόν (βέλος) (1c) ενώ σε αξονικές τομές T1 σε μερικά τμήματα των βασικών γαγγλίων και των θαλάμων παρουσιάζεται αυξημένο σήμα (1d).



**Εικόνα 2.** Σπινθηρογράφημα βασικών γαγγλίων εγκεφάλου



**Εικόνα 3.** Αξονική τομογραφία εγκεφάλου: Φαίνονται αμφοτερόπλευρες εναποθέσεις ασβεστίου στα βασικά γάγγλια, στον θάλαμο, στους οδοντωτούς πυρήνες της παρεγκεφαλίδας και στην εν τω βάθει λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων (Α-Δ).



## ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ευαγγελία Γκίζα<sup>1</sup>, Χρυσάνθη Βαδικόλια<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

<sup>2</sup> Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

### Περίληψη

Οι κινητικές διαταραχές, αντίθετα με άλλα νευρολογικά συμπτώματα, αποτελούν σπάνιες εκδηλώσεις των αιματολογικών νοσημάτων. Εμφανίζονται σε διαφορετικές κατηγορίες αιματολογικών διαταραχών, όπως επίσης και στα πλαίσια σπάνιων γενετικών συνδρόμων που συνδυάζουν κινητικές διαταραχές με αιματολογικές εκδηλώσεις, όπως η νεροακανθοκυττάρωση. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η περιγραφή του φάσματος των κινητικών διαταραχών που εμφανίζονται στα πλαίσια αιματολογικών νοσημάτων και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους με στόχο την αναγνώριση και την αντιμετώπισή τους.

**Λέξεις ευρετηρίου:** κινητικές διαταραχές, αιματολογικά νοσήματα, νεροακανθοκυττάρωση

## MOVEMENT DISORDERS IN HEMATOLOGIC DISEASES

Evangelia Giza<sup>1</sup>, Chrysanthi Vadikolia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, General Hospital of Thessaloniki, "Hippocraton"

<sup>2</sup> Department of Hematology, General Hospital of Thessaloniki "G. Papanikolaou"

### Abstract

Unlike other neurologic symptoms, movement disorders represent uncommon manifestations of hematologic diseases. They occur in different categories of hematologic disorders as well as a part of genetic syndromes, which combine movement disorders and hematologic abnormalities, such as neuroacanthocytosis. The purpose of this review is to describe the spectrum of the movement disorders in the context of hematologic diseases and their distinguishing features focusing on recognition and management of these disorders.

**Key words:** movement disorders, hematologic diseases, neuroacanthocytosis

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κινητικές διαταραχές γενικά αποτελούν σπάνιες νευρολογικές διαταραχές των αιματολογικών νοσημάτων. Πρόκειται για δευτεροπαθείς εκδηλώσεις κινητικών διαταραχών, όπως η χορεία, ο μυόκλονος, ο, παρκινσονισμός κ.ά. με παροδικό συνήθως χαρακτήρα ή μπορεί να αποτελούν βασικό στοιχείο γενετικού συνδρόμου, που συνδυάζει νευρολογικές και αιματολογικές εκδηλώσεις, όπως η νεροακανθοκυττάρωση. Σε αρκετές περιπτώσεις πρόκειται για αναφορές μεμονωμένων περιστατικών στη βιβλιογραφία, σε αντιδιαστολή με το συχνότερο σύνδρομο ανήσυχων άκρων στη σιδηροπενική αναιμία. Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των κινητικών διαταραχών, χαρακτηριστικό είναι ότι βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στη θεραπεία του υποκείμενου αιματολογικού νοσήματος.

### ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ο όρος Σιδηροπενική Αναιμία (ΣΑ) αναφέρεται στην ερυθροποίηση υπό συνθήκες απόλυτης έλλειψης σιδήρου, που προϋποθέτει την εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου στον οργανισμό. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας σε παγκόσμια κλίμακα [1]. Είναι μικροκυτταρική αναιμία με χαμηλές τιμές σιδήρου και φερριτίνης (<10 μg/L) και χαμηλή σιδηροδεσμευτική ικανότητα (<16%). Αίτια περιορισμένης πρόσληψης ή απορρόφησης σιδήρου αποτελούν: 1. Κακή θρέψη στα παιδιά, 2. Δυσασπορρόφηση (κοιλιοκάκη, νόσος του Crohn, ολική γαστρεκτομή, χειρουργική παράκαμψη στομάχου κ.ά.), 3. Παθολογική λειτουργία τρανσφερρίνης (συγγενής ατρανσφερριναίμια, αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της τρανσφερρίνης, πολυμορφισμοί τρανσφερρίνης).

Το σύνδρομο ανήσυχων άκρων (Restless Legs Syndrome, RLS) αποτελεί τη συχνότερη κινητική διαταραχή, που πολλές φορές συνυπάρχει με νευρολογικά ή άλλα νοσήματα και με τον όρο δευτεροπαθές σύνδρομο ανήσυχων άκρων να χρησιμοποιείται στο παρελθόν για αυτές τις περιπτώσεις [2]. Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα. Καταγράφεται υψηλότερη συχνότητα RLS σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία αλλά και σε ασθενείς με έλλειψη σιδήρου, χαμηλή τιμή φερριτίνης στον ορό, αλλά φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης [3, 4]. Δεν παρατηρείται διαφοροποίηση στη φαινομενολογία, αλλά η αναγνώριση αυτών των ασθενών κατά τη διαγνωστική προσέγγιση είναι σημαντική, διότι η αναπήρωση της έλλειψης σιδήρου βελτιώνει ή εξαλείφει τα συμπτώματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων [5]. Έχουν δημοσιευτεί κατευθυντήριες οδηγίες για χορήγηση σιδήρου για τη θεραπεία RLS σε ενήλικες και παιδιά σύμφωνα με τις οποίες η από του στόματος χορήγηση ferrous sulfate 325mg δύο φορές ημερησίως είναι δυναμικά αποτελεσματική σε ασθενείς με φερριτίνη <75 μg/l [6]. Συστήνεται η χρήση ενδοφλεβίως ferric carboxymaltose (1000 mg σε μία έγχυση) για τη θεραπεία μέτριου και σοβαρού RLS όταν τα επίπεδα της φερριτίνης είναι < 300 μg/L και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης < 45% [6].

## ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα Μυελοΐπερπλαστικά νοσήματα είναι χρόνιες παθήσεις που οφείλονται στον κλωνικό πολλαπλασιασμό ενός άωρου πολυδύναμου αιμοποιητικού κυττάρου του μυελού των οστών, και οδηγούν σε υπερπαραγωγή μίας ή περισσότερων αιμοποιητικών σειρών.

### Αληθής πολυκυτταραιμία

Η Αληθής πολυκυτταραιμία ή πολυερυθραιμία ή ερυθροκυττάρωση (Polycythemia Vera, PV) είναι η αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, πάνω από τα αποδεκτά φυσιολογικά όρια. Η αυξημένη Hb (>18,5g/dl στους άνδρες, >16.5g/dl στις γυναίκες) διακρίνεται σε απόλυτη (ή αληθή) (αύξηση της μάζας ερυθρών) και σχετική (ή ψευδή) ερυθροκυττάρωση (φυσιολογική μάζα). Η απόλυτη διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πολυκυτταραιμία. Συνήθως ανευρίσκεται μετάλλαξη στο γονίδιο της janus kinase 2 (JAK2) [7]. Ερυθρότητα προσώπου, ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, παραισθησίες, κνησμός, ερυθρομελαλγία (αύξηση θερμοκρασίας δέρματος, αίσθημα καύσου, ερυθρότητα) είναι τα κύρια κλινικά συμπτώματα.

Νευρολογικές επιπλοκές συμβαίνουν συχνά στην αληθή πολυκυτταραιμία. Η χορεία αποτελεί μια σπάνια εκδήλωση αλλά τη συχνότερη κινητική διαταραχή που απαντάται στην αληθή πολυκυτταραιμία (0.5-5% των περιπτώσεων) [8]. Εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες

ηλικίας >50 έτη και γι' αυτό το λόγο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση χορείας με όψιμη έναρξη [9,10]. Εκδηλώνεται συνήθως με οξεία έναρξη με τη μορφή γενικευμένης χορείας με κυρίως στοματογοναθική προβολή και σε κάποιες περιπτώσεις ημιχορείας [9, 11, 12]. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις εμφανίζονται βαλλιστικού τύπου κινήσεις [12]. Η χορεία και άλλα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να προηγούνται των αιματολογικών διαταραχών [13, 14] ή να συνδέονται με επιδείνωση των αιματολογικών παραμέτρων [15]. Ο μηχανισμός που οδηγεί στην εμφάνιση χορείας στην αληθή πολυκυτταραιμία δεν είναι ξεκαθαρισμένος και έχουν προταθεί διάφορες ερμηνείες. Δεδομένου ότι απαντάται εξαιρετικά σπάνια στη δευτεροπαθή πολυκυτταραιμία [16], θεωρείται πιθανή η εμπλοκή μοριακής διαταραχής [10].

Η πορεία της χορείας συχνά υφίσταται διακυμάνσεις ανάλογα με τις τιμές του αιματοκρίτη χωρίς να υπάρχει στενή σχέση μεταξύ τους. Η χορεία που εμφανίζεται στην πολυκυτταραιμία είναι συνήθως αναστρέψιμη, αλλά μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες μέχρι χρόνια εμμένοντας στη θεραπεία [11]. Η θεραπεία της νόσου γίνεται με: α. αφαιμάξεις (Ht <45%), β. ασπιρίνη (80-250 mg/dl), γ. κυτταροστατικά φάρμακα με σκοπό την καταστολή της ερυθροποίησης (υδροξυουρία, ιντερφερόνη) και τα τελευταία χρόνια με αναστολές της JAK2 κινάσης (Jakavi). Η φαρμακευτική θεραπεία της νόσου μαζί με επαναλαμβανόμενες αφαιμάξεις συνήθως βελτιώνουν τη χορεία [8, 12, 17]. Ωστόσο, κάποιες ανθιστάμενες περιπτώσεις έχουν αντιμετωπιστεί επιτυχώς με τετραβενάζινη και αλοπεριδόλη [11, 12, 14, 17].

### Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση

Μυελοΐπερπλαστική νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η κλωνική αιμοποίηση δεν συνοδεύεται από χαρακτηριστική κυτταρογενετική ανωμαλία (καρυότυπος φυσιολογικός στο 95% των περιπτώσεων). Φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα θρομβοποιητίνης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση. Η μετάλλαξη V617F της JAK2 έχει βρεθεί στο 50% των ασθενών. Οι μισοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί (θρομβοκυττάρωση σαν τυχαίο εύρημα σε γενική αίματος). Κατά την πορεία της νόσου οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν αγγειοκινητικές, θρομβωτικές και αιμορραγικές εκδηλώσεις [10].

Εκτός από την περιγραφή της χορείας στην αληθή πολυκυτταραιμία αναφέρονται στη βιβλιογραφία δύο περιπτώσεις γενικευμένης χορείας όψιμης έναρξης με κυρίως στοματογοναθική προσβολή που συνδέονται με JAK2 θετική μετάλλαξη σε ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία [18,19].

## ΕΛΛΕΙΨΗ Β12

Η βιταμίνη Β12 (κοβαλαμίνη) διαδραματίζει σημα-

νικό ρόλο στη σύνθεση του DNA και στη λειτουργία των νευρικού συστήματος. Η έλλειψη της μπορεί να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα αιματολογικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών οι οποίες συχνά είναι αναστρέψιμες μετά από την ορθή διάγνωση και τη θεραπεία. Αίτια έλλειψης αποτελούν: ανεπαρκής πρόσληψη (π.χ. αλκοόλ, ηλικιωμένοι, χορτοφάγοι), σύνδρομο δυσαπορρόφησης, παρατεταμένη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και αποκλειστών των H2 υποδοχέων της ισταμίνης, έλλειψη ενδογενούς παράγοντα ή τοιχωματικών κυττάρων (κακοήθης αναιμία, ατροφική γαστρίτιδα, μετά από γαστρεκτομή), ειλεϊκή δυσαπορρόφηση, εντερίτιδα (νόσος του Crohn), εκτομή ειλεού, βακτηριακή υπερανάπτυξη, μόλυνση με Ταινία, μη αποτελεσματική μεταφορά, ανεπάρκεια τρανσκοβαλαμίνης. Η έλλειψη B12 είναι συνηθέστερη σε αυτοάνοσα νοσήματα (διαβήτης, νοσήματα θυρεοειδούς, PA, σύνδρομο Sjögren, ΣΕΛ, Addison, ρεύκη κ.ά.). Η έλλειψη μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα. Μπορεί να εμφανισθεί αιμόλυση και πανκυτταροπενία. Σταδιακά εμφανίζεται κόπωση, καύσος γλώσσας, απώλεια μαλλιών [20, 21].

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις της έλλειψης B12 περιλαμβάνουν ένα ευρύ φαινοτυπικό φάσμα, μπορεί να προηγούνται της μακροκυττάρωσης και της αναιμίας και ενίοτε να είναι τα μόνα συμπτώματα [21]. Οι κινητικές διαταραχές αποτελούν σπάνιες εκδηλώσεις της έλλειψης B12 και μπορεί να αφορούν τρόμο, χορεία, δυστονία, μυόκλινο, παρκινσονισμό ή συνδυασμό αυτών τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά [22]. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες ερμηνείας της εμφάνισης κινητικών διαταραχών [23]. Το χαρακτηριστικό πάντως είναι η απάντηση στην αναπλήρωση της B12 [21].

### ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η Δρεπανοκυτταρική αναιμία (Sickle cell disease, SCD) αφορά σοβαρές κληρονομούμενες διαταραχές που προκαλούνται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-σφαιρίνης σχηματίζοντας την Αιμοσφαιρίνη S. Όταν υπάρχει έλλειψη οξυγόνου η Αιμοσφαιρίνη S αλλάζει μορφή σχηματίζοντας τα τυπικά δρεπανοκύτταρα. Αυτά τα ερυθρά είναι άκαμπτα και προκαλούν ισχαιμία μπλοκάροντας την μικροκυκλοφορία και δίνουν κλινικές εκδηλώσεις. Καθώς τα κύτταρα καταστρέφονται απομακρύνονται από την κυκλοφορία από μακροφάγα και προκαλούν οξειδωτικό stress και φλεγμονή από την απελευθέρωση ελεύθερων μορίων αίμας και αιμολυτική αναιμία [24-26].

Αν και κατά κανόνα η δρεπανοκυτταρική αναιμία συνδέεται με την εμφάνιση ΑΕΕ [27], έχουν καταγραφεί περιπτώσεις εμφάνισης κινητικών διαταραχών τόσο σε ασθενείς όσο και σε φορείς. Υπάρχουν αναφορές σε παιδιά και ενήλικες για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης περιοδικών κινήσεων των άκρων στον ύπνο (Periodic Limb Movement Syndrome, PLMS) και μάλιστα συν-

δέεται με τη βαρύτητα των αιματολογικών διαταραχών στη δρεπανοκυτταρική αναιμία [28-30]. Πρόκειται για περιοδικές, στερεότυπες κινήσεις των άνω ή των κάτω άκρων, που συνδέονται με διακοπή του ύπνου και συμπτώματα του συνδρόμου των ανήσυχων κάτω άκρων. Ο ακριβής μηχανισμός PLMS δεν είναι γνωστός αν και πιθανολογείται διαταραχή στο μεταβολισμό του σιδήρου παρόμοια με το σύνδρομο ανήσυχων άκρων [28]. Υπάρχουν επίσης μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων χορείας σε ασθενή αθλή και φορέα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας [31, 32].

### ΝΕΥΡΟΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Ο όρος νευροακανθοκυττάρωση αναφέρεται σε μια ετερογενή ομάδα συνδρόμων με νευρολογικές διαταραχές που συνδέονται με την παρουσία ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα [33,34]. Τα ακανθοκύτταρα είναι ερυθρά αιμοσφαίρια με ακανθώδεις προσεκβολές στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μπορεί να βρεθούν σε καταστάσεις όπως αβηταλιποπρωτεϊναιμία, Huntington's disease like-2, και νευροακανθοκυττάρωση [35]. Η ακανθοκυττάρωση στο επίχρισμα περιφερικού αίματος είναι το χαρακτηριστικό διαγνωστικό εύρημα, με τα ακανθοκύτταρα να αποτελούν σχεδόν το 50% των ερυθρών αιμοσφαιρίων που κυκλοφορούν. Η παρουσία ακανθοκυττάρων σε ποσοστό πάνω από 3% σε δύο διαδοχικά επίχρισματα περιφερικού αίματος είναι αρκετή για τεκμηρίωση της διάγνωσης, εφόσον υπάρχει η συμβατή κλινική εικόνα.

Υπάρχουν δύο μεγάλες ομάδες διαταραχών. Η μία ομάδα του φάσματος των συνδρόμων νευροακανθοκυττάρωσης για την οποία θα γίνει αναφορά περιλαμβάνει κυρίως δύο σπάνια γενετικά εκφυλιστικά νοσήματα στα οποία οι κινητικές διαταραχές αποτελούν σημαντικό στοιχείο της κλινικής εικόνας και παίζουν ρόλο στην αιτιολογική διάγνωση. Πρόκειται για τη χορεία-νευροακανθοκυττάρωση (αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα) και το σύνδρομο McLeod (φυλοσύνδετο νόσημα), που εμφανίζουν πολλές ομοιότητες στο φαινότυπό τους [34].

### Χορεία-Νευροακανθοκυττάρωση

Η χορεία-νευροακανθοκυττάρωση (ΧΑ) εκδηλώνεται σε νεαρά άτομα, συνήθως την 3<sup>η</sup> δεκαετία ζωής, με προοδευτικά εξελισσόμενη κλινική εικόνα. Οι κινητικές διαταραχές που απαντώνται στη ΧΑ είναι κυρίως χορεία, αθλή επίσης δυστονία, παρκινσονισμός και τικς [34,36]. Παρατηρείται γενικευμένη χορεία με στοματοπροσωπική δυσκινησία. Σοβαρή στοματογλωσσική δυστονία με αυτοτραυματισμούς της γλώσσας και των χειλέων είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΑ [37]. Η δυστονική προβολή της γλώσσας με έρπουσες κινήσεις που επάγεται με τη σίτιση οδηγούν στη λεγόμενη «δυστονία σίτισης», που αποτελεί επίσης χαρακτηριστικό της ΧΑ. Προκαλείται συχνά σημαντική δυσκολία στη σίτιση, καθώς η δυστονική προβολή

της γλώσσας απωθεί την τροφή από τη στοματική κοιλότητα και ενίοτε είναι αναγκαία η γαστροστομία [38,39]. Δυσκολία υπάρχει επίσης στην ομιλία και στην κατάποση. Κινητικά και φωνητικά τικ μπορεί να εμφανισθούν [40]. Είναι δυνατόν να παρατηρηθούν εκτατικοί/καμπτικοί μυϊκοί σπασμοί που οδηγούν σε βίαιη εκτίναξη της κεφαλής [41]. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται μετάπτωση από μια υπερκινητική διαταραχή σε παρκινσονισμό [33], ενώ σπάνια μπορεί να είναι το κυρίαρχο γνώρισμα στην κλινική εικόνα [42]. Απεικονιστικά εντοπίζεται συμμετρική ατροφία στους κερκοφόρους πυρήνες παρόμοια με τη νόσο Huntington.

Σε ό,τι αφορά την υπόλοιπη συμπτωματολογία εμφανίζονται επιληπτικές κρίσεις με το 1/3 των ασθενών να εκδηλώνονται αρχικά με επιληπτική κρίση. Αξονικού τύπου πολυνευροπάθεια με απουσία αντανakλάσεων μπορεί να αποτελεί κύριο γνώρισμα της νόσου, ενώ ανευρίσκεται αύξηση CPK [34, 36]. Αναφέρονται καρδιακές αρρυθμίες και μυοκαρδιοπάθεια αληθιά λιγότερο συχνά σε σχέση με το σύνδρομο McLeod. Στους ασθενείς με χορεία-ακανθοκυττάρωση παρατηρούνται επίσης συμπεριφορικές διαταραχές αληθιά και γνωστική δυσλειτουργία που μπορεί να οδηγήσει σε άνοια. Υπάρχουν αναφορές περιστατικών με έναρξη των ψυχικών διαταραχών μέχρι και μια δεκαετία πριν την έναρξη των νευρολογικών συμπτωμάτων [43].

Η ΧΑ είναι κληρονομικό νόσημα κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο VPS13A στο χρωμόσωμα 9q, που παράγει την πρωτεΐνη χορείνη, της οποίας ο ρόλος δεν είναι πλήρως κατανοητός [36]. Υπάρχει πληθώρα μεταλλάξεων που είναι δύσκολο να ανιχνευθούν και ο γενετικός έλεγχος δεν είναι ευρέως διαθέσιμος.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Η θεραπεία σε μεγάλο βαθμό είναι συμπτωματική [34, 43].

### **Σύνδρομο McLeod**

Το σύνδρομο McLeod εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία (συνήθως τα 50 έτη ηλικία έναρξης) με τη χορεία στα άκρα να είναι περισσότερο συχνή από τις περιστοματικές κινήσεις και το δάγκωμα της γλώσσας. Η στοματοπροσωπική δυστονία και οι αυτοτραυματισμοί δεν είναι τόσο χαρακτηριστικά στην McLeod [34, 36, 44]. Συχνά συνδέεται με περιφερική πολυνευροπάθεια αξονικού τύπου, κατηργημένες τενόντιες αντανakλάσεις και αυξημένη τιμή CPK. Η μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου και σημαντική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας. Επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται σε μια ομάδα ασθενών [34,36]. Οι ψυχικές διαταραχές είναι δυνατόν να προηγούνται των νευρολογικών συμπτωμάτων με τη σχιζοφρενικού τύπου ψύχωση και την ιδεοψυκκαταναγκαστική διαταραχή να είναι οι συχνότερες [45]. Παρατηρείται επίσης γνωστική έκπτωση.

Το σύνδρομο McLeod είναι φυλοσύνδετη διατα-

ραχή που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο XK (θέση Χρ21.1), που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη XK και συνδέεται με το αντιγόνο Kx και το σύστημα Kell των ερυθρών αιμοσφαιρίων [44].

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία και γίνεται κυρίως συμπτωματική διαχείριση της νόσου. Σημαντική είναι η στενή καρδιολογική παρακολούθηση [44].

## **ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ**

### **Λευχαιμία και λέμφωμα**

Η λευχαιμία αποτελεί αιματολογική κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από υπέρμετρο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων που παράγονται στον μυελό των οστών (κυρίως των λευκών αιμοσφαιρίων). Διακρίνεται σε Μυελογενή και Λεμφογενή, ανάλογα με τον τύπο των παθολογικών κυττάρων και καθέναν από αυτούς τους τύπους λευχαιμίας σε οξεία και χρόνια. Τα Λεμφώματα είναι ετερογενής ομάδα κακοήθων νόσων του λεμφικού ιστού με ποικίλη συμπεριφορά, που προέρχονται από τα Β, λιγότερο από τα Τ λεμφοκύτταρα και πολύ σπανιότερα από ΝΚ κύτταρα. Διακρίνονται σε Hodgkin και μη Hodgkin Λεμφώματα.

Η εμφάνιση κινητικών διαταραχών σε αιματολογικές κακοήθειες είναι εξαιρετικά σπάνια και μπορεί να συνδέεται με άμεση διήθηση του ΚΝΣ, παρανεοπλασματική προσβολή ή να είναι αποτέλεσμα τοξικότητας από την θεραπεία [46]. Τα λεμφώματα είναι περισσότερο πιθανό να συνδέονται με κινητικές διαταραχές σε σχέση με τις υπόλοιπες αιματολογικές κακοήθειες. Έχουν καταγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις χορείας [47], δυστονίας [48] και παρκινσονισμού [49,50] σαν εκδήλωση συστηματικού λεμφώματος, ειδικά non-Hodgkin λεμφώματος. Περιγράφεται περίπτωση παροξυσμικής μη κινησιογενούς δυσκινησίας που συνδέεται με διήθηση του νωτιαίου μυελού από Β-κυτταρικό non-Hodgkin λέμφωμα [51].

Παρανεοπλασματικές διαταραχές, που συμβαίνουν σε <1% των ασθενών με λέμφωμα είναι πιο συχνές στο λέμφωμα Hodgkin [46,52] αληθιά συμβαίνουν και στο non-Hodgkin λέμφωμα [47, 53-55]. Παρανεοπλασματική χορεία έχει καταγραφεί σε περιπτώσεις non-Hodgkin αληθιά και Hodgkin λεμφώματος με τα CV2/CRMP5 αντισώματα να ανιχνεύονται στην πλειονότητα των περιπτώσεων [56, 57]. Η σχέση ανάμεσα στην παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση και το λέμφωμα Hodgkin καταγράφηκε αρχικά τη δεκαετία '50 και '60 [58]. Πλέον είναι γνωστό ότι αμιγές παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο εμφανίζεται στη συντριπτική πλειοψηφία σε ασθενείς με Hodgkin λέμφωμα, κυρίως άντρες, συνδέεται με τα anti-Tr (DNER) αντισώματα και προηγείται της διάγνωσης στην πλειονότητα των περιπτώσεων [59, 60]. Ελάχιστες περιπτώσεις καταγράφηκαν σε σχέση με non-Hodgkin λέμφωμα [61]. Έχει περιγραφεί περίπτωση προοδευτικής εγκεφαλομυελίτιδας με δυσκαμψία και μυόκλινο (Paraneoplastic Encephalomyelitis with Rigidity and



Myoclonus, PERM) με παρουσία anti-GlyR αντισωμάτων σαν πρώτη εκδήλωση Hodgkin λεμφώματος [62]. Παρανεοπλασματικό σύνδρομο δύσκαμπτων άκρων (SLS) που συνδέονται με την παρουσία anti-GlyR αντισωμάτων έχει περιγραφεί σε ασθενή με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία [63]. Οψόκλιονος-μυόκλιονος χωρίς την παρουσία αντινευρωνικών αντισωμάτων καταγράφηκε σε λίγες περιπτώσεις non-Hodgkin λεμφώματος και σε έναν ασθενή με Hodgkin λέμφωμα [56, 64, 65].

Η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς-χημειοθεραπευτικούς παράγοντες στις αιματολογικές κακοήθειες είναι δυνατόν να συνδεθεί με πληθώρα νευρολογικών συμπτωμάτων και εκδήλωση κινητικών διαταραχών. Υπάρχουν σπάνιες αναφορές χορείας [66,67] και ημιαταξίας [66] σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία με ενδοραχιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Παρομοίως, η μακρόχρονη χρήση ιντερφερόνης-α σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία έχει συνδεθεί με εκδήλωση χορείας [68]. Παρκινσονισμός έχει περιγραφεί στα πλαίσια θεραπείας με κυκλοσπορίνη μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών [69,70]. Η χλωραμβουκόλη έχει βρεθεί ότι συνδέεται με την εμφάνιση μυόκλιονου αναστρέψιμου με τη διακοπή της χορήγησή της [71]. Κατά την εξέταση της νευρολογικής τοξικότητας σε θεραπεία με χημειοθεραπεία έναντι υποδοχέα T-κυττάρων σε αιματολογικές κακοήθειες (CAR-T cells) καταγράφηκε μεταξύ άλλων τρόμος στο 38% των περιπτώσεων. Πρόκειται κυρίως για ενισχυμένο φυσιολογικό τρόπο, ενώ σε έναν ασθενή λόγω έντονου τρόμου στο πρόσωπο και τη γλώσσα χρειάστηκε παρεντερική διατροφή. Επίσης, περιγράφηκε asterixis αλτήρα και μυόκλιονος. Ο τρόμος και ο μυόκλιονος ήταν συχνά τα πρώιμα σημεία νευροτοξικότητας μετά την έγχυση [72]. Έχει καταγραφεί περίπτωση με στοματοφαρυγγική και λαρυγγική δυστονία (σπασμωδική δυσφωνία) [73]. Το Blnatumomab (anti-CD19) μπορεί να προκαλέσει τρόμο, αταξία και λιγότερο μυόκλιονο [74] και το Imatinib (TKI) τρόπο [75].

Οι νευρολογικές επιπλοκές είναι σημαντική αιτία θνητότητας σχετιζόμενης με την μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η αιτιολογία περιλαμβάνει φαρμακευτική τοξικότητα (π.χ. τοξικότητα από αναστολείς της καλσινευρίνης (CNIs), κορτικοειδή), λοιμώξεις, αιμορραγία, ισχαιμία, μεταβολικά αίτια, σύνδρομο PRES, τοξικότητα από την έγχυση κρυοδιατηρημένου μοσχεύματος και διήθηση από την νόσο. Τόσο το ΚΝΣ όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα μπορεί να προσβληθεί. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σπασμούς, εγκεφαλοπάθεια, εστιακά νευρολογικά προβλήματα και περιφερική νευροπάθεια. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών στα ήπια νευρολογικά συμπτώματα περιγράφεται τρόμος στο 27% των ασθενών, που είναι παροδικός, αναστρέψιμος και είναι δυνατόν να συνδέεται με τη λήψη κυκλοσπορίνης [76].

### Παραπρωτεΐναιμίες

Οι παραπρωτεΐναιμίες είναι μία ετερογενής ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από απέκκριση μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης από το μυελό των οστών. Είναι το πολλαπλούν μυέλωμα, η Waldenstrom μακροσφαιριναιμία, η αμυλοείδωση ελαφρών αλυσέων, το σύνδρομο POEMS (πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρινοπάθεια, πλάσματοκυτταρική δυσκρασία και δερματικές αλλοιώσεις) και η καλοήθης μονοκλωνική γαμμαπάθεια. Οι παραπρωτεΐνες είναι ανοσοσφαιρίνες που παράγονται σε αυξημένη ποσότητα λόγω ανώμαλου πολλαπλασιασμού των Β-λεμφοκυττάρων ή των πλάσμακυττάρων. Αυτές οι μονοκλωνικές πρωτεΐνες υπάρχουν σαν βαρείες αλυσίδες (IgG, IgA, IgG, και λιγότερο συχνά IgD ή IgE) και σαν ελαφρές αλυσίδες (κάππα ή λάμδα) [77]. Κλινικός πολλαπλασιασμός μπορεί να συμβεί στα πλαίσια αιματολογικής κακοήθειας. Παραπρωτεΐνες βρίσκονται στον ορό σχεδόν του 1 % του γενικού πληθυσμού. Σε άτομα μεγαλύτερα των 70 ετών το ποσοστό φθάνει στο 5.3 και πάνω από 10% σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών. Ανάμεσα στα άτομα με κρυπτογενή νευροπάθεια η επίπτωση της παραπρωτεΐναιμίας είναι 10%. Παραπρωτεΐναιμία κυρίως παρατηρείται με IgM γαμμαπάθεια (48%), μετά IgG (37%), και IgA (15 %) [77].

Κινητικές διαταραχές δεν αναμένονται γενικά στις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες. Ωστόσο, τρόμος θέσεως και κινητικός τρόμος ανευρίσκεται συχνά σε συνδυασμό με παραπρωτεΐναιμικές νευροπάθειες (IgM-MGUS, anti-MAG) [77-80]. Παρανεοπλασματική αταξία έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα [55,81]. Η μακροσφαιριναιμία Waldenstrom μπορεί σπάνια να εκδηλώνεται με νευρολογικά συμπτώματα λόγω διήθησης του ΚΝΣ από κακοήθη λεμφοκύτταρα που καλείται 'Bing-Neel' σύνδρομο. Στα πλαίσια αυτά μπορεί να εμφανισθεί προοδευτικό εξελισσόμενο παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο [82, 83].

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization. 2008
2. Trenkwalder, C., Allen, R., Högl, B., Clemens, S., Patton, S., Schormair, B. et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2018; 17:994-1005.
3. Allen, R.P., Auerbach, S., Bahrain, H., Auerbach, M., Earley, C.J. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88:261-4.
4. Zhu, X.Y., Wu, T.T., Wang, H.M., Li, X., Ni, L. Y., Chen, T. J. et al. Correlates of Nonanemic Iron Deficiency in Restless Legs Syndrome. *Front Neurol* 2020; 11:298
5. Mehmood, T., Auerbach, M., Earley, C.J., Allen,

- R. P. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med* 2014; 15:1473-6.
6. Allen, R.P., Picchietti, D.L., Auerbach, M., Cho, Y. W., Connor, J. R., Earley, C.J., et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018; 41:27-44.
  7. James, C., Ugo, V., Le Couédic, J.P., Staerk, J., Delhommeau, F., Lacout, C. et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434:1144-8.
  8. Spivak J.L. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19:12.
  9. Marvi, M.M., Lew, M.F. Polycythemia and chorea. *Handb Clin Neurol* 2011; 100:271-6.
  10. de Lacerda J.F., Oliveira S.N., Ferro J.M. Chronic myeloproliferative diseases. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:1073-81.
  11. Bruyn G.W., Padberg G. Chorea and polycythaemia. *Eur Neurol* 1984; 23:26-33.
  12. Midi I., Dib H., Köseoglu M., Afsar N., Günel D. I. Hemichorea associated with polycythaemia vera. *Neurol Sci* 2006; 27:439-41.
  13. Lew J., Frucht S.J., Kremyanskay, M., Hoffman R., Mascarenhas J. Hemichorea in a patient with JAK2V617F blood cells. *Blood* 2013; 121:1239-40.
  14. Barow E., Hoppe, J., Mainka T., Schneider S. A., Ganos C. Hematologic Follow-up as Clue to Polycythemia Vera due to JAK2 Mutation Presenting as Late Onset Chorea. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 5:83-5.
  15. Nazabal E. R., Lopez J.M., Perez P.A., Del Corral P.R. Chorea disclosing deterioration of polycythaemia vera. *Postgrad Med J* 2000; 76:658-9.
  16. Cherian A., Paramasivan N.K., Puthanveedu D.K., Krishnan S., Nair, A.R. Generalized Chorea Due to Secondary Polycythemia Responding to Phlebotomy. *J Mov Disord* 2021; 14:89-91.
  17. Kumar H., Masiowski P., Jog, M. Chorea in the elderly with mutation positive polycythemia vera: a case report. *Can J Neurol Sci* 2009; 36:370-2.
  18. Venkatesan E. P., Ramadoss K., Balakrishnan R., Prakash, B. Essential thrombocythemia: Rare cause of chorea. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17:106-7.
  19. Koya Kutty S., Di Lazzaro G., Magrinelli F., Mulroy E., Latorre A., Bhatia K.P. Late-Onset Chorea in JAK2-Associated Essential Thrombocythemia. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 8:145-8.
  20. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5:949-60.
  21. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:915-26.
  22. de Souza A., Moloi M.W. Involuntary movements due to vitamin B12 deficiency. *Neurol Res* 2014; 36:1121-8.
  23. Oppo V., Melis M., Melis M., Cossu, G. Acute Stereotypic Behavior: Expanding the Spectrum of Movement Disorders Attributed to Vitamin B12 Deficiency. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 7(Suppl 3):S63-4
  24. Rees D.C., Williams T.N., Gladwin, M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376:2018-31.
  25. Pinto V.M., Balocco M., Quintino S., Forni G.L. Sickle cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2019; 14:1051-64.
  26. Voskaridou E., Kattamis A., Fragodimitri C., Kourakli A., Chalkia P., Diamantidis M. et al. National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Ann Hematol* 2019; 98:55-66.
  27. Venkataraman A., Adams R.J. Neurologic complications of sickle cell disease. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:1015-25.
  28. Rogers V.E., Marcus C.L., Jawad A. F., Smith-Whitley K., Ohene-Frempong K., Bowdre, C. et al. Periodic limb movements and disrupted sleep in children with sickle cell disease. *Sleep* 2011; 34:899-908.
  29. Lin J., Morrone K., Manwani D., Chernin R., Silver E. J., Shifteh K. Association Between Periodic Limb Movements in Sleep and Cerebrovascular Changes in Children With Sickle Cell Disease. *J Clin Sleep Med* 2019; 15:1011-19.
  30. Cabalás-Pedro A.C., Roizenblatt S., de Souza A., Tufik S., Figueiredo M.S. Periodic limb movement in sleep and sickle cell disease: a neglected association? *Br J Hematol* 2017; 179:154-7.
  31. Ali S.K., Wilimas J., Goff, J. Choreiform activity in hemoglobin SC disease. *J Pediatr* 1978; 93:1062.
  32. Ramu C.S., Raju G.B., Rao K.S., Venkateswarlu K. Uncommon neurological manifestations of hemolytic anemia: a report of two cases. *Neurol India* 2008; 56:201-3.
  33. Stevenson V.L., Hardie R.J. Acanthocytosis and neurological disorders. *J Neurol* 2001; 248:87-94.
  34. Walker R.H., Jung H.H., Danek, A. (2011). Neuroacanthocytosis. *Handb Clin Neurol* 2011; 100:141-51.
  35. Walker R.H., Danek, A. "Neuroacanthocytosis" - Overdue for a Taxonomic Update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2021; 11:1.
  36. Walker R.H., Jung H.H., Dobson-Stone C., Rampoldi L., Sano A., Tison, F. et al. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology* 2007; 68:92-8.
  37. Rampoldi L., Danek A., Monaco, A.P. Clinical

- features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80:475-91.
38. Schneider S.A., Aggarwal A., Bhatt M., Dupont E., Tisch S., Limousin P. et al. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology* 2006; 67:940-3.
  39. Bader B., Walker R. H., Vogel M., Prosiegel M., McIntosh J., Danek, A. Tongue protrusion and feeding dystonia: a hallmark of chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2010; 25:127-9.
  40. Saiki S., Hirose G., Sakai K., Matsunari I., Higashi K., Saiki M. et al. Chorea-acanthocytosis associated with Tourettism. *Mov Disord* 2004; 19:833-6.
  41. Schneider S.A., Lang A.E., Moro E., Bader B., Danek A., Bhatia, K.P. Characteristic head drops and axial extension in advanced chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2010; 25:1487-91.
  42. Bostantjopoulou S., Katsarou Z., Kazis A., Vaidikolia C. Neuroacanthocytosis presenting as parkinsonism. *Mov Disord* 2000; 15:1271-3.
  43. Jung H.H., Danek A., Walker, R.H. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:68.
  44. Roulis E., Hyland C., Flower R., Gassner C., Jung H. H., Frey, B.M. Molecular Basis and Clinical Overview of McLeod Syndrome Compared With Other Neuroacanthocytosis Syndromes: A Review. *JAMA Neurol* 2018; 75:1554-62.
  45. Walterfang M., Evans A., Looi J.C., Jung H.H., Danek A., Walker R.H. et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes. *Neurosci Behav Rev* 2011; 35:1275-83.
  46. Mauermann M.L. Neurologic Complications of Lymphoma, Leukemia, and Paraproteinemias. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2017; 23:669-90.
  47. Sheen V.L., Asimakopoulos F., Heyman E., Henderson G., Feske, S.K. Hemichorea as a presentation of recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J Neurol* 2002; 249:1746-8.
  48. Boushra M. A Case Report of B-cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Presenting as Isolated Torticollis in a 2-year-old Female. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2020; 4:603-6.
  49. Ishihara S., Kano O., Ikeda K., Shimokawa R., Kawabe K., Iwasaki Y. Clinicoradiological changes of brain NK/T cell lymphoma manifesting pure akinesia: a case report. *BMC Neurol* 2011; 11:137.
  50. Pandit L., Raghotham A., Chickabasaviah Y., Khandige G., Shetty, R.K. Neoplastic Parkinsonism: An illustrative case report. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16:437-9.
  51. Benz R., Viecelli A., Taverna C., Schelosky, L. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia due to spinal cord infiltration of low-grade B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2012; 91:463-5.
  52. Batchelor T.T., Platten M., Palmer-Toy D.E., Hunter G.J., Lev M.H., Dalmau, J. et al. Chorea as a paraneoplastic complication of Hodgkin's disease. *J Neurooncol* 1998; 36:185-90.
  53. Nuti A., Ceravolo R., Salvetti S., Gambaccini G., Bonuccelli U., Capochiani, E. Paraneoplastic choreic syndrome during non-Hodgkin's lymphoma. *Mov Disord* 2000; 15:350-2.
  54. Samii A., Dahlen D.D., Spence A.M., Maronian N.C., Kraus E.E., Lennon, V.A. Paraneoplastic movement disorder in a patient with non-Hodgkin's lymphoma and CRMP-5 autoantibody. *Mov Disord* 2003; 18:1556-8.
  55. Balint B., Vincent A., Meinck H. M., Irani S.R., Bhatia, K.P. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain* 2018; 14:13-36.
  56. Graus F., Ariño H., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014;3230-8.
  57. O'Toole O., Lennon V.A., Ahlskog J.E., Matsumoto J.Y., Pittock, S.J., Bower J. et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology* 2013; 80:1133-44.
  58. Vernino S. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Handb Clin Neurol* 2012; 103:215-23.
  59. Bernal F., Shams'ili, S., Rojas I., Sanchez-Valle R., Saiz A., Dalmau J. et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003; 60:230-4.
  60. de Graaff E., Maat P., Hulsboom E., van den Berg R., van den Bent M., Demmers J. et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012; 71:815-24.
  61. Briani C., Vitaliani R., Grisold W., Honnorat J., Graus F., Antoine J.C. et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; 76:705-10.
  62. Borellini L., Lanfranconi S., Bonato S., Trezzi I., Franco G., Torretta L. et al. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Associated with Anti-GlyR Antibodies and Hodgkin's Lymphoma: A Case Report. *Front Neurol* 2017; 8:401.
  63. Derksen A., Stettner M., Stöcker W., Seitz, R.J. (2013). Antiglycine receptor-related stiff limb syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep* 2013;bcr2013008667.
  64. Ka C. L., Davies-Jones G. A., Singal R., Winfield D.A. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus in Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:831-2.
  65. Kumar A., Lajara-Nanson W.A., Neilson, R.W., Jr. Paraneoplastic Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: initial presentation of non-Hodgkins lymphoma. *J Neurooncol* 2005; 73:43-5.

66. Bota D.A., Dafer R.M. Acute methotrexate neurotoxicity with choreiform movements and focal neurological deficits: a case report. *South Med J* 2009;1071-4.
67. Necioğlu Orken D., Yldrmak Y., Kenangil G., Kandraloğlu, N., Forta H. et al. Intrathecal methotrexate-induced acute chorea. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:57-8.
68. Moulignier A., Allo S., Zittoun R., Gout O. Recombinant interferon-alpha-induced chorea and frontal subcortical dementia. *Neurology* 2002; 58:328-30.
69. Wasserstein P.H., Honig L.S. Parkinsonism during cyclosporine treatment. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:649-50.
70. Lima M.A., Maradei S., Maranhao Filho, P. Cyclosporine-induced parkinsonism. *J Neurol* 2009; 256:674-5.
71. Wyllie A.R., Bayliff C.D., Kovacs, M.J. Myoclonus due to chlorambucil in two adults with lymphoma. *Ann Pharmacother* 1997; 31:171-14.
72. Rubin D.B., Danish H.H., Ali A.B., Li K., LaRose S., Monk A.D. et al. Neurological toxicities associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Bain* 2019; 142:1334-48.
73. Lee D.D., Lin Y., Galati L.T., Shapshay S.M. Head and Neck Dystonia Following Chimeric-Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy: A Case Report. *Laryngoscope* 2020; 130:E863-4.
74. Stein A.S., Schiller G., Benjamin R., Jia C., Zhang A., Zhu M. et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol* 2019; 98:159-67.
75. Obeidat K., Alsaud A., Ashour A., Azrieh B., Abu-Tineh M., Mohamed S. F. et al. Imatinib-Induced Tremor in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Case Rep Oncol* 2019; 12:913-7.
76. Antonini G., Ceschin V., Morino S., Fiorelli M., Gagnani F., Mengarelli, A. et al. Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: a prospective study. *Neurology* 1998; 50:1441-5.
77. Sobol U., Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:1083-99.
78. Saifee T.A., Schwingenschuh P., Reilly M.M., Lunn M.P., Katschnig P., Kassavetis P. et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1282-7.
79. Ahlskog M.C., Kumar N., Mauermann M.L., Klein C.J. IgM-monoclonal gammopathy neuropathy and tremor: a first epidemiologic case control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18:748-52.
80. Canepa C. Waldenstrom-associated anti-MAG paraprotein polyneuropathy with neurogenic tremor. *BMJ Case Rep* 2019; 12:e228376.
81. Akpınar S., Berk O., Karaca L. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with multiple myeloma-3.4 years follow up. *J Neurooncol* 1990; 9:63-8.
82. Kolbaske S., Grossmann A., Benecke R., Wittstock M. Progressive gait ataxia and intention tremor in a case of Bing-Neel syndrome. *J Neurol* 2009; 256:1366-8.
83. Simon L., Fitsiori A., Lemal R., Dupuis J., Carpentier B., Boudin L. et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica* 2015; 100:1587-94.

## ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Ασθενής ηλικίας 45 ετών εμφάνισε από 5ετίας ιστορικό προοδευτικά εξελισσόμενου παρκινσονισμού χωρίς απάντηση στην αγωγή με levodopa. Από 2ετίας παρουσίασε γνωστική επιβράδυνση, έλλειψη αυθορμητισμού, απάθεια. Στο οικογενειακό ιστορικό υπήρχε αναφορά ενός αδερφού με παρκινσονισμό άγνωστης αιτιολογίας που κατέληξε σε ηλικία 47 ετών.

Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε υπομιμία προσώπου, υπομετρικές σακκαδικές κινήσεις, δυσκολία στη διάνοιξη του στόματος και την κίνηση της γλώσσας και φυσιολογική κατάποση. Η δυσκαμψία ήταν εντονότερη στον αυχένα και τα κάτω άκρα. Υπήρχε σοβαρού βαθμού βραδυκινησία με υπερχή στην αριστερή πλευρά. Σημαντική δυσκολία υπήρχε και στη βάδιση με καμπική θέση του κορμού, μικροβηματισμό και

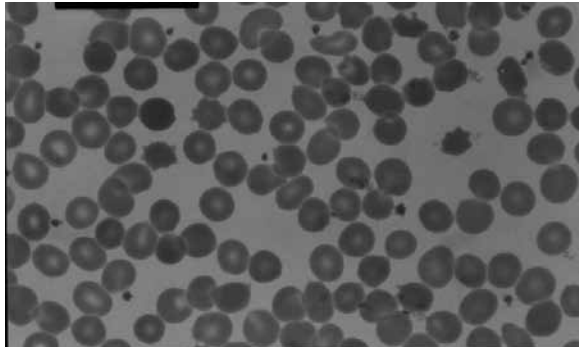
αυτόματη απώλεια ισορροπίας ιδιαίτερα κατά τη στροφή. Δεν παρατηρήθηκε ούτε αναφέρθηκε τρόμος ή άλλη ακούσια κινητικότητα. Οι τενόντιες αντανάκλασεις ήταν αμφοτερόπλευρα μειωμένες. Δεν υπήρχε μυϊκή ατροφία ούτε δεσμιδώσεις. Η υπόλοιπη νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος (Test of Nonverbal Intelligence-2, Dementia Rating Scale, Wisconsin Card Sorting Test) ανέδειξε ήπια γνωστική διαταραχή.

Πρόκειται επομένως για μια περίπτωση άτυπου κληρονομικού παρκινσονισμού με γνωστική έκπτωση. Στα πλαίσια της αιτιολογικής διερεύνησης και από τον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε υψηλή τιμή CPK (1340 U/L). Το λιπιδαιμικό προφίλ ήταν φυσιολογικό. Φυσιολογικές ήταν επίσης οι τιμές Cu, σερουλοπλασμίνης και βιταμίνης E. Διενεργήθηκε ΗΕΓ και ΗΜΓ

και ήταν φυσιολογικά. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε ελαφρά διάταση του κερκοφόρου πυρήνα άμφω με διάταση πηλαγίων κοιλιών. Ο γενετικός έλεγχος για νόσο Huntington και DRPLA ήταν αρνητικός.

Η διαδοχική εξέταση επιχρισμάτων περιφερικού αίματος ανέδειξε >15% ακανθοκύτταρα (Εικόνα 1). Η τυποποίηση του αντιγόνου Kell απέκλεισε το φαινότυπο McLeod και συνηγόρησε υπέρ της διάγνωσης του άλλου κύριου νοσήματος που ανήκει στο σύνδρομο νευροακανθοκυττάρωσης, της χορείας-νευροακανθοκυττάρωσης. Το ιδιαίτερο φαινομενολογικό χαρακτηριστικό στο συγκεκριμένο περιστατικό είναι η κυρίαρχη εικόνα του παρκινσονικού με απουσία άλλων κινητικών διαταραχών.

**Εικόνα 1.** Επίχρισμα περιφερικού αίματος, όπου διακρίνονται ανάμεσα σε φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια και ακανθοκύτταρα



## ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕ ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Γ. Α. Τάγαρης<sup>1</sup>, Ι. Περγίος<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Νευρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

<sup>2</sup> Παθολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Α' Παθολογική Κλινική και Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

### Περίληψη

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των κινητικών διαταραχών τις οποίες μπορεί να συναντήσει ο κλινικός γιατρός στην πορεία μιας λοίμωξης ή σαν αποτέλεσμα της προσβολής από έναν λοιμώδη παράγοντα. Ολόκληρο το φάσμα των κινητικών διαταραχών έχει περιγραφεί, είτε μεμονωμένα είτε, πιο συχνά, σαν μέρος μιας γενικότερης εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Οι λοιμώδεις παράγοντες που ενοχοποιούνται περιλαμβάνουν νευροτρόπους ιούς, βακτήρια, παράσιτα κ.ά. Η κλινική εικόνα μπορεί να οφείλεται σε απευθείας προσβολή κινητικών περιοχών και κυκλωμάτων από την φλεγμονώδη εξεργασία ή να είναι αποτέλεσμα καθυστερημένης ανοσοολογικής διεργασίας η οποία σχετίζεται με τον λοιμώδη παράγοντα. Η διάγνωση συχνά απαιτεί σημαντικό βαθμό κλινικής υποψίας και είναι σημαντική καθώς η έγκαιρη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας μπορεί να έχει σημαντική επίπτωση στο κλινικό αποτέλεσμα.

**Λέξεις ευρετηρίου:** κινητικές διαταραχές, λοιμώξεις, παρκινσονισμός, κορωνοϊός

## MOVEMENT DISORDERS IN INFECTIOUS DISEASES

G. A. Tagaris<sup>1</sup>, J. Perdios<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Senior Consultant, Department of Neurology, Georgios Gennimatas General Hospital

<sup>2</sup> Senior Consultant, 1st Department of Internal Medicine and Special Infections Unit, Georgios Gennimatas General Hospital

### Abstract

The scope of the present review is to describe the movement disorders that a clinician may encounter during the course or as a consequence of infectious diseases. The whole spectrum of movement disorders has been described, either in isolation or, more commonly, as part of a broader brain dysfunction. Various infectious agents have been implicated including neurotropic viruses, bacterial or parasitic infections etc. The clinical picture may be the consequence of direct involvement of motor structures or networks by an inflammatory process or a delayed immune-mediated response, triggered by the infectious agent. Proper diagnosis sometimes requires a high degree of clinical suspicion and the timely administration of the appropriate treatment may have a significant impact on the outcome.

**Key words:** movement disorders, Infections, parkinsonism, COVID-19

Η συσχέτιση των κινητικών διαταραχών με λοιμώδη νοσήματα χρονολογείται από τις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα, όταν ο Βρετανός γιατρός Richard Bright συνέδεσε για πρώτη φορά την ιδιαίτερη κινητική διαταραχή (χορεία) την οποία είχε περιγράψει δυο αιώνες νωρίτερα ο Thomas Sydenham, με μια από τις μάστιγες της εποχής, τον ρευματικό πυρετό (1). Στο δεύτερο μισό του ίδιου αιώνα, χάρη στις εργασίες επιστημόνων όπως ο Louis Pasteur και ο Robert Koch εδραιώθηκε η «μικροβιακή θεωρία» για τα λοιμώδη νοσήματα, εκτοπίζοντας (όχι χωρίς μάχη

την θεωρία για τον μολυσμένο αέρα («μίασμα»). Τα επόμενα χρόνια, οι κινητικές διαταραχές ήταν παρούσες σε όλες τις επιδημικές εκρήξεις του εικοστού αιώνα, με πιο χαρακτηριστική την ληθαργική εγκεφαλίτιδα του Von Economo, μια νόσο που προσέβαλλε περισσότερους από ένα εκατομμύριο ανθρώπους μεταξύ 1916 και το 1925, αφήνοντας πίσω της, ανάμεσα σε όσους επιβίωσαν, εκατοντάδες χιλιάδες ασθενείς με βαρύ παρκινσονισμό (2). Η κατάσταση αυτή ονομάστηκε μετεγκεφαλιτιδικός παρκινσονισμός και υπήρξε αφορμή προβληματισμού για το κατά πόσον

η ιδιοπαθής νόσος του Parkinson μπορεί να σχετίζεται αιτιολογικά (και) με λοιμώδεις παράγοντες. Κινητικές διαταραχές έχουμε βεβαίως στις σύγχρονες επιδημίες του AIDS καθώς και στις διάφορες εγκεφαλίτιδες (Ιαπωνική, Δυτικού Νείλου, Ζίκα) ενώ δεν θα πρέπει να παραλείψουμε να συμπεριλάβουμε στην αναφορά παθήσεις όπως η σύφιλη, η φυματίωση του ΚΝΣ και τα νοσήματα prion. Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει στην σημερινή πανδημία COVID-19.

Προσεγγίζοντας τις κινητικές διαταραχές που σχετίζονται με λοιμώδη νοσήματα, θα πρέπει κατ' αρχήν να σχολιάσουμε και να αναλύσουμε τα στοιχεία εκείνα που οδηγούν την σκέψη σε λοιμώδη αιτιολογία. Θα πρέπει επίσης να εξετάσουμε τους πιθανούς μηχανισμούς στους οποίους αποδίδονται οι κινητικές διαταραχές καθώς και τις γενικές αρχές της θεραπευτικής προσέγγισης.

Μιλώντας για μηχανισμούς, η βασική διάκριση πρέπει να γίνει ανάμεσα στις κινητικές διαταραχές που είναι αποτέλεσμα άμεσης προσβολής (φλεγμονή, αποστημάτια, κοκκιώματα, κύστεις) των βασικών γαγγλίων από τον λοιμώδη παράγοντα και σε εκείνες που οφείλονται σε καθυστερημένη προσβολή, με την μεσολάβηση κάποιου ανοσολογικού μηχανισμού όπως η χορεία του Sydenham που αναφέρθηκε πιο πάνω. Ανάλογα με τον εμπλεκόμενο μηχανισμό, η σημειολογία μπορεί να εμφανιστεί με οξύ ή υποξύ τρόπο και να είναι ασύμμετρη ή συμμετρική. Η ίδια η κλινική σημειολογία εμφανίζει ιδιαίτερη ποικιλομορφία: Κάθε είδους κινητική διαταραχή μπορεί να εμφανισθεί, με την δυστονία και την χορείασθένωση να είναι οι συχνότερες. Μπορεί ωστόσο να εμφανισθεί παρκινσονισμός, μυόκλονος, τικς, παροξυσμικές δυσκινήσεις κ.α. Η διάγνωση συχνά απαιτεί σημαντικό βαθμό κλινικής υποψίας καθώς τα σημεία της υποκείμενης λοίμωξης δεν είναι πάντα εμφανή. Ο γενικός παρακλητικός έλεγχος (γενικές εξετάσεις, απεικόνιση, νευροφυσιολογικός έλεγχος, εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού) σχεδόν πάντα θα δώσει παθολογικά αήληθ μη ειδικά ευρήματα ενώ η διάγνωση θα γίνει με ειδικές εξετάσεις, κατά περίπτωση. Τέλος, η αντιμετώπιση κατά κανόνα στρέφεται τόσο κατά της συμπτωματολογίας όσο και κατά του αιτιολογικού παράγοντα, λοιμώδους ή ανοσολογικού.

Στην συνέχεια θα αναφερθούμε σε συγκεκριμένες κλινικές οντότητες.

### Χορεία του Sydenham

Είναι η συχνότερη μορφή χορείας στα παιδιά. Οφείλεται σε λοίμωξη από Β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Α και εμφανίζεται στο 25% των ασθενών μετά από ρευματικό πυρετό. Πιο συχνή στα κορίτσια, συνήθως εμφανίζεται σε ηλικία 8-9 ετών με περιτοματικές υπερκινήσεις, τικ, γενικευμένες χορειακές κινήσεις (κάποτε ασύμμετρες). Αποδίδεται σε αυτοάνοσους μηχανισμούς, ωστόσο δεν έχει προσδιοριστεί συγκεκριμένο αυτοαντίσωμα.

Θεραπευτικά, χορηγείται αντιβίωση για το υποκείμενο νόσημα. Επίσης χορηγούνται κορτικοειδή και ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη. Τέλος, για την συμπτωματική αντιμετώπιση συνήθως χορηγείται βαλπροϊκό ή καρβαμαζεπίνη (3)

### Νόσος Whipple

Είναι σπάνια νόσος (επίπτωση 1:1εκ.) Εμφανίζεται στην μέση ηλικία, συχνότερα στους άνδρες. Οφείλεται στο βακτήριο *Tropheryma Whipplei* (Gram <+> αναερόβιο ακτινοβακτηρίδιο). Προσβάλλει τον βλενογόνο του λεπτού εντέρου αήληθ και κάθε όργανο. Εκδηλώνεται με διάρροια, σεατόρροια, υποθρεψία (4).

Από το ΚΝΣ προεξάρχει η νοτική έκπτωση. Η συχνότερη κινητική διαταραχή είναι η υπερπυρηνική παράλυση του βλήμματος η οποία μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές ισορροπίας και παρκινσονισμό και να προσομοιάζει με προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση. Σε ένα 20% των ασθενών εμφανίζεται η χαρακτηριστική οφθαλμομασπητήρια μυορρυθμία: Κινήσεις σύγκλισης με ταυτόχρονη σύσπαση μασπητήρων με συχνότητα 1 Hz. Η παρουσία τους θεωρείται παθολογική και επιβάλλει την άμεση χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής χωρίς να αναμένεται το αποτέλεσμα άλλων εξετάσεων.

Η διάγνωση γίνεται με βιοψία δωδεκαδάκτυλου και με PCR εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Θεραπευτικά χορηγούνται αντιβιοτικά: Κεφτριαξόνη ενδοφλέβια επί 2-4 εβδομάδες και στην συνέχεια Τριμεθοπριμ-Σουλφαμεθοξαζόλη από το στόμα επί 1-2 χρόνια.

### Φυματίωση του ΚΝΣ

Οι κινητικές διαταραχές δεν είναι σπάνιες τόσο στην φυματιώδη μηνιγγίτιδα (17%) όσο και στην περίπτωση παρουσίας φυματωμάτων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα (30%). Έχουν αναφερθεί δυστονία, χορεία, μυόκλονος και παρκινσονισμός. Συχνότερα ωστόσο εμφανίζεται τρόμος. Αποδίδονται σε δευτερογενείς αγγειακές βλάβες είτε στην χωροκατακτητική δράση των φυματωμάτων στα βασικά γάγγλια. Η διάγνωση γίνεται με αναζήτηση οξεάντοχων βακίλλων στο ΕΝΥ ή με θετική PCR για *M. Tuberculosis*. Θεραπευτικά χορηγείται αντιφυματική αγωγή μαζί με κορτικοειδή (4).

### Νευροσύφιλη

Οι κινητικές διαταραχές στην σύφιλη του ΚΝΣ δεν είναι συχνές. Ωστόσο η νόσος δικαιολογεί απόλυτα τον τίτλο του «μεγάλου υποκριτή» καθώς μπορεί να εμφανισθεί σαν φλοιοβασικό σύνδρομο με ασύμμετρη βραδυκίνηση και μυόκλονο, σαν γενικευμένη χορεία, ημιχορεία, παρκινσονισμός, αταξία. Έχει περιγράψει επίσης κλινική εικόνα που αντιστοιχεί σε προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (2, 4). Η κλινική υποψία μπορεί να μπει από την εικόνα ισχαιμίας ή φλεγμονής στον μεσεγκέφαλο και τα βασικά γάγγλια ενώ η διά-

γωση μπαίνει από την ανεύρεση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αντισωμάτων έναντι του *Treponema Pallidum* με την μη ειδική εξέταση συγκολλητικοαντίδραση VDRL και με τις ειδικές για το τρεπόννημα οροαντιδράσεις όπως η FTA και άλλες. Θεραπεία εκλογής παραμένει η Πενικιλίνη G.

## AIDS

Θα αναφέρουμε την λοίμωξη από HIV χωριστά από τις άλλες ιογενείς λοιμώξεις λόγω της μεγάλης συχνότητας αυτής και της ιδιαίτερης κλινικής εικόνας. Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΕΟΔΥ, στην χώρα μας υπάρχουν περισσότεροι από 15 χιλιάδες άνθρωποι με τον ιό του AIDS ενώ η ετήσια επίπτωση είναι 4,4 ανά 100 χιλιάδες πληθυσμού. Σε παγκόσμιο επίπεδο υπάρχουν περίπου 38 εκατομμύρια άνθρωποι που νοσούν ή είναι φορείς του ιού. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών κινητικών διαταραχών στους ασθενείς με HIV είναι περίπου 3%, ωστόσο, μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών δείχνει ότι το 50% θα εμφανίσει κάποια στιγμή τρόμο, ημιχορεία-ημιβαλλισμό ή άλλες κινητικές διαταραχές όπως παρκινσονισμό ή σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (7). Πιο σπάνια μπορεί να δούμε δυστονία, χορεία, μυόκλινο, τικς, παροξυσμικές δυσκινήσεις. Από τις κινητικές διαταραχές που αναφέρθηκαν, συχνότερες είναι ο τρόμος και η ημιχορεία-ημιβαλλισμός. Ειδικά στους ασθενείς με άνοια, η συχνότητα του τρόμου φθάνει το 44%. Κατά κανόνα παρατηρείται τρόμος θέσεως, χωρίς να αποκλείεται τρόμος ηρεμίας ή και τρόμος ερυθρού πυρήνα. Σε ότι έχει να κάνει με την ημιχορεία, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα της λοίμωξης από HIV (2). Ας σημειωθεί ότι οι ασθενείς αυτοί κατά κανόνα εμφανίζουν και άλλες εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα: Άνοια, επιληπτικές κρίσεις, μυελοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια. Τέλος, σε περίπτωση πρόσφατης εμφάνισης κινητικών διαταραχών, ειδικά ασύμμετρων, πρέπει πάντα να αποκλεισθεί η ευκαιριακή λοίμωξη (τοξοπλάσωση, προοδευτική πολυεστιακή εγκεφαλοπάθεια, φυματίωση του ΚΝΣ κ.λπ.).

## Άλλες ιογενείς λοιμώξεις

Ποικίλες κινητικές διαταραχές μπορεί να εμφανισθούν μετά από ιογενείς λοιμώξεις. Κλινική υποψία μπαίνει όταν η εμφάνιση είναι οξεία ή υποξεία, όταν υπάρχουν άλλα σημεία εγκεφαλοπάθειας ή συμπτώματα συστηματικής προσβολής από λοιμώδη παράγοντα λοίμωξης. Ο μηχανισμός μπορεί να είναι απευθείας προσβολή των βασικών γαγγλίων από τον ιό ενώ σε κάποιες περιπτώσεις ενοχοποιούνται αυτοάνοσοι μηχανισμοί (9). Ο πιο κάτω πίνακας αναφέρει τις συνηθέστερες από αυτές.

Στην περίπτωση του απλού έρπητα, αξίζει να σημειωθεί ότι χορειοσθένωση μπορεί να εμφανισθεί σαν σημείο υποτροπής, με ή χωρίς απεικόνιση βλάβης στα βασικά γαγγλία (10). Για τον ιό της Ιλαράς θα πρέπει να

αναφερθεί το (σπάνιο μετά την καθιέρωση του εμβολιασμού) ενδεχόμενο της υποξείας σκληρυντικής πανεγκεφαλίτιδας (Subacute Sclerosing Panencephalitis, SSPE) η οποία συνήθως εμφανίζεται στην εφηβική ηλικία με διαταραχές συμπεριφοράς, αρκετά χρόνια μετά την αρχική λοίμωξη. Μπορεί ωστόσο να εμφανιστεί και σε νέους ενήλικες με διαταραχή στην όραση, μυόκλινο και παρκινσονισμό (11).

Τέλος, άξια ιδιαίτερου σχολιασμού είναι η εμφάνιση παρκινσονισμού μετά από λοίμωξη, ιδιαίτερα από RNA ιούς όπως ο ιός του Δυτικού Νείλου και της Ιαπωνικής Εγκεφαλίτιδας (12), ενώ αντίστοιχες παρατηρήσεις έχουν γίνει και για τους ιούς της γρίπης (13). Στο ζήτημα αυτό, έχει ενδιαφέρον η άποψη ότι η α-συνουκλεΐνη, η οποία αποτελεί κεντρικό στοιχείο στην παθογένεια της νόσου του Parkinson, εμπλέκεται στην προστασία του ΚΝΣ από νευροτρόπους ιούς και ο πολλαπλασιασμός της, στην περίπτωση ιογενούς προσβολής του ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλη αναδίπλωση και συσσώρευση. Το κατά πόσο ο μηχανισμός αυτός εμπλέκεται στην παθογένεια της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson, αποτελεί θέμα ενδιαφέροντος συζήτησης που φέρνει στην επιφάνεια την παλαιά «ιογενή θεωρία» της νόσου.

## Λοιμώξεις από μύκητες-πρωτόζωα

Ήδη έχουμε αναφερθεί στην τοξοπλάσωση η οποία συναντάται σχεδόν αποκλειστικά σε ανοσοκαταστατημένους. Η κλινική σημειολογία εξαρτάται από την θέση της βλάβης. Ημιχορεία, ημιβαλλισμός, εστιακή δυστονία είναι οι συχνότερες εκδηλώσεις, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνιση γενικευμένης χορείας, Παρκινσονισμού, δυστονίας στην περίπτωση αμφοτερόπλευρων βλαβών στα βασικά γαγγλία. Θεραπευτικά χορηγείται συνδυασμός σουλφαδιαζίνης με πυριμεθαμίνη, με συνοδεία φυλλινικού οξέος, ωστόσο συχνά τα συμπτώματα επιμένουν παρά την υποχώρηση της λοίμωξης. Στην περίπτωση αυτή χορηγείται συμπτωματική θεραπεία: Αντινοταμινεργική σε ημιχορεία, ντοπαμινεργική σε παρκινσονισμό, αλθλαντική τοξίνη σε δυστονία. Αντίστοιχη σημειολογία παρουσιάζεται και μετά από μυκητιασικές βλάβες, ιδιαίτερα από κρυπτόκοκκο, ο οποίος επίσης είναι συνηθισμένος σε ανοσοκαταστατημένους ασθενείς (4).

## Παρασιτώσεις

Η συχνότερη παρασιτική λοίμωξη είναι από κυστίκερκο ο οποίος είναι ενδημικός στην Ασία, την Ανατολική Ευρώπη και την Νότια Αμερική. Παρόλο που παρασιτικές κύστες ανιχνεύονται στα βασικά γαγγλία σε ποσοστό 25%, κινητικές διαταραχές διαπιστώνονται μόνο στο 3.5%. Η κλινική σημειολογία, όταν εμφανίζεται, αντιστοιχεί σε χορεία, μυόκλινο, ημισπασμο προσώπου ενώ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις παρκινσονισμού. Θεραπευτικά χορηγείται αντιελμινθική αγωγή με αλβενδαζόλη ή πραζικουαντέλη (14).



**Πίνακας 1.** Κινητικές διαταραχές από ιογενείς λοιμώξεις (4, 5, 6)

Οικογένεια	Είδος	Κινητική διαταραχή
<b>DNA</b>		
Ερπητοϊοί	Απλός Έρπης Epstein Barr Κυτταρομεγαλοϊός Έρπης Ζωστήρη	Χορεία, Αθέτωση, Τικς, Παρκινσονισμός Χορεία, Οψόκλιονος-μυόκλιονος, Παρκινσονισμός Χορεία, Παρκινσονισμός Μυόκλιονος, Ημιχορεία, Αταξία, Παρκινσονισμός
<b>RNA</b>		
Φλαβοϊοί	Ιός Δυτικού Νείλου Ιαπωνική Εγκεφαλίτιδα Εγκεφαλίτιδα από κρότωνες  Ιός Zika Ιός Δάγγειου πυρετού	Οψόκλιονος-μυόκλιονος, Παρκινσονισμός Παρκινσονισμός, Χορεία, Δυστονία Χορεία, Τρόμος Δυστονία, Παρκινσονισμός Δυστονία, Παρκινσονισμός
Παραμυξοϊοί	Ιός Ιθαράς	Μυόκλιονος, Χορεία, Παρκινσονισμός
Πικορναϊοί	Coxsackie Echo Πολιομυελίτιδας	Παρκινσονισμός Παρκινσονισμός Παρκινσονισμός
Ορθομυξοϊοί	Ιός γρίπης	Χορεία, Παρκινσονισμός
Borna ιοί	Ιός νόσου Borna	Παρκινσονισμός
Τογα ιοί	Ιός Ερυθράς	Χορεία
Ρετροϊοί	HIV	Ημιχορεία/ημιβαλθισμός, Παρκινσονισμός, Τρόμος (σπάνια, δυστονία, Μυόκλιονος, Οψόκλιονος, Παροξυσμικές δυσκινησίες)

### Νοσήματα Prion

Παρά το ότι δεν οφείλονται σε λοιμώδη παράγοντα, οι «πρωϊονοπάθειες» συνήθως εξετάζονται μαζί με τις λοιμώξεις, λόγω της μεταδοτικότητας τους. Η αιτία, όπως είναι γνωστό, είναι μια παθολογικά αναδιπλωμένη ισομορφή της πρωτεΐνης prion, μιας φυσιολογικής πρωτεΐνης που απαντάται στην μεμβράνη των νευρικών κυττάρων (αλλά και των κυττάρων του ανοσοποιητικού). Η παθολογική μορφή της πρωτεΐνης πυροδοτεί ένα είδος «αλυσιδωτής αντίδρασης» κατά την οποία φυσιολογικές πρωτεΐνες prion μετατρέπονται σε παθολογικές, με αποτέλεσμα την εκθετική αύξηση και συσσώρευση των πρωτεϊνών αυτών και τελικά τον θάνατο του κυττάρου. Η πιο γνωστή νόσος είναι η Σπογγώδης Εγκεφαλοπάθεια (νόσος Creutzfeldt-Jacob). Σε αυτήν διακρίνουμε την κλασική σποραδική μορφή, η οποία εμφανίζεται σαν ταχέως εξελισσόμενη άνοια και αντιπροσωπεύει το 85% των κρουσμάτων. Λιγότερο συχνές είναι η οικογενής μορφή (10%), η ιατρογενής (από μετάγγιση αίματος η μεταμόσχευση, συνήθως κερατοειδούς) και η παραλληλαγή (variant) η οποία σχετίζεται με την σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών («νόσος των τρελών αγελάδων»). Εκτός από την Creutzfeldt-Jacob, στα νοσήματα prion ανήκουν η νόσος Gerstmann-Strausler, κληρονομική νόσος που εκδηλώνεται με αταξία και δυσαρθρία, καθώς και η Οικογενής Θανατηφόρα Αϋπνία (Fatal Familial Insomnia)

Οι κινητικές διαταραχές είναι αρκετά συχνές στα νοσήματα αυτά (15). Μιλώντας για την συχνότερη σποραδική μορφή της Creutzfeldt-Jacob, πιο πρώιμα εμφανίζεται ο μυόκλιονος, ωστόσο στην πορεία της νόσου συχνότερη κινητική διαταραχή είναι η αταξία. Επιπρόσθετα, μια σειρά από κινητικές διαταραχές (δυστονία, παρκινσονισμός, χορεία, τρόμος) μπορεί να εμφανισθούν μέσα στους επόμενους μήνες.

### COVID-19

Αφήσαμε τελευταία την πανδημία της εποχής. Με περισσότερα από 130 εκατομμύρια κρούσματα και σχεδόν 3 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως μέχρι στιγμής (αρχές Απριλίου 2021) και με πορεία που δείχνει ότι πιθανότατα θα ξεπεράσει τα 200 εκατομμύρια κρούσματα, η COVID-19 είναι αυτή τη στιγμή η κορυφαία σε συχνότητα λοιμώδης νόσος. Είναι επίσης σαφές ότι ο SARS-CoV-2 εμφανίζει σαφή νευροτροπισμό, με αρκετά συχνή προβολή του νευρικού συστήματος (εγκεφαλοπάθεια, αγγειακά συμβατά, φλεγμονώδεις παθήσεις του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος). Αυτό αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στο ότι ο υποδοχέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης II (ACE-2) ο οποίος αποτελεί βασικό σημείο σύνδεσης του ιού με τα κύτταρα, βρίσκεται σε αφθονία σε διάφορες περιοχές του νευρικού συστή-

ματος, συμπεριλαμβανομένων των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, οι αναφορές για κινητικές διαταραχές είναι αρκετά περιορισμένες. Κατά κύριο λόγο έχουν αναφερθεί περιστατικά μυόκλονου με ή χωρίς οψόκλονο, αταξίας και τρόμου (17) ενώ υπάρχουν περιορισμένες αναφορές για ασθενείς που εμφάνισαν παρκινσονισμό (18, 19).

Υπάρχει ωστόσο αρκετός προβληματισμός για ενδεχόμενες μακροχρόνιες επιπλοκές, κυρίως σε ότι έχει να κάνει με παρκινσονισμό (20). Κατ' αρχάς η σύνδεση με τον υποδοχέα ACE-2 φαίνεται ότι καταργεί έναν βασικό μηχανισμό για την καταπολέμηση της φλεγμονής, γεγονός που πιθανόν κάνει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες ευαίσθητους σε χρόνιες βλαπτικές επιδράσεις (21). Στα πλαίσια αυτά, συζητείται το ενδεχόμενο ενεργοποίησης από την λοίμωξη της διαδικασίας παθολογικής συσσώρευσης της α-συνουκλεΐνης. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η υπόθεση που προαναφέρθηκε, ότι η α-συνουκλεΐνη αποτελεί μέρος της φυσικής άμυνας απέναντι στις ιώσεις και αυξάνεται σε λοιμώξεις του ΚΝΣ από RNA ιούς. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η μακρόχρονη αύξηση σε περίπτωση παρατεταμένης φλεγμονής πιθανόν οδηγεί στην δημιουργία συσσωματωμάτων, τα οποία ενεργοποιούν την εκφυλιστική διαδικασία, με τελικό αποτέλεσμα τον θάνατο των ντοπαμινεργικών νευρώνων (12). Στην κατεύθυνση αυτή, πρόσθετο προβληματισμό προκαλεί η παρατήρηση της συχνής (80%) εμφάνισης ανοσμίας στην διάρκεια της λοίμωξης από τον SARS-CoV2. Παρά το ότι η διαταραχή της όσφρησης φαίνεται ότι οφείλεται σε βλάβη υποστρωματικών κυττάρων του οσφρητικού επιθηλίου και όχι οσφρητικών νευρώνων (21), η ανίχνευση του ιού στον οσφρητικό βολβό υποδηλώνει ότι η οσφρητική οδός αποτελεί δυνητικό σημείο εισόδου του ιού στο κεντρικό νευρικό σύστημα (22). Η παρατήρηση αυτή προκαλεί αναπόφευκτους σκεπτικισμούς με την παθολογική διεργασία που οδηγεί στην νόσο του Parkinson. Η μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών που έχουν νοσήσει από COVID-19 θα δώσει απαντήσεις σχετικά με το κατά πόσο η συγκεκριμένη ανησυχία είναι βάσιμη.

Ολοκληρώνοντας το κεφάλαιο των κινητικών διαταραχών σε λοιμώδη νοσήματα, θα επισημάνουμε για μια ακόμη φορά ότι η διάγνωση απαιτεί μεγάλο βαθμό κλινικής υποψίας, καθώς τα σημεία της λοίμωξης μπορεί να μην είναι εμφανή. Πρέπει να έχουμε στο μυαλό μας ότι οι λοιμώξεις αποτελούν δυνητικά θεραπεύσιμες καταστάσεις και ότι έγκαιρη διάγνωση αποτελεί συχνά τον καθοριστικό παράγοντα για την αποτελεσματική θεραπεία.

## Βιβλιογραφία

- Jummani R.R., Okun M. "Sydenham Chorea" Arch Neurol 58: 311-313, 2001.
- Cardoso, F., Caramelli, P. "Movement Disorders in Infectious Dementias" in M. Merello, S.E. Starkstein (eds.), Movement Disorders in Dementias, Springer-Verlag London 2014.
- Cucca A, Migdadi HA, Di Rocco A, " Infection-mediated autoimmune movement disorders", Parkinsonism and Related Disorders 2017. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.019.
- Poewe, W, Djamshidian-Tehrani A. "Movement Disorders in Systemic Diseases". Neurol Clin 33: 269-297, 2015.
- Van der Linden, H. et al. "Movement disorders in children with congenital Zika virus syndrome" Brain Devel. 42(10): 720-729, 2020.
- Mishra, A., Pandey, S. "Generalized Dystonia/ Parkinsonism and Double-Doughnut Sign in Dengue Encephalitis" Mov.Dis.Clin.Pract 7(5): 585-586, 2020.
- Tse, W, Cersosimo M. G., Graciesa, J, Morgello, S., Warren Olanow, C.W., Kollera, W "Movement disorders and AIDS: a review". Parkinsonism and Related Disorders 10: 323-334, 2004.
- Cardoso, F. "HIV-Related Movement Disorders" CNS Drugs 16 (10): 663-668, 2002.
- Martinez-Ramirez, D., Walker, RH., Rodríguez-Violante, M., Gatto, EM. "Review of Hereditary and Acquired Rare Chorea". Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 10(1): 1-24, 2020.
- Kullnat, M.W., Morse, R.P. "Choreoathetosis After Herpes Simplex Encephalitis With Basal Ganglia Involvement on MRI". Pediatrics 121: e1003, 2008.
- Singer, S., Lang, A.E., Suchowersky, O. "Adult-Onset Subacute Sclerosing Panencephalitis: Case Reports and Review of the Literature". Movement Disorders, 12: 342-353, 1997.
- Beatman EL, Massey A, Shives KD, Burrack KS, Chamanian M, Morrison TE, Beckham JD. "Alpha-synuclein expression restricts RNA viral infections in the brain". J Virol 90:2767-2782, 2016.
- Marreiros. R. et al. 2020: "Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes alpha-synuclein aggregation" PNAS 117(12): 6741-6751, 2020.
- Cosentino C, Velez M, Torres L, Garcia, HH. "Neurocysticercosis-induced hemichorea". Mov Disord. 21(2):286-7, 2006.
- Rodriguez-Porcel F, et al. "Movement Disorders in Prionopathies: A Systematic Review." Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2019. doi: 10.7916/tohm.v0.712
- Geyer, HL, Kaufman, DM, Parihar, RK., Mehler, MF. "Movement Disorders in COVID-19: Whither Art Thou?" Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 10(1): 25. 1-4, 2020.
- Chan, JL., Murphy, KA., Sarna, JR. "Myoclonus and cerebellar ataxia associated with COVID-19: a case report and systematic review". J. Neurol

- Online <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10458-0>, 2020.
18. Cohen, ME et al. "A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection" *Lancet Neurol.* 19: 803-804, 2020.
  19. Brundin, P., Nath, A., Beckham, JD. "Is COVID-19 a Perfect Storm for Parkinson's Disease?" *Trends in Neurosciences* 43(12): 931-933, 2020.
  20. Victorino, DB., Guimaraes-Marques M., Nejm, M., Scorza, FA., Scorza, CA. "Are We Dealing with Short-term Impacts or Something Worse?" *Journal of Parkinson's Disease* 10: 899-902, 2020.
  21. Brann DA et al. "Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia" *Sci. Adv.* 6: eabc5801, 2020.
  22. Meinhardt, J. et al. "Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19" *Nature Neuroscience* 24: 168-175, 2021.

## ΟΙ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Χάρης Αλεξόπουλος<sup>1</sup>, Κλεάνθη Σπανάκη<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Μονάδα Νευροανοσολογίας, Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

<sup>2</sup> Νευρολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

### Περίληψη

Οι κινητικές διαταραχές εμφανίζονται κατά κανόνα στο πλαίσιο, ανιάτων συνήθως, νευροεκφυλιστικών νοσημάτων για τα οποία υπάρχει μόνο συμπτωματική θεραπεία. Όχι σπάνια όμως, κινητικές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν ως μέρος του φαινοτύπου αυτοάνοσων νοσημάτων. Πληθώρα κινητικών διαταραχών έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες ή εγκεφαλοπάθειες από αντισώματα έναντι ενδοκυτταρικών αντιγόνων ή αντιγόνων επιφανείας αλληλά και σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και ρευματοπάθειες. Συγκεκριμένες συσχετίσεις ειδικών παθογενετικών αυτοαντισωμάτων ή αυτοάνοσων παθήσεων με κινητικές εκδηλώσεις έχουν ταυτοποιηθεί και η αναγνώρισή τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στο να καθοδηγήσει τη διαφοροδιαγνωστική σκέψη. Στις περιπτώσεις των κινητικών διαταραχών με αυτοάνοση βάση, η κινητική φαινομενολογία εμφανίζει συχνά ατυπίες π.χ. υποξεία εισβολή, πολυεστιακότητα και κυμαινόμενη πορεία. Προκαλείται από μια ανοσολογικά διαμεσοληβούμενη φλεγμονή ή δυσλειτουργία του ΚΝΣ που απαιτεί εντελώς διαφορετική θεραπεία (ανοσοθεραπεία) από αυτή των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Η έγκαιρη αναγνώριση των κινητικών διαταραχών αυτοάνοσης αιτιολογίας είναι σημαντική καθώς η πρόωμη αντιμετώπιση τους έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει στην ίαση και στην αποφυγή μόνιμης αναπηρίας και μακροχρόνιων αναποτελεσματικών θεραπειών.

**Λέξεις ευρετηρίου:** κινητικές διαταραχές, αυτοάνοση, αυτοαντισώματα, εγκεφαλίτιδα, ρευματοπάθειες

## AUTOIMMUNE MOVEMENT DISORDERS

Haris Alexopoulos<sup>1</sup>, Cleanthe Spanaki<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neuroimmunology Unit, Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup> Department of Neurology, School of Medicine, University of Crete, Greece

### Abstract

Movement Disorders are commonly considered as incurable, progressive neurodegenerative diseases. However, movement disorders can occasionally develop in patients with autoimmune encephalopathies or in the context of systemic autoimmune diseases. In such patients, the underlying mechanism involves an aberrant immune response to neural self-antigens. The neurological manifestations can be atypical, sometimes multifocal, subacute in onset and may have a fluctuating course. The antibody specificity may predict the movement disorder phenotype, etiology and response to immunotherapy. In this article, we review autoimmune-mediated movement disorders and discuss their phenomenology, diagnosis, and treatment.

**Key words:** movement disorders, autoimmunity, autoantibodies, encephalitis, rheumatic diseases

### 1. Οι κινητικές διαταραχές στα πλαίσια αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας-εγκεφαλοπάθειας

Οι κινητικές διαταραχές είναι μια μάλλον συχνή εκδήλωση σε πολλά νευρολογικά σύνδρομα που

συσχετίζονται με την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων του νευρικού ιστού. Τα αντιγόνα αυτά εντοπίζονται είτε στην επιφάνεια των νευρικών κυττάρων (νευρώνων και γλίας) είτε ενδοκυτταρικά. Στο 90-95% των περιπτώσεων τα αντισώματα έναντι εν-

δοκτωρικών αντιγόνων υποδηλώνουν την παρουσία κακοήθειας και ονομάζονται κλασικά παρανεοπλασματικά αντισώματα π.χ. τα αντισώματα αντί-Hu και αντί-Yo. Τα αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας, για τα οποία και θα συζητήσουμε αναλυτικά, μπορεί επίσης να συσχετίζονται με καρκίνο ή όχι και για αυτά υπάρχει πληθώρα κλινικών και πειραματικών αποδείξεων ότι είναι παθογενετικά. Τα αντιγόνα επιφανείας είναι κανάλια ιόντων ή νερού (π.χ. κανάλια AQP4) ή υποδοχείς της πλάσματικής μεμβράνης (π.χ. υποδοχείς NMDA). Η απευθείας πρόσδεση αντισωμάτων σε αυτά διαταράσσει την λειτουργία των καναλιών/υποδοχέων με αποτέλεσμα την κυτταρική δυσλειτουργία. Ανάλογα με το αντίσωμα και τον τρόπο πρόσδεσής του, η δράση του μπορεί να είναι αντιστρεπτή π.χ. εάν το αντίσωμα αλληλάξει την πυκνότητα των υποδοχέων στην μεμβράνη ή μπορεί η δράση του να προκαλέσει μόνιμες βλάβες, π.χ. εάν το αντίσωμα κινητοποιεί το συμπλήρωμα και επάγει κυτταρικό θάνατο.

Το φάσμα των κινητικών διαταραχών με αυτοάνοσο υπόβαθρο ή και διακριτή αυτοάνοση παθολογία περιλαμβάνει κυρίως δυσκινησίες, χορεία, δυστονίες και αταξίες όπου κάποιες διαταραχές συσχετίζονται κυρίως με ένα αυτοαντίσωμα ενώ άλλες με πολλαπλά αυτοαντισώματα. Στην συνέχεια θα περιγράψουμε συνοπτικά το κάθε διακριτό σύνδρομο-διαταραχή με τα συνοδά αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας με αναφορά στην παθοφυσιολογία και πως αυτή καθοδηγεί την ανοσοθεραπευτική προσέγγιση.

### A. Χορεία και δυσκινησίες

Η χορεία χαρακτηρίζεται από βραχείες, ακανόνιστες και άσκοπες κινήσεις που με απρόβλεπτο τρόπο εμφανίζονται σε διαφορετικά μέρη του σώματος (Edwards et al, 2016). Η χορεία μπορεί να είναι το κύριο χαρακτηριστικό είτε σε γενετικές παθήσεις π.χ. νόσος Huntington είτε σε αυτοάνοσα σύνδρομα. Διακριτές δυσκινησίες, που κυρίως επηρεάζουν το στόμα και τα άκρα είναι χαρακτηριστικά της εγκεφαλίτιδας που συσχετίζεται με τα NMDAR αντισώματα. Τα συγκεκριμένα αντισώματα, προσδένουν τον στόχο τους στην NR2 υπομονάδα και έχουν ως αποτέλεσμα την εσωτερικοποίησή του και την μείωση της συναπτικής πυκνότητας του NMDAR στην επιφάνεια της μεμβράνης του κυττάρου (Titulaer et al, 2013). Η NMDAR εγκεφαλίτιδα έχει τυπικές εκδηλώσεις ανάλογα με την ηλικία. Οι ενήλικοι ασθενείς κατά την έναρξη της νόσου εμφανίζουν κυρίως νευροψυχιατρικές και συμπεριφορικές διαταραχές ενώ στα παιδιά η επιληψία και η χορεία προεξάρχουν (Hacohen et al, 2014). Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι NMDAR ανταγωνιστές όπως η κεταμίνη μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια κινητική συμπτωματολογία (χορεία, δυσκινησίες, δυστονία, στερεοτυπίες) (Stamelou et al, 2012) αλλιώς και το γεγονός ότι ένας παρόμοιος φαινότυπος έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο GRIN1 το

οποίο κωδικοποιεί την NR1 υπομονάδα του NMDAR υποδοχέα (Lemke et al, 2016).

Πέρα από τα τυπικά συμπτώματα της NMDAR εγκεφαλίτιδας, ένα επιπλέον σημάδι που πρέπει να κινητοποιήσει τον κλινικό γιατρό να αναζητήσει τα NMDAR αντισώματα είναι η πρότερη διάγνωση ερπητικής εγκεφαλίτιδας. Η ερπητική εγκεφαλίτιδα μπορεί να πυροδοτήσει ανοσία έναντι νευρωνικών αντιγόνων. Οι καλά αναγνωρισμένες χορειακές, βαλλιστικές και αθετωσικές υποτροπές που συχνά ακολουθούν την ερπητική εγκεφαλίτιδα εντός 1-6 εβδομάδων, σε πολλές περιπτώσεις έχουν αποδοθεί στην παρουσία και δράση των NMDAR αντισωμάτων (Armangue et al, 2014, Alexopoulos et al, 2018). Επιπλέον των περιπτώσεων με παρουσία NMDAR αντισωμάτων, η χορεία έχει παρατηρηθεί και σε αποκλειστικά παιδιατρικούς ασθενείς με αντισώματα έναντι του υποδοχέα DR2 είτε σε ιδιοπαθή περιστατικά είτε σε περιστατικά μετά από ερπητική εγκεφαλίτιδα (Dale et al, 2012). Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δράσης των DR2 αντισωμάτων δεν είναι γνωστός.

### B. Δυστονία

Η δυστονία (παρατεταμένες ή διακοπτόμενες μυϊκές συσπάσεις που προκαλούν αφύσικες κινήσεις ή στάσεις σώματος) επίσης μπορεί να είναι στο φάσμα των συμπτωμάτων πολλών συνδρόμων, που περιλαμβάνουν και αυτοάνοσα νοσημάτων (Edwards et al, 2016). Υπάρχουν περιορισμένες αναφορές σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με NMDAR αντισώματα που εμφάνισαν ημιδυστονία και κράνιο-αυχενική δυστονία (Rubio-Agusti et al, 2011, Mohammad et al, 2014). Επίσης έχουν περιγραφεί και περιστατικά δυστονίας της κάτω γνάθου δίκην «κλειδώματος του σαγονιού» (jaw closing dystonia, παθολογική σε παρανεοπλασματική εγκεφαλίτιδα του στελέχους) σε ασθενείς του φάσματος του συνδρόμου δύσκαμπτου ατόμου (Stiff person spectrum) με συνοδό παρουσία αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων γλυκίνης (Doppler et al, 2016).

### Γ. Μυόκλιονος

Ο μυόκλιονος συχνά αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα πολλών και διαφορετικών υποκείμενων διεργασιών και εγείρει ένα ευρύ φάσμα πιθανών διαγνώσεων, συμπεριλαμβανομένων μεταβολικών (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια), τοξικών (π.χ. δηλητηρίαση από μόλυβδο) και λοιμωδών παθολογιών. Ο μυόκλιονος είναι χαρακτηριστικό εύρημα σε ασθενείς με εγκεφαλίτιδα με DPPX αντισώματα, οι οποίοι συχνά έχουν πρόδρομη και παρατεταμένη διάρροια με συνοδό απώλεια βάρους και άλλα σημεία δυσавтоνομίας (Bonorat et al, 2013). Ακόμα συχνότερα ο μυόκλιονος έχει αναφερθεί στις εγκεφαλίτιδες με LGI1 και CASPR2 αντισώματα (Geschwind et al, 2008). Άλλα σημεία που μας οδηγούν σε διάγνωση LGI1 εγκεφαλίτιδας

είναι οι επιληπτικές κρίσεις, κυρίως οι λεγόμενες προσωποβραχιόνιες-δυστονικές κρίσεις, η επεισοδιακή βραδυκαρδία και η υπονατριαιμία (Naasan et al, 2014). Ο προεξάρχων μυόκλιονος στα κάτω άκρα, που επηρεάζει την στάση και την βάδιση είναι ένας φαινότυπος που συσχετίζεται κυρίως με τα CASPR2 αντισώματα (Govert et al, 2016). Αυτοί οι ασθενείς ήταν κυρίως μεσήλικες ή και γηραιότεροι άνδρες με συνοδό νευροπαθητικό πόνο και μυοκυμίες που όμως αποκρίθηκαν καλά σε ανοσοθεραπεία.

Ο μυόκλιονος είναι επίσης ένα κύριο χαρακτηριστικό στην προοδευτική εγκεφαλομυελίτιδα με ακαμψία και μυόκλινο (PERM) που συσχετίζεται με αντισώματα έναντι του υποδοχέα γλυκίνης και στο σύνδρομο οψόκλιονου-μυόκλιονου. Στο δεύτερο, έχουν περιγραφεί πολλαπλά αυτοαντισώματα αλληλά χωρίς κανένα να είναι ειδικό. Μπορεί επίσης να συνιστά παρανεοπλασματική εκδήλωση κυρίως σχετιζόμενη με καρκίνο του πνεύμονα και του μαστού (Armangue et al, 2016). Στα παιδιά, το σύνδρομο οψόκλιονου-μυόκλιονου έχει συσχετιστεί με νευροβλάστωμα και τυπικά εμφανίζεται στην πρώτη τριετία της ζωής.

#### Δ. Παροξυσμικές δυσκινησίες

Οι τυπικές παροξυσμικές δυσκινησίες είναι μια ομάδα σπάνιων, αυτοσωμικών και επικρατών κληρονομικών διαταραχών με σύντομα και αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια ακούσιων κινήσεων (Edwards et al, 2016). Στα πλαίσια της αυτοανοσίας, η συχνότερα εμφανιζόμενη διαταραχή είναι οι προσωποβραχιόνιες δυστονικές επιληπτικές κρίσεις (FBDS) με μέση ηλικία εμφάνισης τα 66 έτη (Irani et al, 2011, 2013). Ο φαινότυπος είναι πολύ χαρακτηριστικός με βραχεία (<3s) αλληλά ιδιαίτερα συχνά (έως και αρκετές εκατοντάδες εντός του 24ώρου) επεισόδια. Αυτά, όπως λέει και το όνομα τους, επηρεάζουν το πρόσωπο, τα χέρια, τα πόδια ή και συνδυασμό αυτών και συνήθως είναι μονόπλευρα, αν και η πλευρά του σώματος που εκδηλώνει τις κρίσεις μπορεί να εναλλάσσεται ακόμα και στον ίδιο ασθενή. Όπως αναφέραμε και ανωτέρω αυτή η κινητική διαταραχή συσχετίζεται με τα LGI1 αντισώματα. Το FBDS μοιάζει να απαντά καλά στην ανοσοθεραπεία και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η έγκαιρη θεραπεία προλαμβάνει την ανάπτυξη πλήρους συμπτωματικής μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας λόγω των LGI1 αντισωμάτων (Irani et al, 2013).

#### Ε. Παρκινσονισμός

Η βραδυκινησία και η δυσκαμψία είναι τυπικά χαρακτηριστικά της νόσου Πάρκινσον. Στην ιδιοπαθή νόσο Πάρκινσον, η συμπτωματολογία συνήθως έχει μονόπλευρη έναρξη και εμμένουσα ασυμμετρία, περιλαμβάνει ενίοτε τρόμο ηρεμίας και χαρακτηρίζεται από πολύ καλή έως εξαιρετική απόκριση στην L-DOPA. Στον άτυπο παρκινσονισμό, πέρα από την όποια ομοιότητα ή διαφοροποίηση στα συμπτώματα

έχουμε και φτωχή απόκριση στην L-DOPA. Οι αιτίες του άτυπου παρκινσονισμού είναι πολλές και περιλαμβάνουν συνήθως άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP) και η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA). Έχουν όμως αναφερθεί περιστατικά με παρανεοπλασματικής αρχής παρκινσονισμό με συνοδά CRMP5, Ri και Ma2 αντισώματα. Παρκινσονισμός μπορεί επίσης να εμφανιστεί στο πλαίσιο αυτοάνοσων εγκεφαλίτιδων. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με LGI1, DPPX και GAD αντισώματα που έλαβαν αρχική διάγνωση είτε νόσου Parkinson, είτε PSP είτε ατροφίας πολλαπλών συστημάτων (Pittock et al, 2006, Tobin et al, 2014, Kurtis et al, 2015) αλληλά τελικά οι εκδηλώσεις αυτές είχαν αυτοάνοση αιτιολογία.

#### ΣΤ. Παρεγκεφαλιδική αταξία

Η αυτοανοσία, είτε παρανεοπλασματική είτε ιδιοπαθής, είναι μια σημαντική αιτία αταξίας όπου η ηλικία, η προοδευτικότητα της νόσου και τα συνοδά σημεία καθοδηγούν την διάγνωση. Η συχνότερη αυτοάνοση αταξία συσχετίζεται με τα αντί-GAD αντισώματα, όπως και με το σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου (Stiff person syndrome, SPS). Το ένζυμο GAD είναι το κύριο αυτοαντιγόνο και στον διαβήτη τύπου-1 (T1D). Χαμηλοί τίτλοι της τάξεως των 20-200 IU/ml συσχετίζονται με τον T1D, ενώ υψηλοί της τάξεως των 2000-1000000 IU/ml με α) Σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου β) Παρεγκεφαλιδική αταξία με συμπτώματα διαταραχής της ισορροπίας και αστάθεια στο βάδισμα γ) μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα με συμπτώματα αμνησίας, σύγχυσης, επιληπτικών κρίσεων και διαταραχών στις γνωσιακές λειτουργίες, δ) αυτοάνοση επιληψία και ε) διαταραχές των οφθαλμοκινητικών κινήσεων όπως οφθαλμικός νυσταγμός (Alexopoulos and Dalakas, 2013). Η αντί-GAD αταξία έχει συνήθως βραδεία και προοδευτική εξέλιξη με διακριτά παρεγκεφαλιδικά σημεία που όμως μπορεί να εξελιχτούν σε σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου και με συνοδό κάθετο νυσταγμό. Σε περιπτώσεις που η αταξία έχει υποξεία έναρξη, με προοδευτικότητα εντός εβδομάδων ή μηνών συνήθως είναι ένα σύνδρομο παρανεοπλασματικής παρεγκεφαλιδικής εκφύλισης που συσχετίζεται με τα κλασικά παρανεοπλασματικά αντισώματα π.χ. αντί-Υο ή αντί-DNER. Ένας συνδυασμένος φαινότυπος, παρεγκεφαλιδικής αταξίας με εγκεφαλοπάθεια ή/και δυσλειτουργία του στελέχους έχει επίσης παρατηρηθεί και με πολλά άλλα αυτοαντισώματα όπως με τα GABA<sub>b</sub>, CASPR2 και GFAP (Becker et al, 2012, Jarius et al, 2013, Flanagan et al, 2017).

#### Ζ. Σύνδρομο δύσκαμπτου ατόμου (SPS) και υπερεκπηξία

Το SPS είναι μία νευρολογική ασθένεια που προσβάλλει κυρίως γυναίκες και μπορεί να είναι είτε ιδιοπαθής είτε σπανιότερα παρανεοπλασματική

(Alexopoulos and Dalakas, 2013). Χαρακτηρίζεται από επώδυνους μυϊκούς σπασμούς και δυσκαμψία των κορμικών μυών. Οι μυϊκοί σπασμοί είτε προκύπτουν αυθόρμητα είτε μπορεί να προκληθούν από εξωγενή ερεθίσματα, όπως ξαφνικοί θόρυβοι, κινήσεις ή συναισθηματική σύγχυση. Στο σύνδρομο αυτό, οι κινητικοί νευρώνες είναι σε φάση συνεχούς διέγερσης με αποτέλεσμα την συνεχή σύσπαση ορισμένων μυϊκών ομάδων, κυρίως στον κορμό με αποτέλεσμα πλέον της κορμικής δυσκαμψίας, πόνους, διαταραχή στο βάδισμα και συχνές, ξαφνικές πτώσεις στο έδαφος. Το ίδιο κλινικό σύνδρομο μπορεί επίσης να συσχετίζεται και με αντισώματα έναντι του υποδοχέα γλυκίνης. Συχνά το σύνδρομο, διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως ψυχογενές ή παρκινσονικό. Η παρουσία των αντισωμάτων, αν και δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί η παθογονικότητά τους, είναι σημαντικό στοιχείο για την ορθή διάγνωση (Balint et al, 2016). Τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα γλυκίνης, όπως αναφέραμε και παραπάνω, συσχετίζονται και με το σύνδρομο προοδευτικής εγκεφαλίτιδας με προσβολή του στελέχους και ακαμψία, μυόκλινο, υπερεκπληξία (startlesyndrome) αλλά και αισθητικά και δυσσυντονικά συμπτώματα (Martinez-Hernandez et al, 2016).

## Η. Τρόμος

Ο τρόμος ορίζεται σαν μια ρυθμική ταλάντωση λόγω εναλλασσόμενης ενεργοποίησης αγωνιστών και ανταγωνιστών μυών. Ο τρόμος δεν έχει παρατηρηθεί σαν μεμονωμένη εκδήλωση μιας αυτοάνοσης διαταραχής λόγω αντισωμάτων αλλά παρόλα αυτά μπορεί να είναι μέρος των εκδηλώσεων μιας εγκεφαλοπάθειας σχετιζόμενης LGI1, CASPR2, NMDAR και DPPX αντισώματα (Tan et al, 2008; Tobin et al, 2014). Επιπλέον, ο τρόμος είναι συχνή εκδήλωση μνιγγοεγκεφαλομυελίτιδας με συνοδά αντί-GFAP αντισώματα και τυπική εικόνα στην μαγνητική (Flanagan et al, 2017).

## Θ. Διαταραχές κίνησης του ύπνου

Η συχνότερη κινητική διαταραχή στον ύπνο, η REM Sleep Behaviour Disorder (RBD), είναι η κινητική διαταραχή που εκδηλώνεται με άρση της αναστολής των εκούσιων μυϊκών κινήσεων κατά την φάση ύπνου REM. Η συνηθέστερη εκδήλωση RBD αποτελεί μια πρόδρομη εκδήλωση παρκινσονισμού. Ο νευροφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος αλλά φαίνεται να περιλαμβάνει πυρήνες του στελέχους και τις συνδέσεις τους με την αμυγδαλή. Η RBD έχει περιγραφεί και σε LGI1 εγκεφαλίτιδα και σε εκφυλιστική εγκεφαλοπάθεια παρουσία IgLON5 αντισωμάτων (Sabater et al, 2014). Η διαταραχή status dissociatus (διαταραχή των ορίων μεταξύ της εγρήγορσης, του ύπνου βραχέων κυμάτων και του ύπνου REM με συνοδό κινητική υπερδιέγερση) και η διαταραχή agrypnia excitata (αυπνία, υπερδιέγερση του αυτόνομου και

της κινητικότητας) είναι τυπικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Morvan με συνοδά CASPR2 και σπανιότερα LGI1 αντισώματα. Στο σύνδρομο Morvan, άλλη συχνή εκδήλωση είναι και η νευρομυοτονία, μια κατάσταση υπερδιεγερσιμότητας των περιφερικών κινητικών νευρώνων.

## Διαταραχές κίνησης και έλεγχος αυτοαντισωμάτων

Όπως αναδείξαμε παραπάνω ένα ευρύ φάσμα κινητικών διαταραχών συσχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα αυτοαντισωμάτων με παθογενετικό ή μη ρόλο. Η σωστή διάγνωση αυτών των συνδρόμων απαιτεί και τον ορθό προσδιορισμό των αντίστοιχων αντισωμάτων. Όπως σε όλες τις περιπτώσεις, η κλινική υποψία είναι ο οδηγός και για την ορθή εργαστηριακή διερεύνηση. Η αρχική υποψία μιας σχετιζόμενης με αντισώματα διαταραχής μπορεί να προκύψει λόγω μίας οξείας ή υποξείας εξέλιξης, λόγω των κλινικών χαρακτηριστικών, ενός οικογενειακού ιστορικού αυτοάνοσης ή, στην περίπτωση υποψίας ενός παρανεοπλασματικού συνδρόμου, λόγω οικογενειακού ιστορικού νεοπλασίας. Περαιτέρω υποψίες μπορούν να προκύψουν λόγω ενδείξεων φλεγμονής είτε στην μαγνητική είτε στο ENY. Πολλές και διαφορετικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται πλέον για την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων. Για τα αντιγόνα επιφανείας η μέθοδος επιλογής είναι η ανίχνευση σε κύτταρα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους το αντιγόνο σε υψηλή συγκέντρωση (Cell-based assay). Αυτές είναι δοκιμασίες υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας που απαιτούν όμως εξειδικευμένο εργαστήριο. Για τα αντί-GAD αντισώματα συγκεκριμένα, η μέθοδος επιλογής είναι η ELISA, ενώ για τα κλασικά παρανεοπλασματικά αντισώματα (ενδοκυτταρικά αντιγόνα) συνίσταται η ανίχνευση τους με δύο μεθόδους, την μέθοδο Western Blot και την μέθοδο έμμεσου ανοσοφθορισμού σε ιστό από εγκέφαλο μύος η επίμυος. Η ίδια μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις όπου παρά την ισχυρή κλινική υποψία ενός αυτοάνοσου νευρολογικού συνδρόμου δεν ανιχνεύουμε κανένα από τα γνωστά αυτοαντισώματα. Σε αρκετές περιπτώσεις, το πρότυπο χρώσης, μπορεί να μας επιβεβαιώσει την παρουσία αντι-νευρωνικών αντισωμάτων έναντι αντιγόνων επιφανείας και να καθοδηγήσει την διαγνωστική αλλά και την θεραπευτική προσέγγιση. Τέλος, σημασία έχει και το βιολογικό υλικό στο οποίο επιχειρούμε την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων, καθώς για κάποια παρατηρούμε μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στο ENY (π.χ. αντι-NMDAR αντισώματα), ενώ για άλλα η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη στον ορό (π.χ. αντι-AQP4 αντισώματα) (Alexopoulos and Dalakas, 2019).

## Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Το παρατηρούμενο εύρος αντισωμάτων στις κινητικές διαταραχές και οι συσχετίσεις με τους αλληλε-

πικαλιπτόμενους κλινικούς φαινοτύπους αποτελεί οδηγό για την θεραπεία. Σημαντική παράμετρος είναι το αν τα αντισώματα είναι παθογενετικά ή απλοί βιοδείκτες. Σε γενικές γραμμές οι ασθενείς με αντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας απαντούν καλά σε ανοσοθεραπείες, αλλά αυτό δεν παύει να είναι μια κυρίως εμπειρική παρατήρηση καθώς λείπουν οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (Graus et al, 2016). Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με LGI1 αντισώματα απαντούν εξαιρετικά στα κορτικοστεροειδή, ενώ μόνο οι μισοί περίπου ασθενείς με NMDAR εγκεφαλίτιδα (χωρίς συνοδό όγκο) απαντούν καλά σε ανοσοθεραπείες πρώτης γραμμής όπως τα κορτικοστεροειδή, η πλάσμαφαίρεση και η IVIg (Irani et al, 2013, Titulaer et al, 2013). Σε κάθε περίπτωση, και παρά τον κίνδυνο λοιμώξεων λόγω της χρήσης μη-ειδικών ανοσοθεραπειών, ο είτε ξεκάθαρος είτε πιθανός παθογενετικός ρόλος των αντισωμάτων έναντι αντιγόνων επιφανείας οδηγεί την έρευνα για την ανάπτυξη καλύτερων και πιο στοχευμένων ανοσοθεραπειών.

## 2. Οι κινητικές διαταραχές στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα

Οι κινητικές διαταραχές μπορούν να αποτελούν μέρος του φαινοτύπου μιας συστηματικής αυτοάνοσης νόσου. Η πρόκληση σε αυτούς τους ασθενείς είναι το να διασαφηνιστεί εάν πρόκειται για μια τυχαία συνύπαρξη δύο διαφορετικών νοσημάτων ή αν η κινητική συμπτωματολογία προκαλείται από τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς της συστηματικής νόσου. Βασικά σημεία κλειδιά που υποστηρίζουν την αιτιολογική τους συσχέτιση είναι τα ασυνήθιστα χαρακτηριστικά της κινητικής διαταραχής π.χ υποξεία εισβολή, άτυπη φαινομενολογία, ανθεκτικότητα στη θεραπεία, κυμαινόμενη κλινική εικόνα που σχετίζεται με την κλινική και εργαστηριακή δραστηριότητα της συστηματικής νόσου κ.ά.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, η κινητική διαταραχή που φαίνεται να σχετίζεται συχνότερα από κάθε άλλη με συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα είναι η εμφάνιση χορείας σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

### A. Πρωτοπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ)

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι μια αυτοάνοση, μη φλεγμονώδης διαταραχή που διαμεσολαμβάνεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι φωσφολιπιδίων (το αντιπηκτικό του Λύκου και τα αντισώματα εναντίον της καρδιολιπίνης και της β2 γλυκοπρωτεΐνης). Μπορεί να εμφανιστεί είτε μεμονωμένα ως πρωτοπαθές ΑΦΣ, είτε σε έδαφος άλλων αυτοάνοσων διαταραχών (δευτεροπαθές ΑΦΣ). Η διάγνωσή του βασίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια που περιλαμβάνουν 1. ιστορικό φλεβικών ή αρτηριακών θρομβώσεων (με τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω

άκρων και τα ενδοκράνια αγγεία να προσβάλλονται συχνότερα). 2. κηύσεις με ατυχή έκβαση και 3. την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε ικανό τίτλο και σε δύο μετρήσεις με απόσταση μεταξύ τους 3 μηνών (Miyaki et al, 2006).

Η παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων προάγει μια προθρομβωτική κατάσταση μέσω 1. της αλληλεπίδρασής τους με ενδογενείς μηχανισμούς αντιπηξίας, 2. της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, 3. της επαγωγής της έκφρασης μορίων προσκόλλησής και ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, 4. της ενεργοποίησης του καταρράκτη του συμπληρώματος. Η πρόκληση δομικής βλάβης στα αγγεία, η σύνδεση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με αντιγόνα του ΚΝΣ και η σύνδεση των αντισωμάτων της β2 γλυκοπρωτεΐνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα με συνέπεια διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και εμφάνιση φλεγμονής και νευροεκφύλισης είναι επιπρόσθετοι παθογενετικοί μηχανισμοί του ΑΦΣ (Ricarte et al, 2018).

Το πρωτοπαθές ΑΦΣ προσβάλλει το νευρικό σύστημα συνήθως με αγγειακά επεισόδια. Αντίθετα, οι κινητικές διαταραχές εμφανίζονται σπάνια. Συνηθέστερη είναι η χορεία με την επίπτωση της να κυμαίνεται από 1,3-4,5% (Appenzeller et al, 2012; Cervera et al, 2002). Είναι κατά κανόνα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, αφορά συνήθως γυναίκες, εμφανίζεται σε νεαρές ηλικίες (Orzechowski et al, 2008) και μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα του συνδρόμου (Safarpour et al, 2015; Baizabal-Carvallo and Jankovic 2018). Η μαγνητική τομογραφία συνήθως είναι φυσιολογική ή αναδεικνύει μη ειδικά ευρήματα. Πολύ πιο σπάνια εμφανίζονται άλλου τύπου κινητικές διαταραχές όπως δυστονικές και βαλλιτιστικές κινήσεις, παροξυσμικές δυσκινήσεις, μυόκλονος, τρόμος, στερεοτυπίες (tics) ή άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα (είτε δίκην φλοιοβασικού συνδρόμου είτε προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης) με φτωχή απάντηση στη λεβοντόπα (Carecchio 2009; Martino et al, 2006; Reitblat et al, 2003).

Η παθοφυσιολογία των κινητικών διαταραχών που σχετίζονται με ΑΦΣ παραμένει αδιευκρίνιστη. Η παρουσία ισχαιμικών εμφράκτων και αλλοιώσεων λευκής ουσίας στον εγκέφαλο κάποιων ασθενών με χορεία συνηγορούν υπέρ ενός υποκείμενου θρομβωτικού αγγειακού μηχανισμού (Tanne et al, 2001). Εντούτοις, μια παθολογική άμεση αλληλεπίδραση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με αντιγονικούς επιτόπους των βασικών γαγγλίων έχει επίσης περιγραφεί παρότι δεν έχει γίνει εφικτό να συνδεθούν συγκεκριμένα αντισώματα (ή αντιγόνα) με συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις (Yelnik 2016; Dale 2011). Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα διαταράσσουν τη νευρωνική λειτουργία είτε μέσω διαταραχής του υποδοχέα GABA και εκπόλωσης των συναπτονευροσωμάτων είτε μέσω δέσμευσής τους με το ATP και πρόκλησης κυτταρικής ενεργειακής ένδειας (Chapman 1999 and 2005; Carecchio 2014).



Η θεραπεία των κινητικών διαταραχών στο ΑΦΣ περιλαμβάνει πρωτίστως την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση και συμπτωματική θεραπεία (π.χ νευροληπτικά για τη χορεία, λιβοντόπα για τον παρκινσονισμό) με σχετικά καλά αποτελέσματα.

## **B. Κινητικές διαταραχές στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ)**

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) προσβάλλει κυρίως μέσης ηλικίας γυναίκες και έχει εκδηλώσεις από πολλαπλά όργανα όπως το δέρμα, τα νεφρά, τις αρθρώσεις και το νευρικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA, anti-dsDNA) ενώ συχνή είναι και η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (δευτεροπαθές ΑΦΣ). Οι νευρολογικές εκδηλώσεις δεν είναι σπάνιες. Σε μια μετανάλυση 5.057 ασθενών με ΣΕΛ, νευροψυχιατρικά συμπτώματα περιγράφηκαν στο 56,6% των ασθενών με την επίπτωση των κινητικών διαταραχών να εκτιμάται στο 0,9% (0-6,7%) (Unterman et al, 2011). Από τις κινητικές διαταραχές, η συχνότερη είναι η χορεία. Εμφανίζεται στο 2-3% των ασθενών (Cervera et al, 1997) και μπορεί να εκδηλώνεται ως ημιχορεία ή να είναι γενικευμένη. Αφορά συνήθως γυναίκες νεαρής ηλικίας με υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων και συχνά συνυπάρχει με διαταραχές συμπεριφοράς και ψυχωσικά συμπτώματα.

Η παθοφυσιολογία της χορείας δεν είναι σαφής. Απεικονιστικές μελέτες PET με 18F-δεοξυγλυκοζη έδειξαν αυξημένο μεταβολισμό στο ραβδωτό αντίθετα με ό,τι συμβαίνει σε αγγειακής και κληρονομικής αρχής χορεία. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι θετικά σε πάνω από 90% των ασθενών με ΣΕΛ και χορεία (Cervera et al, 1997). Εντούτοις υποκείμενα θρομβωτικά επεισόδια δεν φαίνεται να εμπλέκονται συχνά στην εκδήλωση της. Αντίθετα, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προκαλούν μια ανοσοολογικά διαμεσοληβούμενη εγκεφαλίτιδα όπως και στο ΑΦΣ (Baizabal-Cavallo et al, 2013). Παραμένει αδιευκρίνιστο τι προκαλεί τη χορεία σε ασθενείς με ΣΕΛ που δεν έχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

Η συμπτωματική θεραπεία της εμμένουσας χορείας περιλαμβάνει αντι-ντοπαμινεργικά φάρμακα (τετραβεναζίδη νευροληπτικά κ.ά.), τα οποία θα πρέπει να συνδυαστούν με αντιαιμοπεταλιακά αν συνυπάρχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (Bertsias 2010), ενώ το βαλπροϊκό, η κλονιδίνη και η καρβαμαζεπίνη έχουν ενίοτε κάποια αποτελεσματικότητα. Αντιπηκτικά θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με θρομβωτικά επεισόδια. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, ενδοφλέβια σχήματα κορτικοστεροειδών, ανοσοσφαιρίνες, πλάσμαφαίρεση ή κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να βοηθήσουν (Baizabal-Cavallo et al, 2013).

Ο παρκινσονισμός είναι η δεύτερη σε συχνότητα κινητική διαταραχή σε ασθενείς με ΣΕΛ. Εμφανίζεται

συνήθως σε γυναίκες και σε πολύ μικρότερες ηλικίες από ότι η νόσος Πάρκινσον ως ένα ταχέως εξελισσόμενο μετωπιαίο σύνδρομο με συμμετρικό παρκινσονισμό και κύρια χαρακτηριστικά τη βραδυκινησία, τη δυσκαμψία, τη φτωχή απάντηση στη λιβοντόπα και τις συνυπάρχουσες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ανιχνεύονται στο 50% περίπου των ασθενών. Η περιγραφή αντισωμάτων εναντίον αντιγόνων των ντοπαμινεργικών νευρώνων (Kunas et al, 1995; Baizabal-Cavallo et al, 2011) έθεσε την υποψία μιας υποκείμενης αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας παρότι η συνύπαρξη κάποιου βαθμού υποκείμενης αγγειοπάθειας και ισχαιμίας δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η θεραπεία περιλαμβάνει στεροειδή, ενίοτε με αζαθειοπρίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε συνδυασμό με ντοπαμινεργικά φάρμακα με ποικίλου βαθμού αποτελέσματα.

Η αταξία έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 2% των ασθενών με ΣΕΛ. Αφορά γυναίκες νεαρής ηλικίας χωρίς κατά κανόνα άλλες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Θεωρείται ανοσοολογικά διαμεσοληβούμενη μέσω αντισωμάτων έναντι αντιγόνων των κυττάρων Purkinje της παρεγκεφαλίδας αλλιό έχει συσχετιστεί και με υποκείμενη αγγειοπάθεια και ισχαιμία (Baizabal-Cavallo et al, 2013). Άλλες κινητικές διαταραχές που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΣΕΛ και ΑΦΣ είναι το σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου (με αντι-GAD αντισώματα), ο μυόκλονος, ο τρόμος, η εστιακή δυστονία, τα τικς, η παροξυσμική μη κινησιογενής δυσκινησία, φλοιοβασικό σύνδρομο κ.ά. Εντούτοις δεν είναι σαφής η αιτιακή σύνδεσή τους με το ΣΕΛ και η πιθανότητα συνύπαρξης δύο νοσημάτων στον ίδιο ασθενή δεν μπορεί να αποκλεισθεί (Baizabal-Cavallo et al, 2013).

## **Γ. Κινητικές διαταραχές στο Σύνδρομο Sjogren**

Το σύνδρομο Sjogren χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων. Οι ασθενείς εμφανίζουν ξηροστομία και ξηροφθαλμία ενώ συχνά έχουν θετικά αντισώματα SSA/Ro και SSB/La. Η πιο συχνή κινητική διαταραχή που εμφανίζεται στο πλαίσιο αυτού του συνδρόμου είναι ο παρκινσονισμός. Μπορεί να εκδηλωθεί ως ένα συμμετρικό ακινητικό δυσκαμπτικό εξωπυραμιδικό σύνδρομο που δεν απαντάει στη λιβοντόπα. Εντούτοις, έχουν περιγραφεί αρκετοί ασθενείς με σύνδρομο Sjogren που εμφάνισαν την κλινική εικόνα της ιδιοπαθούς νόσου Πάρκινσον με κινητικές διακυμάνσεις και καλή απάντηση στη λιβοντόπα (Walker et al, 1999; Hassin-Baer et al, 2007). Παρά μένει ασαφές αν υπάρχει μια αιτιακή σύνδεση του σ. Sjogren με τη ν. Πάρκινσον. Μεμονωμένα περιστατικά ασθενών με χορεία, δυστονία, και δυστονικό τρόπο έχουν επίσης περιγραφεί. Η θεραπεία των κινητικών διαταραχών στο πλαίσιο του συνδρόμου Sjogren είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου.

#### Δ. Κινητικές διαταραχές στη Νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet

Οι κινητικές διαταραχές στη ν. Αδαμαντιάδη-Behcet είναι σπάνιες. Σε μια μελέτη 925 ασθενών (Benamour et al, 2006), 154 είχαν συμμετοχή από το νευρικό σύστημα κι από αυτούς μόνο ένας εμφάνισε κινητική συμπτωματολογία (χορεία). Η χορεία είναι η πιο συνηθισμένη εκδήλωση της νόσου από το κινητικό σύστημα (Kimura et al, 2001; Revilla et al, 2000; Bussone et al, 1982; Joseph and Scholding 2007). Μπορεί να εμφανιστεί είτε με την έναρξη της, είτε πολλή δεκαετία αργότερα και φαίνεται να σχετίζεται με μεγάλο φορτίο T2 βλαβών στην περικοιλιακή ήυκή ουσία και τα βασικά γάγγλια. Καθώς υπάρχουν αναφορές θεαματικής βελτίωσης της χορείας με κορτικοστεροειδή, ένας υποκείμενος ανοσοολογικός μηχανισμός πιθανόν εμπλέκεται στην εμφάνισή της (Kurikawa et al, 2004).

#### Ε. Κινητικές διαταραχές στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) (25%) έχουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα και στο 2.3% των ασθενών έχει παρατηρηθεί συνοσηρότητα με νόσο Parkinson. Φαίνεται να υπάρχει μια αιτιακή σύνδεση της ΡΑ με τη νόσο Πάρκινσον που ίσως σχετίζεται με την, επί μακρόν, κυκλοφορία διαμεσολαβητών φλεγμονής και την ιδιαίτερη ευπάθεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας σε αυτούς, θεωρία που μένει να αποδειχθεί.

#### Βιβλιογραφία

- Alexopoulos H and Dalakas MC. Immunology of Stiff Person Syndrome and other GAD-associated neurological disorders. *Expert Reviews Clin. Immunol* 2013; 9, 1043.
- Alexopoulos H, Akrivou S, Mastroyanni S, Antonopoulou M, Dinopoulos A, Giorgi M, et al. Post-Herpes Simplex Encephalitis: A Case Series of Viral-triggered Autoimmunity, Synaptic Autoantibodies and Response to Therapy. *Therap. Adv. Neurol. Dis* 2018; 11, 1.
- Alexopoulos H and Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitis. *J. Autoimmunity* 2019; 104, 102339.
- Appenzeller S, Yeh S, Maruyama M, Barros SM, De Carvalho JF. Chorea in primary antiphospholipid syndrome is associated with rheumatic fever. *Rheumatol Int* 2012; 32(9): 2857-2861.
- Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014a; 75: 317-23.
- Armangue T, Sabater L, Torres-Vega E, Martinez-Hernandez E, Arino H, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol* 2016; 73: 417-24.
- Baizabal-Carvalho JF, Alonso-Juarez M, Koslowski M. Chorea in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2011 Mar; 17(2):69-72.
- Balint B, Bhatia KP. Stiff person syndrome and other immunemediated movement disorders: new insights. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 496-506.
- Baizabal-Carvalho JF, Bonnet C, Jankovic J. Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Neural Transm (Vienna)* 2013 Nov; 120(11):1579-89.
- Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162:1084-1090.
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Diseases* 2010; 69(12):2074-2082.
- Becker EB, Zuliani L, Pettingill R, Lang B, Waters P, Dulneva A, et al. Contactin-associated protein-2 antibodies in non-paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 437-40.
- Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 2013; 73: 120-8.
- Bussone G, La Mantia L, Boiardi A, Giovannini P. Chorea in Behcet's Syndrome. *J Neurol.* 1982; 227:89-92.
- Carecchio M, Comi C, Varrasi C, Stecco A, Sainaghi PP, Bhatia K, et al. Complex movement disorders in primary antiphospholipid syndrome: a case report. *J Neurol Sci* 2009; 281:101-3.
- Carecchio M, Cantello R, Comi C. Revisiting the molecular mechanism of neurological manifestations in antiphospholipid syndrome: beyond vascular damage. *J Immunol Res.* 2014; 367:203-7
- Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikhonov M, Pallares L, Chamorro A, Ingelmo M. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76(3):203-212.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a

- cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1019-27.
19. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosomes. *Lupus* 1999; 8:127-33.
  20. Chapman J, Soloveichick L, Shavit S, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies bind ATP: a putative mechanism for the pathogenesis of neuronal dysfunction. *Clin Dev Immunol.* 2005; 12:175-80.
  21. Dale RC, Yin K, Ding A, Merheb V, Varadkhar S, McKay D, et al. Antibody binding to neuronal surface in movement disorders associated with lupus and antiphospholipid antibodies. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53:522-8.
  22. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 2012; 135 (Pt 11): 3453-68.
  23. Doppler K, Schleyer B, Geis C, Grunewald B, Putz E, Villmann C, et al. Lockjaw in stiff-person syndrome with autoantibodies against glycine receptors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3:e186.
  24. Edwards MJ, Stamelou M, Quinn N, Bhatia KP. *Parkinson's disease and other movement disorders.* Oxford, UK: Oxford University Press; 2016.
  25. Ertan S, Fresko I, Apaydin H, Ozekmekci S, Yazici H. Extrapyrmidal type rigidity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:627-30.
  26. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017; 81: 298-309.
  27. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF Jr, Haman A, Klein CJ, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1341-6.
  28. Govert F, Witt K, Erro R, Hellriegel H, Paschen S, Martinez-Hernandez E, et al. Orthostatic myoclonus associated with Caspr2 antibodies. *Neurology* 2016; 86: 1353-5.
  29. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.
  30. Hacohen Y, Dlamini N, Hedderly T, Hughes E, Woods M, Vincent A, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-associated movement disorder without encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56:190-3.
  31. Hassin-Baer S, Levy Y, Langevitz P, et al. Anti-beta2-glycoprotein I in Sjogren's syndrome is associated with parkinsonism. *Clin Rheumatol* 2007;26(5):743-7.
  32. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900.
  33. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136 (Pt 10):3151-62.
  34. Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, Streitberger K, Hotter B, Horn S, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 2013; 256: 94-6.
  35. Joseph FG, Scolding NJ. Neuro-Behçet's disease in Caucasians: a study of 22 patients. *Eur J Neurol.* 2007; 14:174-180.
  36. Kuriwaka R, Kunishige M, Nakahira R, Inoue H, Higashi T, Tokumoto Y, Mitsui T. Neuro-Behçet's disease with chorea after remission of intestinal Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2004; 23:364-367.
  37. Kurtis MM, Toledano R, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A. Immunomodulated parkinsonism as a presenting symptom of LGI1 antibody encephalitis. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1286-7.
  38. Kimura N, Sugihara R, Kimura A, Kumamoto T, Tsuda T. A case of neuro-Behçet's disease presenting with chorea. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41:45-49.
  39. Kunas RC, McRae A, Kesselring J, Villiger PM (1995) Antidopaminergic antibodies in a patient with a complex autoimmune disorder and rapidly progressing Parkinson's disease. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:688-690.
  40. Lemke JR, Geider K, Helbig KL, Heyne HO, Schutz H, Hentschel J, et al. Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: a distinct genetic NMDA receptor encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 2171-8.
  41. Martinez-Hernandez E, Arino H, McKeon A, Iizuka T, Titulaer MJ, Simabukuro MM, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2016;73: 714-20.
  42. Martino D, Chew NK, Mir P, Edwards MJ, Quinn NP, Bhatia KP. Atypical movement disorders in antiphospholipid syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 944-949.
  43. Menezes R, Pantelyat A, Zbudak I, Birnbaum J. Movement and other neurodegenerative syndromes in patients with systemic rheumatic diseases: A case series of 8 patients and review of the literature. *Medicine* 2015;94:e0971.
  44. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW,

- Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-30.
45. Mohammad SS, Fung VS, Grattan-Smith P, Gill D, Pillai S, Ramanathan S, et al. Movement disorders in children with anti-NMDAR encephalitis and other autoimmune encephalopathies. *Mov Disord* 2014; 29: 1539-42.
  46. Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, Geschwind MD, Gelfand JM. Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1300-4.
  47. Orzechowski NM, Wolanskyj AP, Ahlskog JE, Kumar N, Moder KG. Antiphospholipid antibody-associated chorea. *J Rheumatol* 2008; 35: 2165-2170.
  48. Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, et al. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1207-14.
  49. Reitblat T, Polishchuk I, Dorodnikov E, Aladjem Z, Turiansky L, Zamir D, et al. Primary antiphospholipid antibody syndrome masquerading as progressive supranuclear palsy. *Lupus* 2003; 12: 67-69.
  50. Revilla FJ, Racette BA, Perlmutter JS. Chorea and jaw-opening dystonia as a manifestation of Neuro Behcet's syndrome. *Mov Disord*. 2000; 15:741-744.
  51. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsotini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2018 9:1404-1414.
  52. Rubio-Agusti I, Dalmau J, Sevilla T, Burgal M, Beltran E, Bataller L. Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. *Mov Disord* 2011; 26: 351-2.
  53. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and postmortem study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 575-86.
  54. Safarpour D, Buckingham S, Jabbari B. Chorea associated with high titers of antiphospholipid antibodies in the absence of antiphospholipid antibody syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Move* 2015; 5:294.
  55. Stamelou M, Plazzi G, Lugaresi E, Edwards MJ, Bhatia KP. The distinct movement disorder in anti-NMDA receptor encephalitis maybe related to status dissociatus: a hypothesis. *Mov Disord* 2012; 27:1360-3.
  56. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008; 70: 1883-90.
  57. Tanne D, Hassin-Baer S. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3:286-92.
  58. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Aramangue T, Glaser C, Lizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-65.
  59. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 2014; 83: 1797-803.
  60. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G (2011) Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:1-11.
  61. Walker RH, Spiera H, Brin MF, et al. Parkinsonism associated with Sjogren's syndrome: three cases and a review of the literature. *Mov Disord* 1999;14(2):262-8.
  62. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke central neurologic manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(2): 11.

# ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ

Αλέξανδρος Γιαννάκης<sup>1</sup>, Βασιλική Κωσταδήμα<sup>1</sup>, Παντελής Στάθης<sup>2</sup>, Σπυρίδων Κονιτσιώτης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

<sup>2</sup> Τμήμα Εργοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

## Περίληψη

Τα κλασσικά παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα (δηλαδή αυτά που σχετίζονται με αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων αντιγόνων) και η κοιλιοκάκη έχουν συσχετιστεί με μια πληθώρα νευρολογικών διαταραχών, μεταξύ αυτών και οι κινητικές διαταραχές. Αν και οι δύο κατηγορίες έχουν συσχετιστεί κατά βάση με παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα, ένα μεγάλο εύρος εξωπυραμιδικής σημειολογίας έχει αποδοθεί και στις δύο οντότητες. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται ο μυόκλονος, το σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου, το σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου, η δυστονία, η χορεία και ο παρκινσονισμός. Η αναγνώρισή τους μπορεί να συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση. Η πρώιμη διάγνωση είναι καθοριστικής σημασίας για την ανίχνευση και την τυχόν αντιμετώπιση του όγκου στα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, καθώς μπορεί να οδηγήσει, αν όχι στη βελτίωση, τουλάχιστον στη σταθεροποίηση της νόσου. Επίσης, μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια για τον ασθενή. Από την άλλη, στην κοιλιοκάκη η έγκαιρη διάγνωση η και έναρξη δίαιτας ελεύθερης γλυουτένης μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στην αναστροφή του συνδρόμου. Για τις ανθεκτικές περιπτώσεις, υπάρχει η δυνατότητα ανοσολογικής, αλλήλ και συμπτωματικής θεραπείας. Στο παρόν άρθρο, παρουσιάζουμε ένα χαρακτηριστικό περιστατικό παρανεοπλασματικού συνδρόμου, μία ασθενή με παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση στο πλαίσιο anti-Υο αντισωμάτων. Επίσης, παραθέτουμε μια ανασκόπηση για την αιτιοπαθογένεια, την κλινική εικόνα, τη διάγνωση και τη θεραπεία των κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων και της κοιλιοκάκης.

**Λέξεις ευρητηρίου:** κινητικές διαταραχές, παρανεοπλασματικό νευρολογικό σύνδρομο, κοιλιοκάκη

## MOVEMENT DISORDERS IN SYSTEMIC DISEASES: CLASSIC PARANEOPLASTIC SYNDROMES AND CELIAC DISEASE

Alexandros Giannakis<sup>1</sup>, Vasiliki Kostadima<sup>1</sup>, Pantelis Stathis<sup>2</sup>, Spiridon Konitsiotis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurology Clinic, University of Ioannina Medical School, University Hospital of Ioannina, Greece

<sup>2</sup> Faculty of Occupational Therapy, West Attica University, Greece

## Abstract

Classical paraneoplastic neurological syndromes (i.e. those associated with antibodies to intracellular antigens) and celiac disease have been associated with a variety of neurological syndromes, including movement disorders. Although both categories have been primarily associated with cerebellar symptoms, a wide range of extrapyramidal clinical pictures has been linked to both entities. These include myoclonus, opsoclonus-myoclonus syndrome, stiff-person syndrome, dystonia, chorea and parkinsonism. Their recognition can contribute to early diagnosis. Early diagnosis is crucial for the detection and treatment of the tumor in classical paraneoplastic syndromes, which can lead, if not to improvement, at least to the stabilization of the disease. It may also to prove to be a lifesaver for the patient. In celiac disease, on the other hand, early diagnosis and initiation of a gluten-free diet can even lead to reversal of the syndrome. For refractory cases,

there is the possibility of immunological and symptomatic treatment. In this article, we present a typical case of paraneoplastic syndrome, a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration in the context of anti-Yo antibodies. We also provide an overview of the etiology, clinical picture, diagnosis and treatment of classic paraneoplastic syndromes and celiac disease.

**Key words:** movement disorders, paraneoplastic neurological syndrome, celiac disease

## 1. Εισαγωγή

Τα συστηματικά νοσήματα αποτελούν συχνή αιτία κινητικών διαταραχών. Μεταξύ αυτών, η κοιλιοκάκη και τα κλασικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα μπορούν να προκαλέσουν μέσω ανοσολογικών μηχανισμών πρωτίστως παρεγκεφαλιδική σημειολογία [1-5], αλλήλα και ευρέος φάσματος εκδηλώσεις κινητικών διαταραχών [1-3, 6-10]. Οι εκδηλώσεις αυτές εξακολουθούν να αποτελούν διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό Νευρολόγο, καθότι, αφενός στην κοιλιοκάκη οι κινητικές διαταραχές μπορούν να εκδηλωθούν χωρίς εμφανή σημεία υποκείμενης εντεροπάθειας [1, 2] και αφετέρου στην περίπτωση των παρανεοπλασματικών συνδρόμων υπεισέρχεται η αναγκαιότητα ενδελεχούς ελέγχου για την ανεύρεση υποκείμενης νεοεξεργασίας [3-10]. Ειδικά στην περίπτωση των κλασικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων, τα οποία σχετίζονται με ενδοκυττάρια αυτοαντισώματα, οι εφαρμοζόμενες ανοσοθεραπείες δε φαίνεται να έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα σε σχέση με τα εξωκυττάρια παρανεοπλασματικά αυτοαντισώματα [3, 7-10]. Η μόνη σχετικά αποτελεσματική παρέμβαση φαίνεται να είναι η εξαίρεση του υποκείμενου όγκου. Κατά συνέπεια, η ανάγκη αυτή είναι εν προκειμένω ακόμη πιο επιτακτική, σε μία κατηγορία νοσολογικών οντοτήτων, όπου, λόγω της συχνά υποξείας έναρξης και της πολυποικιλής σημειολογίας, η διάγνωση καθυστερεί, όπως χαρακτηριστικά συνέβη και στην ασθενή μας.

## 2. Παρουσίαση περιστατικού

Πρόκειται για γυναίκα 65 ετών. Η έναρξη της συμπτωματολογίας της τοποθετείται προ εξαετίας, αρχικά ως προοδευτικά επιδεινούμενη δυσχέρεια βάδισης με επώδυνες μυϊκές συσπάσεις. Έχει ιστορικό καπνίσματος με προ 15ετίας διακοπή, θυρεοειδοπάθειας Hashimoto υπό αγωγή, φωτοευαισθησίας, προ δετίας επέμβασης κατάρτησης κοιλιακής μαρμαρυγής (ablation), καθώς και προ 10ετίας εν τω βήθει φλεβοθρόμβωσης. Η ασθενής εκτιμήθηκε αρχικώς αλκοχολού, τέσσερις μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της. Διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία (MRI) αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, όπου αναδείχθηκε εικόνα στένωσης σπονδυλικού σωλήνα και πίεσης εξερχόμενων ριζών, χωρίς εικόνα ενδομυελικής βλάβης, καθώς και οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, όπου, πλην ήπιων οστεοεμφυσιστικών αλλοιώσεων,

δεν αναδείχθηκαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Είχε διενεργηθεί βασικός βιοχημικός και ανοσολογικός έλεγχος, όπου αναδείχθηκε ήπια έλλειψη βιταμίνης B12, οπότε τα συμπτώματα της ασθενούς αποδόθηκαν σε αυτή και δόθηκε θεραπεία υποκατάστασης B12, καθώς και συμπληρώματα μαγνησίου.

Παρά την πρόσκαιρη βελτίωση της ασθενούς και την αποκατάσταση της B12, εντός του επόμενου τριμήνου η δυσχέρεια στη βάδιση της επιδεινώθηκε, ενώ πλέον συνοδευόταν από αστάθεια και συχνές πτώσεις εξ ιδίου ύψους. Η ασθενής ζήτησε δεύτερη ιατρική γνώμη. Κατά τη δεύτερη εκτίμησή της διαπιστώνονται τετρασπαστικότητα υπέρ αριστεράς, καθώς και αταξία και δυσμετρία αριστερού κάτω άκρου. Διενεργήθηκε MRI εγκεφάλου, όπου αναδείχθηκαν ολιγάριθμες περικολιλιακές σικτές αλλοιώσεις υψηλού σήματος στις T2 ακολουθίες, καθώς και ήπια διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος στο πλαίσιο ατροφίας. Ακολούθησε MRI θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Ο απεικονιστικός έλεγχος ολοκληρώθηκε με triplex αγγείων τραχήλου, όπου αναδείχθηκαν αθηρωματικές αλλοιώσεις καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών. Ο αιματολογικός, βιοχημικός και ανοσολογικός έλεγχος δεν είχε αναδείξει ιδιαίτερα ευρήματα, πλην ήπια αυξημένης ταχύτητας καθίζησης ερυθρών, που προϋπήρχε από ετών. Τελικώς, δόθηκαν οδηγίες για έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο πλαίσιο των ευρημάτων της MRI εγκεφάλου και επανεκτίμηση σε τρεις μήνες.

Εντός διμήνου, η κλινική εικόνα της ασθενούς επιδεινώθηκε, με πλήρη αδυναμία ορθοστάτησης λόγω έντονων κορμικής αταξίας, δυσμετρίας άνω και κάτω άκρων, ιδίως αριστερά, καθώς και κοιλνώδους, σκοντάπτουσας ομιλίας. Ως αποτέλεσμα, η ασθενής ζήτησε τρίτη ιατρική γνώμη, ένα χρόνο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της. Λόγω της προεξάρχουσας, πλέον, παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας, χωρίς σχετιζόμενες αλλοιώσεις από την MRI εγκεφάλου που θα μπορούσαν να την ερμηνεύσουν, εστάλη έλεγχος έναντι παρανεοπλασματικών αντισωμάτων (Hu, Ri, Yo, Amphiphysin, SOX1, PNMA2, Recoverin, CV2, zic4, Tr), όπου αναδείχθηκε θετικός τίτλος έναντι αντισωμάτων Yo. Στο πλαίσιο διερεύνησης υποκείμενης κακοήθειας, διενεργήθηκε ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία (PET-CT), όπου αναδείχθηκε παθολογική πρόσληψη στην περιοχή των εξαρτημάτων, κατά μήκος του ενδομήτριου και σε παραορτικούς λεμφαδένες. Η

ασθενής υπεβλήθη σε λαπαροσκοπική σταδιοποίηση, όπου πραγματοποιήθηκε ολική υστερεκτομή μετά εξαρτημάτων, επιπλοεκτομή και σκωληκοειδεκτομή, καθώς και δειγματοληψία παραορτικών λεμφαδένων. Η ιστολογική εξέταση ανάδειξε ορώδες καρκίνωμα δεξιάς ωθήκης, υψηλής κακοήθειας, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, ενώ υπεβλήθη και σε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Άμεσα μετά τη λαπαροσκοπική υστερεκτομή, έγινε έναρξη υπεράνοσης γ-σφαρίνης (IVIg) σε πλήρη δόση, με τακτικές επανεγχύσεις.

Δεκαοκτώ μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με IVIg και τριάντα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, η ασθενής δεν παρουσίαζε ιδιαίτερη βελτίωση, ενώ η κλινική της εικόνα συνοδευόταν πλέον από σακκαδοποίηση των οριζόντιων και κάθετων οφθαλμικών κινήσεων. Ακολουθώντας, η ασθενής απευθύνθηκε στην κλινική μας για μια τέταρτη ιατρική γνώμη. Διενεργήθηκε επαναληπτική MRI εγκεφάλου που ανάδειξε εικόνα ικανής ατροφίας των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων. Εντονότερη δε ήταν η ατροφία του σκώληκα, με εστία υψηλού σήματος στις T2 ακολουθίες στο οπίσθιο τμήμα αυτού. Ακολούθησε αξονική τομογραφία (CT) θώρακος, κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, χωρίς οξεία παθολογικά ευρήματα. Τέλος, αναδείχθηκε ισχυρά θετικός τίτλος έναντι Υο αντισωμάτων σε επανέλεγχο αυτών. Έκτοτε, η ασθενής παρακολουθείται στην κλινική μας και συνεχίζει να υποβάλλεται σε επαναληπτικές εγχύσεις IVIg ανά εξάμηνο. Η κλινική της εικόνα είναι σταθερή, χωρίς αξιόλογη βελτίωση, αλλά ούτε επιδείνωση.

### 3. Κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Η ασθενής αποτελεί μία περίπτωση παρανεοπλασματικού συνδρόμου, με εξαρχής τυπικά χαρακτηριστικά, όπως η αταξία (παρά την ασυνήθη έναρξη αυτής από τα κάτω άκρα), αλλά και άτυπα, όπως η σπαστικότητα, που συχνά περιπλέκουν την κλινική εικόνα και καθυστερούν τη διάγνωση. Τα κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα αποτελούν τα πρώτα αντισώματα για τα οποία βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση με υποκείμενη κακοήθεια και πτωχή πρόγνωση [3]. Στόχο τους αποτελούν ενδοκυττάρια αντιγόνα, πυρηνικά ή κυτταροπλασματικά, τα οποία, εκτός των κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων, όπως η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, σχετίζονται πλέον με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων [3, 6-10]. Σημειωτέο, παρανεοπλασματικά σύνδρομα δύνανται να εκδηλωθούν ακόμα και χωρίς την ανίχνευση σχετιζόμενων αντισωμάτων [3].

#### 3.1. Επιδημιολογία κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Λόγω της σπανιότητας τους, κλασσικών και μη, τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Συνολικά, η επίπτωση φαίνεται να είναι 0,89 ανά 100.000 και ο επιπολασμός 4,37 ανά 100.000, με τα παρανεο-

πλασματικά νευρολογικά σύνδρομα να συμβαίνουν σε περίπου 1 ανά 300 καρκίνους. Η συχνότητα φαίνεται να έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, πιθανότατα χάρη στην ανακάλυψη των αυτοαντισωμάτων που παρέχουν εργαστηριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης. Επίσης, η συχνότητα φαίνεται να επηρεάζεται και από τον τύπο του όγκου, με το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα να σχετίζεται με παρανεοπλασματικό νευρολογικό σύνδρομο έως και στο 10% των περιπτώσεων [3].

#### 3.2. Αιτιοπαθογένεση κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι, παρά τη συχνή ανίχνευση υποκείμενης κακοήθειας και την ύπαρξη ακόμα και ενδοθηκικής παραγωγής σχετικών αντισωμάτων [11], ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός τους ρόλος παραμένει αμφιλεγόμενος. Η ενεργός μεταφορά των αντισωμάτων σε πειραματόζωα απέτυχε να καταδείξει πρόσδεση στα αντιγόνα-στόχους [12]. Επίσης, παρότι είναι αποδεδειγμένο ότι ορισμένοι όγκοι μπορεί να εκφράζουν αντιγόνα που προκαλούν διασταυρούμενη ανοσολογική απάντηση [13], αυτά φαίνονται να εκφράζονται τόσο σε ασθενείς με όσο και σε ασθενείς χωρίς νευρολογική σημειολογία [14]. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί ότι, ειδικά για τα anti-Υο, παρά την ιστοπαθολογική ομοιότητα των ωθηκικών όγκων που τα εκφράζουν σε σχέση με αυτά που δεν τα εκφράζουν, στους πρώτους αναδεικνύεται σημαντικό βαθμού διήθηση από πλάσματοκύτταρα και CD8+ T-λεμφοκύτταρα σε σχέση με τους δεύτερους [15].

Πράγματι, τα T-λεμφοκύτταρα φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεση και αυτός είναι, πιθανότατα, ο λόγος της πτωχής απόκρισης των συνδρόμων αυτών στην ανοσοθεραπεία [9]. Ακόμα, CD8+ T-λεμφοκύτταρα έχουν ανιχνευθεί τόσο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ασθενών με anti-Υο αντισώματα και παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση [16], όσο και σε εγκεφαλικό ιστό ασθενών με anti-Hu αντισώματα και εγκεφαλομυελίτιδα [17]. Τέλος, υποδοχείς διασταυρούμενης αντίδρασης για T-λεμφοκύτταρα έχουν βρεθεί στη μεμβράνη εγκεφαλικών νευρώνων και κυττάρων του όγκου σε ασθενή με παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα [18].

Εντούτοις, ενώ ο ρόλος της κυτταρικής ανοσίας είναι ικανοποιητικά τεκμηριωμένος, δε συμβαίνει το ίδιο και για τη χυμική, κυρίως λόγω της αποτυχίας *in vivo* πρόσληψης των αυτοαντισωμάτων [12], αλλά και της εν γένει θεωρητικής αντίστασης των νευρώνων στην ενσωμάτωση IgG αντισωμάτων [8]. Παρόλα αυτά, έχει καταδειχθεί, τουλάχιστον σε πειραματικά μοντέλα, ότι η ενσωμάτωση αυτή είναι εφικτή [19, 20]. Ακόμα, έχει καταδειχθεί ότι τα anti-Υο αντισώματα μπορούν να ενσωματωθούν σε κύτταρα Purkinje σε καλλιέργειες παρεγκεφαλιδικών κυττάρων και να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο [21-24], ενώ παρόμοια ευρήματα έχουν καταδειχθεί και με τα anti-Hu [25, 26].

**Πίνακας 1.** Κλασσικά (ενδοκυττάρια) παρανεοπλασματικά αντισώματα [3, 5, 8, 10]

Αντίσωμα	Συχνότερα σχετιζόμενες κακοήθειες	Συχνότερες νευρολογικές εκδηλώσεις	Συχνότερες κινητικές διαταραχές	Απόκριση στη θεραπεία
Anti-Hu (ANNA-1)	SCLC, νευροενδοκρινείς όγκοι, ρετινοβλάστωμα (σε νεογνά), νευροβλάστωμα (σε παιδιά)	Εγκεφαλομυελίτιδα, μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, περιφερική αισθητική νευρωνοπάθεια, εγκεφαλίτιδα στελέχους	Αταξία, παρεγκεφαλιδική συνδρομή, ψευδοσθένωση (στο πλαίσιο αισθητικής νευρωνοπάθειας), σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου-αταξίας (σε παιδιά με νευροβλάστωμα)	Πτωχή
Anti-Ri (ANNA-2)	Μαστός, SCLC	Εγκεφαλίτιδα στελέχους	Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου-αταξίας, δυσκαμψία, δυστονία διάνοιξης γνάθου	Σταθεροποίηση, σε κάποιους ασθενείς
Anti-Yo (PCA-1)	Ωοθήκη, μαστός, μήτρα	(-)	Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση	Πτωχή
Anti-CV2/CRMP5	SCLC, μαστός, θύμωμα, non-Hodgkin λέμφωμα	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλομυελίτιδα, ραγοειδίτιδα, αμφιβηστροειδίτιδα, οπτική νευρίτιδα, ανοσμία, αγευσία, περιφερική πολυνευροπάθεια	Χορεία, δυστονία, βαλλισμός, παρεγκεφαλιδική συνδρομή	Πτωχή
Anti-Ma2	Όρχις (γερμίνωμα), SCLC, μαστός	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλίτιδα στελέχους, ναρκοληψία, υπερβολική ημερήσια υπνηλία, υπερφαγία	Υποκινητικό σύνδρομο με PSP, παρεγκεφαλιδική συνδρομή, καταπληξία	Καλή επί ανίχνευσης όγκου όρχεος και επιτυχούς αντιμετώπισης αυτού
Anti-Tr	Hodgkin λέμφωμα	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα (σπάνια)	Παρεγκεφαλιδική συνδρομή	Πτωχή
Anti-amphiphysin	Μαστός, SCLC	Εγκεφαλομυελίτιδα με δυσκαμψία, αισθητική νευρωνοπάθεια	Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου, μυόκλονος	Καλή στα στεροειδή και επί αντιμετώπισης ns υποκείμενης νεοπλασίας

**Συνομογραφίες:** ANNA-1: antineuronal nuclear antibody type 1, SCLC: μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, PCA-1: Purkinje cell cytoplasmic antibody type 1, CRMP5: collapsin response mediated protein-5, PSP: προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση

### 3.3. Κλινικές εκδηλώσεις κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Ο πίνακας 1 συνοψίζει τα κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα, τις συχνότερες υποκείμενες νεοπλασίες και τις συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις. Όπως γίνεται αντιληπτό από τον πίνακα, τα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα εκδηλώνονται κατά βάση με πέντε τρόπους συνδρομής, είτε αμιγώς είτε σε συνδυασμούς αυτών, που είναι: 1) εγκεφαλίτιδα ή εγκεφαλομυελίτιδα 2) εγκεφαλίτιδα στελέχους 3) μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα 4) παρεγκεφαλιδική εκφύλιση 5) αυτόνομη ή περιφερική πολυνευροπάθεια [9, 27-29]. Σε όλες τις περιπτώσεις, ίσως με την εξαίρεση των anti-Ri και anti-amphiphysin, η κλινική πορεία του εκάστοτε συνδρόμου χαρακτηρίζεται από οξεία

έως υποξεία εισβολή και προοδευτική, μη αναστρέψιμη νευρωνική εκφύλιση, με πτωχή απόκριση στην ανοσοθεραπεία [8, 9].

Η παρεγκεφαλιδική εκφύλιση αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση των κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων, ιδίως με τα Hu, Ri και Yo, αλλά και άλλα αυτοαντισώματα, όπως τα Tr, Ma2, CV2/CRMP5 (collapsin response mediated protein-5) και αυτά της κατηγορίας των αταξιών κεφαλής Μέδουσας (π.χ. ITPR1 και CARP VIII) [4-6, 9], με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα να είναι η πιο συχνή υποκείμενη κακοήθεια [30].

Το σύνδρομο οψόκλονου-μυόκλονου είναι άλλη μία χαρακτηριστική εκδήλωση, που αφορά κυρίως τα anti-Ri σε σχέση με καρκίνο μαστού ή μικροκυτταρικό



(οπότε σημειώνεται μια σχετικά αυξημένη συχνότητα στο γυναικείο φύλο) και λιγότερο συχνά τα anti-Hu σε παιδιά με ιστορικό νευροβλαστώματος [31, 32]. Ως οψόκλιονος ορίζονται οι συζυγείς, χαοτικές σακκαδικές οφθαλμικές κινήσεις προς όλες τα κατευθύνσεις [9]. Ο μυόκλιονος αφορά κυρίως τα άκρα, αλλήλα δεν είναι σπάνιος και ο κορμικός, όπως και ο κρανιοαυχενικός [9].

Τα anti-Ma2 είναι τα κυριότερα αντισώματα που έχουν συσχετιστεί με υποκινητική-παρκινσονική συνδρομή. Η συχνότερη υποκείμενη νεοπλασία είναι το γερμίνωμα όρχεων. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που προσιδιάζουν σε προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση ή ακόμα και οφθαλμοπληγία, διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM, ναρκοληψία, καταπληξία και, σπανιότερα, παρεγκεφαλιδική συνδρομή [6, 9, 33]. Λιγότερο συχνά, δυσκαμψία παρατηρείται και με τα anti-Ri [9].

Άλλες εξωπυραμιδικές διαταραχές που συναντώνται είναι η χορεία, συχνότερα σχετιζόμενη με anti-CV2/CRMP5 (που απαντώνται σε μικροκυτταρικό, καρκίνο μαστού και non-Hodgkin λέμφωμα) και anti-Hu. Συχνά δε συνυπάρχει βαλθισμός, δυστονία ή ακόμα και σύνδρομο Meige [34, 35]. Το τελευταίο μπορεί να εμφανιστεί τμηματικά ως δυστονία κάτω γνάθου ή θλαρυγγόσπασμος και με τα anti-Ri [36].

Τέλος, τα anti-amphiphysin εμφανίζονται συχνότερα σε καρκίνο μαστού και μικροκυτταρικό [10]. Παρότι μπορούν να εμφανιστούν και ως μυόκλιονος, εντούτοις η πιο συχνή μορφή τους είναι το σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου (stiff-person syndrome – SPS) [10, 37]. Το SPS χαρακτηρίζεται από υπερτονία των μυών του κορμού και των άκρων, στην οποία επικάθονται παροξυντικοί μυϊκοί σπασμοί. Το αποτέλεσμα είναι τελικά η υπερλήρδωση του κορμού, δυσχέρεια βάδισης και πτώσεις [38, 39]. Ακόμα, συχνό εύρημα αποτελεί η δυσσαυτονομία με ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, υπεριδρωσία κ.ά., καθώς και οι μυοκλονίες κορμού και άκρων, προκαλούμενες από αισθητηριακά ερεθίσματα [9]. Το SPS από anti-amphiphysin διαφέρει από το κλασσικό SPS που προκαλείται από τα αντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού (glutamic acid decarboxylase – GAD), καθότι είναι λιγότερο συχνό, εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες, έχει πολύ υψηλότερη συσχέτιση με κακοήθεια, προσβάλλει ισομερώς όλους τους μύς του σώματος (στο SPS μεσοθαβούμενο από GAD υπάρχει συνήθως ουραιοκεφαλική εξέλιξη της συνδρομής, τουλάχιστον αρχικά), ενώ η απόκριση στην IVIG συχνά είναι φτωχή και απαιτούνται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα (λεπομέρειες στην ενότητα των θεραπειών – 3.5) [10].

### **3.4. Διαγνωστική προσέγγιση κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων**

Όπως είναι εμφανές και από την περίπτωση της ασθενούς μας, η διάγνωση μπορεί συχνά να καθυστε-

ρήσει. Κατά συνέπεια, κάθε περίπτωση ασθενούς με οξεία ή υποξεία έναρξη των ανωτέρω κλινικών συνδρόμων ή συνδυασμού αυτών, ειδικά εάν υπάρχουν στοιχεία που αυξάνουν την πιθανότητα υποκείμενης κακοήθειας (π.χ. ιστορικό καπνίσματος, απώλεια βάρους, ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, θετικό οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια, ανεξήγητη υπερπηκτικότητα, γνωστό ιστορικό κακοήθειας κτλ), ειδικά εφόσον άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να εκδηλωθούν με παρόμοια συμπτωματολογία έχουν αποκλειστεί.

Η εισαγωγή της ανίχνευσης παρανεοπλασματικών αντισωμάτων στον ορό ή/και στο ENY έχει συνδράμει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση. Εκτός της σημαντικής συμβολής στη διάγνωση, αποτελούν και ένδειξη του τόπου και του τύπου και της υποκείμενης κακοήθειας, αφού κάθε αντίσωμα έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένους τύπους καρκίνων [3]. Οι νεότερες τεχνικές που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια, ειδικά όταν συνδυάζονται, αυξάνουν σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητα [3]. Εκτός της ανίχνευσης με την τεχνική Western blot, υπάρχει η δυνατότητα της έμμεσης ανοσοϊστοχημείας σε δείγματα εγκεφάλου ποντικών ή νεότερων τεχνικών με cell-based assays ή ακόμα και η έγχυση ορού ή ENY του ασθενούς σε καλλιέργειες γλοιακών κυττάρων [3].

Ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου με και χωρίς έγχυση σκιαγραφικού είναι εκ των ων ουκ άνευ στη διαγνωστική προσέγγιση. Αφενός, είναι απαραίτητος για τον αποκλεισμό άλλων παθολογιών του κεντρικού νευρικού συστήματος, ιδίως δε της άμεσης προσβολής αυτού από καρκινικά κύτταρα (π.χ. μετάσταση ή καρκινωμάτωση) η ακόμα και μιας σχετιζόμενης με τον όγκο ροίμωξης, αγγειίτιδας, κτλ. [3, 40]. Επιπλέον, ορισμένες εστιακές αλλοιώσεις μπορεί να σχετίζονται με συγκεκριμένα παρανεοπλασματικά σύνδρομα. Σε υπερκινητικές διαταραχές μπορεί να αναδειχθούν βλάβες με αυξημένη ένταση σήματος στις T2 ακολουθίες στα βασικά γάγγλια [3]. Επίσης, στην περίπτωση των anti-Ma2 συχνά υπάρχουν αντίστοιχες βλάβες τις μέσης γραμμής, κυρίως στην περιοχή του διεγκεφάλου και ειδικά όταν εκδηλώνεται ως σύνδρομο ναρκοληψίας-καταπληξίας [41]. Τέλος, στην περίπτωση της παρανεοπλασματικής παρεγκεφαλιδικής εκφύλισης, η MRI αρχικά μπορεί να μην αναδείξει ιδιαίτερα ευρήματα. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, αναδεικνύεται εμφανής παρεγκεφαλιδική ατροφία [3, 8, 9], όπως χαρακτηριστικά συνέβη και στην περίπτωση της ασθενούς μας.

Ο έλεγχος του ENY είναι επίσης σημαντικός για τη διαφορική διάγνωση από νευροεκφυλιστικές νόσους, τη λεπτομνηνιγγική διήθηση ή τις ροίμωξεις του ΚΝΣ. Γενικώς, η ύπαρξη ήπιας πλειοκύττωσης ή/και η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών είναι υπέρ της διάγνωσης του παρανεοπλασματικού συνδρόμου, αν και παρόμοια ευρήματα θα μπορούσαν να αφορούν και μια οποιαδήποτε αυτοάνοση διεργασία, ενώ οι

φυσιολογικές παράμετροι του ENY δεν αποκλείουν οπωσδήποτε ένα παρανεοπλασματικό σύνδρομο [3, 8].

Ο ηλεκτροεγκεφαλογραφικός έλεγχος μπορεί να έχει κάποια αξία, κυρίως σε σύνδρομο που συνδυάζονται με μεταιχμιακές εγκεφαλίτιδες (Hu, CV2/CRMP5, Ma2, Tr). Αντίστοιχα, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος μπορεί να έχει εφαρμογή σε κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα που συνδυάζονται με περιφερική πολυνευροπάθεια (Hu, CV2/CRMP5, amphiphysin).

Τέλος, καθοριστικής σημασίας είναι η έγκαιρη διάγνωση του υποκείμενου όγκου, αφού από αυτή εξαρτάται εν πολλοίς η εξέλιξη του παρανεοπλασματικού συνδρόμου και της νόσου εν γένει [3, 6, 8, 9]. Ένας αρχικός έλεγχος με CT θώρακος, κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου μπορεί να παραγγελθεί ακόμα εν αναμονή των παρανεοπλασματικών αντισωμάτων [3]. Ακόμα, σε περιπτώσεις αντισωμάτων με ισχυρή συσχέτιση με γυναικολογικούς καρκίνους (Ri, Yo, CV2/CRMP5, Tr, amphiphysin) και όρχεων (Ma2) σημαντικό είναι και ο έλεγχος με υπέρηχο μαστών, πυέλου, μαστογραφία και υπέρηχο όρχεων, αντίστοιχα [8].

Ωστόσο, σε αρκετούς ασθενείς με εμφανές και βαρύ παρανεοπλασματικό σύνδρομο, συχνά η CT αδυνατεί να αναδείξει μικρού μεγέθους υποκείμενους όγκους [3]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο συνδυασμός τεχνικών ποζιτρονικής τομογραφίας, δηλαδή του Fludeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) και του PET-CT, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία, ειδικά σε περιπτώσεις που ένα ανιχνευθέν αντίσωμα έχει αυξημένη θετική προγνωστική αξία για την ανίχνευση υποκείμενης κακοήθειας (π.χ. Hu, CV2/CRMP5) [3, 42].

Τέλος, δεν είναι σπάνιο φαινόμενο ο αρχικός διαγνωστικός έλεγχος να αποτύχει να αναδείξει υποκείμενη κακοήθεια. Έτσι, στα κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα, είναι απαραίτητο ο έλεγχος να επαναλαμβάνεται ανά εξάμηνο. Συνήθως, η υπεύθυνη εξεργασία αναγνωρίζεται εντός έτους από την ανάδειξη των θετικών παρανεοπλασματικών αντισωμάτων [3, 8].

### 3.5. Θεραπεία κλασσικών παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση της υποκείμενης κακοήθειας, χειρουργική, ακτινοθεραπευτική ή/και χημειοθεραπευτική, πάντα σε στενή συνεργασία με συναδέλφους της εκάστοτε αρμόδιας ειδικότητας. Μάλιστα, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών, όπου η πορεία του παρανεοπλασματικού συνδρόμου, αν δε βελτιώθηκε, τουλάχιστον σταθεροποιήθηκε, μόνο από την αντιμετώπιση του όγκου [3, 6-9].

Σημαντικό ρόλο στην πορεία της νόσου παίζει και η ανοσολογική θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας οφείλει να γίνει είτε ταυτόχρονα με την ογκολογική θεραπεία, εκτός και αν αυτή αρκεί για τη λύση των

συμπτωμάτων, πράγμα σπάνιο [3]. Δυστυχώς, λόγω της σπανιότητας των συνδρόμων, απουσιάζουν μεγάλες, τυχαίοποιημένες, μελέτες και οι οδηγίες προκύπτουν από μικρές σειρές ασθενών. Πάντως, φαίνεται ότι η πρόωπη έναρξη θεραπείας συνήθως συνδυάζεται με καλύτερα αποτελέσματα, προλαμβάνοντας σε ορισμένες περιπτώσεις τον κυτταρικό θάνατο, μετά τον οποίο το μόνο που μπορεί να επιτευχθεί είναι η σταθεροποίηση της πορείας, όπως συνέβη και με την ασθενή μας [9, 43].

Η αρχική θεραπεία είναι η ενδοφλέβια χορήγηση στεροειδών (μεθυπρεδνιζολόνη 1000mg σε 3 έως 5 ημέρες), που μπορεί να ακολουθηθεί είτε από τακτικές επαναλήψεις εγχύσεων των 1000mg ανά εβδομάδα για 6 με 12 εβδομάδες, είτε ο ασθενής να περάσει σε ένα σχήμα per os πρεδνιζολόνης 60mg ημερησίως με προοδευτική μείωση, αναλόγως και της απόκρισης στην αγωγή [3, 8, 9, 44]. Η χορήγηση στεροειδών συνήθως ακολουθείται ή γίνεται παράλληλα με τη χορήγηση IVIg, 0,4gr/kg σωματικού βάρους (ΣΒ) ανά ημέρα για 5 ημέρες και ακόλουθες τακτικές επανεγχύσεις, παράλληλα με τη χορήγηση στεροειδών [3, 9, 45]. Εναλλακτικά της IVIg, μπορούν διενεργηθούν 5 με 7 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης, ταυτόχρονα ή μετά τη χορήγηση στεροειδών, αν και ο ρόλος της πλάσμαφαίρεσης στα ενδοκυττάρια παρανεοπλασματικά αντισώματα είναι περιορισμένος [3, 9, 46]. Επίσης, δόκιμος είναι και ο συνδυασμός της διενέργειας πλάσμαφαίρεσης με τη χορήγηση IVIg, εφόσον η δεύτερη ακολουθήσει της πρώτης, καθότι με την πλάσμαφαίρεση μπορούν να αφαιρεθούν οι IgG σφαιρίνες που χορηγήθηκαν με την IVIg [9].

Συνήθως, οι ανωτέρω πρώτης γραμμής θεραπείες δεν έχουν αποτέλεσμα στα κλασσικά παρανεοπλασματικά αντισώματα, οπότε είναι απαραίτητη η εφαρμογή δεύτερης γραμμής θεραπειών [3, 8, 9]. Σε αυτό το πλαίσιο έχει δοκιμαστεί η έγχυση 1000mg Rituximab εφάπαξ, με επανάληψη της δόσης σε 14 ημέρες και εν συνεχεία ανά 6μηνο, με περιορισμένα, ωστόσο, αποτελέσματα [3, 8, 9, 47]. Ωστόσο, πιθανώς πιο αποτελεσματική έναντι των ενδοκυττάρων αντισωμάτων είναι η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, λόγω και της δράσης της στα T-λεμφοκύτταρα [3, 8, 43, 48]. Η χορήγηση μπορεί να συνοδεύεται από χορήγηση στεροειδών, ενώ η αρχική θεραπεία με ενδοφλέβιες εγχύσεις των 500 έως 1000mg ανά μήνα μπορεί να αλλιάξει σε per os και να συνεχιστεί ως συντήρηση [8]. Άλλες ανοσοθεραπείες που έχουν εφαρμοστεί γενικά στα παρανεοπλασματικά νευρολογικά σύνδρομα είναι η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, η μυκοφαινολική μοφετίλη και το τακρόλιμους [3, 9].

Σαφείς συστάσεις για το χρονικό σημείο διακοπής της ανοσοθεραπείας δεν υφίστανται. Παρόλα αυτά, θα είχε νόημα η διακοπή της μετά από 3 έως 5 έτη σταθεροποίησης της κλινικής εικόνας του ασθενούς [49]. Δυστυχώς, όσον αφορά τα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, φαίνεται ότι η δράση οποιασ-

**Πίνακας 2.** Συμπτωματικές θεραπείες στα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα [6]

Σύνδρομο	Αγωγή
Οψόκλιονος-μυόκλιονος	Κλιοναζεπάμν 0,5mg ημερησίως (δόση έναρξης) Διαζεπάμν 5mg ημερησίως (δόση έναρξης)
Μυόκλιονος	Κλιοναζεπάμν 0,5mg ημερησίως (δόση έναρξης) Γκαμπαπεντίνν 300-900mg x3 Λεβετιρακετάμν 500-1000mg x2 Πιρακετάμν 7,2gr-24gr διαιρεμένη σε δύο έως τρεις δόσεις
Σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου	Κλιοναζεπάμν 0,5mg ημερησίως (δόση έναρξης) Διαζεπάμν 5mg ημερησίως (δόση έναρξης) Βακλοφαίνν 10-60mg per os διαιρεμένη σε 3 δόσεις ή 50-150μg ενδοθηκικά ημερησίως
Χορεία	Τετραβεναζίνν 12,5-50mg x3

δήποτε ανοσοθεραπείας είναι περιορισμένη και ότι η πορεία της νόσου είναι, συνήθως, εξελισσόμενη ή αμετάβλητη [3, 6, 8, 9].

Τέλος, αναλόγως της εκάστοτε κιντικής διαταραχής, μπορεί να δοθεί η αντίστοιχη συμπτωματική θεραπεία. Ο πίνακας 2 συνοψίζει τις ουσίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα κλασσικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, καθώς και τις κυριότερες ενδείξεις τους [6].

#### 4. Κοιλιόκακη

Η κοιλιόκακη είναι ένα χρόνιο αυτοάνοσο νόσημα, όπου κυριαρχεί η εντεροπάθεια του λεπτού εντέρου, πυροδοτούμενη από τη γλιουτένη που εμπεριέχεται στις τροφές, ενώ απαραίτητη είναι και η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης [50-52]. Η συμπτωματολογία αφορά τόσο εντερικά όσο και εξωεντερικά συμπτώματα, όπως σιδηροπενική αναιμία, δερματίτιδα, οστεοπόρωση, αλλά και νευρολογικές επιπλοκές [53]. Μάλιστα, τα επιδημιολογικά δεδομένα φαίνεται να δείχνουν ότι τα τελευταία χρόνια οι εξωεντερικές εκδηλώσεις φαίνεται να αυξάνονται, ακόμα και ως πρώτο σύμπτωμα, χωρίς την ταυτόχρονη ύπαρξη εντερικών συμπτωμάτων [54-56], με αποτέλεσμα την καθυστέρηση στη διάγνωση [57]. Λόγω των πολλαπλών κλινικών εκδηλώσεων και την κατά το μάλλον ή ήττον συσχέτισή τους με την εντεροπάθεια, το σύνολο αυτών των νοσολογικών εκδηλώσεων εντάσσεται πλέον υπό τη σκέπη του γενικού όρου των διαταραχών σχετιζόμενων με γλιουτένη (gluten related disorders – GRD).

##### 4.1. Αιτιοπαθογένεση κιντικών διαταραχών στην κοιλιόκακη

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των νευρολογικών εκδηλώσεων του νευρικού συστήματος στην κοιλιόκακη δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως [58]. Ωστόσο, φαίνεται να έχει ανοσολογικό και γενετικό υπόβαθρο, με τους ασθενείς με συγκεκριμένα αλληλίου του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας (Human Leukocyte Antigen – HLA), τα DQ2 και DQ8, να έχουν αυξημένη

συσχέτιση με νευρολογικές εκδηλώσεις [6]. Επίσης, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με κοιλιόκακη εμφανίζουν κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, όπως αυτά έναντι της γλιαδίνης (anti-gliadin antibodies – AGA) [59]. Φαίνεται να υπάρχει μια αυξημένη συσχέτιση μεταξύ των AGA και των νευρολογικών εκδηλώσεων, ειδικά της αταξίας [60], που δεν αναδεικνύεται, ωστόσο, σε όλες τις μελέτες [61, 62]. Επίσης, αυξημένος τίτλος AGA μπορεί να αναδειχθεί και σε άλλους τύπους παρεγκεφαλιδικών εκφυλίσεων, όπως η παρεγκεφαλιδική μορφή της ατροφίας πολλαπλών συστημάτων και η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 2 [63, 64]. Επομένως, είναι πιθανό τόσο σε αυτές όσο και στην αταξία που σχετίζεται με την κοιλιόκακη (αταξία γλιουτένης) τα αυξημένα AGA να είναι αποτέλεσμα και όχι αίτιο της παρεγκεφαλιδικής εκφύλισης [6]. Από την άλλη, τουλάχιστον για την αταξία γλιουτένης, φαίνεται να υπάρχουν ευρήματα διήθησης του παρεγκεφαλιδικού φλοιού από T-λεμφοκύτταρα με συνοδό περιαγγειακή φλεγμονή και τμηματική απώλεια κυτάρων του Purkinje [58, 61, 65]. Επίσης, φαίνεται ότι τα αντισώματα έναντι της τρανσγλιουταμινάσης (TG) 6, ενός ενζύμου που σχετίζεται με την κοιλιόκακη και εκφράζεται και στον εγκέφαλο, μειώνονται μετά από δίαιτα χωρίς γλιουτένη [66, 67].

##### 4.2. Κιντικές διαταραχές σχετιζόμενες με την κοιλιόκακη

Οι συχνότερες νευρολογικές εκδηλώσεις της κοιλιόκακης αφορούν την περιφερική πολυνευροπάθεια γλιουτένης και την αταξία γλιουτένης [68]. Ως αταξία γλιουτένης έχει οριστεί η σποραδική αταξία με θετικά IgG ή IgA AGA [65, 68]. Μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 53 έτη, αν και έχουν περιγραφεί ακόμα και παιδικές μορφές της νόσου [65, 69]. Η συμπτωματολογία έχει συνήθως βραδεία εισβολή, αν και έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις με υποξεία ή ακόμα και οξεία εισβολή, που προσιδιάζουν στην παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση. Το πλέον κλασσικό εύρημα είναι η αταξία βάδισης με επόμενη την αταξία των

άκρων, σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων [6, 65, 68]. Ακολουθεί ο νυσταγμός, ιδίως ο προκαλούμενος από την ενταίνιση, η παρεγκεφαλιδική ομιλία και η διαταραχή των λεπτών κινήσεων, όπως της γραφής [6, 65, 68]. Επίσης, μπορεί να συνδυάζεται με μυόκλινο, μυόκλινο υπέρως ή οψόκλινο [70-73]. Ο μυόκλινο είναι συνήθως εστιακός ή ασύμμετρος και μπορεί να εμφανίζεται και χωρίς αταξία [73]. Παρόμοια περιστατικά έχουν περιγραφεί, όπως νωτιαίος μυόκλινο (κυρίως κορμού και αυχένα), μυορρυθμίες γλώσσας, παρειών και δακτύλων, καθώς και μυοκυμίες [73].

Επίσης, συχνά παρατηρούνται μορφές εστιακού τρόμου, κυρίως θέσης, που αφορά τα άνω άκρα και λιγότερο συχνά την κεφαλή, την κάτω γνάθο και τη γλώσσα, ενώ μπορεί να υπάρχει συσχέτιση με τη μετέπειτα ανάπτυξη αταξίας [73-77]. Άλλες εξωπυραμιδικές διαταραχές που έχουν παρατηρηθεί είναι η χορεία, συνήθως γενικευμένη, που αφορά κυρίως τα άνω άκρα, η εστιακή δυστονία, ακόμα και η παροξυσμική δυσκινησία [73]. Αυξημένη συσχέτιση έχει, επίσης, βρεθεί μεταξύ του SPS και των αντισωμάτων της κοιλιόκακνης, ενώ η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης έχει συσχετιστεί με βελτίωση της συμπτωματολογίας. Παρόμοια βελτίωση έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με tik, χωρίς, ωστόσο να έχει εξαχθεί σαφής συσχέτιση με την κοιλιόκακη [78-81]. Ακόμα, περιστατικά παρκινσονισμού και, μάλιστα, ασύμμετρου, έχουν περιγραφεί, χωρίς, όμως να έχουν συσχετιστεί σαφώς με την υποκείμενη GRD [73]. Τέλος, η αυξημένη συχνότητα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (restless legs syndrome – RLS) και της κοιλιόκακνης δεν έχει αποσαφηνιστεί αν οφείλεται σε μηχανισμό αυτοανοσίας ή στη συχνή συνύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας στο πλαίσιο της κοιλιόκακνης [73, 82-84].

#### 4.3. Διαγνωστική προσέγγιση κινητικών διαταραχών στην κοιλιόκακη

Η διάγνωση των νευρολογικών GRD αποτελεί πρόκληση. Μόνο το 10% των ασθενών με νευρολογικές εκδηλώσεις έχουν και γαστρεντερικά συμπτώματα, ενώ μόνο το 40% έχουν ευρήματα εντεροπάθειας στη βιοψία [65]. Για αυτό το λόγο, η ηλικία διάγνωσης ασθενών με νευρολογικές εκδηλώσεις είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την ηλικία που διαγνώστηκαν οι ασθενείς με γαστρεντερικά συμπτώματα (61 έτη έναντι 47, αντίστοιχα) [85]. Παρόλα αυτά, η πρόσφατη είσοδος αντισωμάτων anti-TG 6, που σχετίζονται με νευρολογικές εκδηλώσεις (αλλά και τα anti-TG 2 και 3), επιπλέον των anti-deaminated έναντι πεπτιδίων γλιαδίνης IgA and IgG αντισωμάτων, έχουν συμβάλει σημαντικά στη διάγνωση [6, 65]. Επίσης, τουλάχιστον όσον αφορά την αταξία γλουτένης, η MRI εγκεφάλου μπορεί να αναδείξει παρεγκεφαλιδική ατροφία στο 60% των ασθενών με αταξία, ενώ το ποσοστό αυξάνεται αν χρησιμοποιηθούν τεχνικές Voxel-Based Morphometry. Σημειωτέο, όλοι οι ασθενείς εμφανί-

ζουν φασματοσκοπικές ανωμαλίες, ειδικά στο σκόληκα, που αφορούν σε μείωση του λόγου N-ακετυλοασπαρτικού/κρεατινίνης [86]. Επιπλέον, ο έλεγχος του ENY μπορεί να αναδείξει ήπια πλειοκύτωση με λεμφοκυτταρικό τύπο, ήπια αυξημένο λεύκωμα και παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών, ευρήματα που είναι, ωστόσο, μη ειδικά [65].

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης [6, 58, 65, 73]. Η έγκαιρη έναρξη αυτής είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς, τουλάχιστον όσον αφορά την αταξία γλουτένης, εάν έχει επέλθει η καταστροφή των κυττάρων του Purkinje, η κλινική εικόνα είναι μη αναστρέψιμη. Αντίθετα, επί πρώιμης διάγνωσης και έναρξης της δίαιτας, είναι δυνατή η σταθεροποίηση, ακόμα και η βελτίωση αυτής [65]. Ωστόσο, πάντα η παρακολούθηση της ασθενούς πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία με το θεράποντα γαστρεντερολόγο [65], καθώς αρκετοί ασθενείς δεν αποκρίνονται στη δίαιτα και, εκτός της επιδείνωσης της κλινικής εικόνας, κινδυνεύουν να εμφανίσουν λήμφωμα σχετιζόμενο με την εντεροπάθεια [87]. Σε αυτούς τους ασθενείς έχει δοκιμαστεί συχνά με επιτυχία η ανοσοθεραπεία, όπως η IVIg, καθώς και η χορήγηση βιταμίνης E [6, 65, 70, 88, 89]. Ωστόσο, παρότι η ανοσοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την αταξία, δε συμβαίνει το ίδιο και με το μυόκλινο, ο οποίος πρέπει να αντιμετωπιστεί και με συμπτωματική θεραπεία [65]. Για τη θεραπεία του μυόκλινο, όπως και των υπόλοιπων κινητικών διαταραχών, ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει εκ νέου στον πίνακα 2, που μπορεί να εφαρμοστεί και στην κοιλιόκακη.

#### 5. Συμπέρασμα

Τόσο τα κλασικά παρανεοπλασματικά όσο και η κοιλιόκακη μπορούν να εκδηλωθούν με ευρεία γκάμα νευρολογικής σημειολογίας, με προεξάρχουσα την παρεγκεφαλιδική. Η έγκαιρη διάγνωση τους επιτρέπει στα μεν παρανεοπλασματικά σύνδρομα την αντιμετώπιση του υποκείμενου όγκου, στη δε κοιλιόκακη την αποχή από τη γλουτένη, δίνοντας τη δυνατότητα να τροποποιηθεί καθοριστικά η εκάστοτε πορεία της νόσου. Η καθυστέρηση της διάγνωσης μπορεί να έχει μοιραίες συνέπειες στην πρώτη περίπτωση και μη αναστρέψιμη βλάβη στη δεύτερη. Κατά συνέπεια, πρέπει πάντα να βρίσκονται στη διαφορική διάγνωση των κινητικών διαταραχών και ιδιαίτερα της παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας.

#### Βιβλιογραφία

1. Mearns ES, Taylor A, Craig KJT, Puglielli S, Lefler DA, Sanders DS et al. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Feb 12;11(2):380. doi: 10.3390/nu11020380.
2. Vinagre-Aragón A, Zis P, Grunewald RA, Hadjivasiliou M. Movement Disorders Related to Gluten

- Sensitivity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018 Aug 8;10(8):1034. doi: 10.3390/nu10081034
3. Flanagan EP. Paraneoplastic Disorders of the Nervous System. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020 Dec;26(6):1602-1628. doi: 10.1212/CON.0000000000000941.
  4. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: Anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook. *J Neuroinflammation*. 2015 Sep 17;12:168. doi: 10.1186/s12974-015-0358-9.
  5. Jarius S, Wildemann B. 'Medusa-head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR1, anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR1 and anti-CARP VIII. *J Neuroinflammation*. 2015 Sep 17;12:166. doi: 10.1186/s12974-015-0356-y.
  6. Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord*. 2012 Jul;27(8):935-46. doi: 10.1002/mds.25011.
  7. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jan;76(1):41-49. doi: 10.1590/0004-282X20170176.
  8. Galli J, Greenlee J. Paraneoplastic Diseases of the Central Nervous System. *F1000Res*. 2020 Mar 6;9:F1000 Faculty Rev-167. doi: 10.12688/f1000research.21309.1.
  9. Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J. Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: An update. *J Neurol Sci*. 2018 Feb 15;385:175-184. doi: 10.1016/j.jns.2017.12.035.
  10. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: Distinctive features of a rare disease. *Neurology*. 2008 Dec 9; 71(24): 1955-1958. doi: 10.1212/01.wnl.0000327342.58936.e0
  11. Stich O, Jarius S, Kleer B, Rasiah C, Voltz R, Rauer S. Specific antibody index in cerebrospinal fluid from patients with central and peripheral paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2007;183:220-224.
  12. Graus F, Illa I, Augusti M, Ribalta T, Cruz-Sanchez F, Juarez C. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci* 1991;106: 82-87.
  13. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, Posner JB. Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol*. 1995 Jul;38(1):102-10. doi: 10.1002/ana.410380117.
  14. Rasputnig M, Haugen M, Thorsteinsdottir M, Stefansson I, Salvesen HB, Storstein A, Vedeler CA. Cerebellar degeneration-related proteins 2 and 2-like are present in ovarian cancer in patients with and without Yo antibodies. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 Nov;66(11):1463-1471. doi: 10.1007/s00262-017-2041-8.
  15. Small M, Treilleux I, Couillault C, Pissaloux D, Picard G, Paindavoine S, Attignon V, Wang Q, Rogemond V, Lay S, Ray-Coquard I, Pfisterer J, Joly F, Du Bois A, Psimaras D, Bendriss-Vermare N, Caux C, Dubois B, Honnorat J, Desestret V. Genetic alterations and tumor immune attack in Yo paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2018 Apr;135(4):569-579. doi: 10.1007/s00401-017-1802-y.
  16. Albert ML, Austin LM, Darnell RB: Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol*. 2000; 47(1): 9-17.
  17. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology*. 1998 Oct;51(4):1146-50. doi: 10.1212/wnl.51.4.1146.
  18. Pellkofer HL, Voltz R, Goebels N, Hohlfeld R, Dornmair K. Cross-reactive T-cell receptors in tumor and paraneoplastic target tissue. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):655-8. doi: 10.1001/archneurol.2009.56.
  19. Graus F, Illa I, Agusti M, Ribalta T, Cruz-Sanchez F, Juarez C. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci*. 1991 Nov;106(1):82-7. doi: 10.1016/0022-510x(91)90198-g.
  20. Greenlee JE, J Burns JB, Rose JW, Jaeckle KA, Clawson S. Uptake of systemically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol*. 1995;89(4):341-5. doi: 10.1007/BF00309627.
  21. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood B, Clardy SL, Tsunoda I, Carlson NG. Anti-Yo Antibody Uptake and Interaction with Its Intracellular Target Antigen Causes Purkinje Cell Death in Rat Cerebellar Slice Cultures: A Possible Mechanism for Paraneoplastic Cerebellar Degeneration in Humans with Gynecological or Breast Cancers. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0123446.
  22. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood BL, Tsunoda I, Carlson NG. Purkinje cell death after uptake of anti-Yo antibodies in cerebellar slice cultures. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010; 69(10): 997-1007.
  23. Panja D, Vedeler CA, Schubert M. Paraneoplastic cerebellar degeneration: Yo antibody alters mitochondrial calcium buffering capacity. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019; 45(2): 141-156.
  24. Schubert M, Panja D, Haugen M, Bramham CR, Vedeler CA. Paraneoplastic CDR2 and CDR2L antibodies affect Purkinje cell calcium homeostasis. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(6): 835-52.

25. Greenlee JE, Parks TN, Jaeckle KA. Type IIa ('anti-Hu') antineuronal antibodies produce destruction of rat cerebellar granule neurons in vitro. *Neurology*. 1993; 43(10): 2049.
26. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood B, Clardy SL, Tsunoda I, Jaskowski TD, Carlson NG. Neuronal uptake of anti-Hu antibody, but not anti-Ri antibody, leads to cell death in brain slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 160.
27. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Paraneoplastic movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:285-291.
28. Grant R, Graus F. Paraneoplastic movement disorders. *Mov Disord* 2009;24:1715-1724.
29. Tuzum E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The Neurologist* 2007;13:261-271
30. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75 (2004) 1135-1140.
31. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, Matsumoto JY, Aksamit AJ, Bartleson JD, Kumar R, McEvoy KF, McKeon A. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch. Neurol.* 69 (12) (2012) 1598-1607.
32. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M, Planagumà J, Bataller L, Dalmau J, Graus F. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol.* 73 (4) (2016) 417-424.
33. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, Saiz A, Meneses P, Rosenfeld MR. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 127 (Pt 8) (2004) 1831-1844.
34. Vigliani MC, Honnorat J, Antoine JC, Vitaliani R, Giometto B, Psimaras D, Franchino F, Rossi C, Graus F, P.N.S. EuroNetwork. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J. Neurol.* 258 (11) (2011) 2058-2068.
35. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdesanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, Chapuis F, Aguera M, Decullier E, Duchemin AM, Graus F, Antoine JC. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80 (4) (2009) 412-416.
36. Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, Roemer SF, Lucchinetti CF, Tan KM, Keegan BM, Hunter SF, Duncan PR, Baehring JM, Matsumoto JY, Lennon VA. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Arch Neurol.* 2010 Sep;67(9):1109-15. doi: 10.1001/archneurol.2010.209.
37. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, Pittock SJ. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatment, and outcomes. *Arch Neurol* 2012;69:230-238
38. Martinez-Hernandez E, Ariño H, McKeon A, Iizuka T, Titulaer MJ, Simabukuro MM, Lancaster E, Petit-Pedrol M, Planagumà J, Blanco Y, Harvey RJ, Saiz A, Graus F, Dalmau J. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 73 (6) (2016) 714-720.
39. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86 (8) (2015) 840-848.
40. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJH, Huston 3rd J, Ansell SM, Giannini C, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis associated with lymphoma. *Neurology* 2018;90(10):e847-e855. doi:10.1212/WNL.0000000000005062
41. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, Saiz A, Meneses P, Rosenfeld MR. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127(pt 8):1831-1844. doi:10.1093/brain/awh203
42. Lang K, Prüss H. Frequencies of neuronal autoantibodies in healthy controls: Estimation of disease specificity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4(5):e386. doi:10.1212/NXI.0000000000000386
43. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro-oncology*. 2004; 6(1): 55-62.
44. Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV: Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: Diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 517-25.
45. Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH: Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol.* 2003; 63(2): 187-90.
46. Cortese I, Cornblath DR: Therapeutic plasma exchange in neurology: 2012. *J Clin Apher.* 2013; 28(1): 16-9.
47. Lee WJ, Lee ST, Byun JI, Sunwoo JS, Kim TJ, Lim JA, Moon J, Lee HS, Shin YW, Lee KJ, Kim S, Jung KH, Jung KY, Chu K, Lee SK. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology.* 2016; 86(18): 1683-91.
48. Thöne J, Hohaus A, Lamprecht S, Bickel A, Erbguth F. Effective immunosuppressant therapy with cyclophosphamide and corticosteroids in

- paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci.* 2008; 272(1-2): 171-3.
49. M. Gastaldi, A. Thouin, A. Vincent, Antibody-mediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies, *Neurotherapeutics* 13 (1) (2016) 147-162.
  50. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 656-676.
  51. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun. Rev.* 2014, 13, 472-476.
  52. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013, 62, 43-52.
  53. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, 135, 1099-1106.
  54. Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin. Immunopathol.* 2012, 34, 473-478.
  55. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, Syriopoulou VP, Bamias G. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: A 30-year study. *Digestion* 2009, 80, 185-191.
  56. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Zinsmeister AR, Lahr BD, Murray JA. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 818-824.
  57. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Collin P, Maki M, Kaukinen K. Factors associated with long diagnostic delay in celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2014, 49, 1304-1310.
  58. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, Kandler RH, Lobo A, Powell T, Smith CM. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582-1585.
  59. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Gruenewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-330.
  60. Hadjivassiliou M, Gruenewald R, Sharrack B, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, Woodroffe N, Wood N, Davies-Jones A. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-691.
  61. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Gruenewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-330.
  62. Abele M, Buerk K, Schoels L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Riess O, Klockgether T. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain.*2002;125:961-968.
  63. Pellicchia MT, Ambrosio G, Salvatore E, Vitale C, De Michele G, Barone P. Possible gluten sensitivity in multiple system atrophy. *Neurology* 2002;59:1114-1115.
  64. Almaguer-Mederos LE, Almira YR, Gongora EM, Gotay DA, Zaldivar YG, Pupo RE, Cruz GS, Brown JM, Almarales DC, Pérez LV. Antigliadin antibodies in Cuban patients with spinocerebellar ataxia type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:315-317.
  65. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, Honnorat J, Joubert B, Kakei S, Lee J, Manto M, Matsunaga A, Mizusawa H, Nanri K, Shanmugarajah P, Yoneda M, Yuki N. Consensus Paper: Neuroimmune Mechanisms of Cerebellar Ataxias. *Cerebellum.* 2016 Apr;15(2):213-32. doi: 10.1007/s12311-015-0664-x.
  66. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann DP. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* 2008;64:332-43.
  67. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grunewald RA, Bandmann O, Woodroffe N, Haddock G, Aeschlimann DP. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology.* 2013;80:1740-5.
  68. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Leffler DA, Sanders DS, Lebwohl B, Hadjivassiliou M. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Feb 12;11(2):380. doi: 10.3390/nu11020380.
  69. Diaconu G, Burlea M, Grigore I, Anton DT, Trandafir LM. Celiac disease with neurologic manifestations in children. *Rev Med Chir Med Nat Iasi.* 2013;117:88-94.
  70. Sarrigiannis PG, Hoggard N, Sanders DS, Aeschlimann D, Grunewald RA, Unwin ZC, Zoe Unwin C, Marios Hadjivassiliou M. Myoclonic ataxia and refractory celiac disease. *Cerebellum Ataxias.* 2014;1:11.
  71. Kheder A, Currie S, Romanowski C, Hadjivassiliou M. Progressive ataxia with palatal tremor due to gluten sensitivity. *Mov Disord.* 2012;27:62-3.
  72. Deconinck N, Scaillon M, Segers V, Groswasser JJ, Dan B. Opsoclonus-myoclonus associated with celiac disease. *Pediatr Neurol.* 2006;34:312-4.
  73. Vinagre-Aragón A, Zis P, Grunewald RA, Hadjivassiliou M. Movement Disorders Related to Gluten

- Sensitivity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018 Aug 8;10(8):1034. doi: 10.3390/nu10081034.
74. Hermaszewski RA, Rigby S, Dalgleish AG. Celiac disease presenting with cerebellar degeneration. *Postgrad. Med. J.* 1991, 67, 1023-1024.
  75. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003, 74, 490-494.
  76. Habek M, Hojsak I, Barun B, Brinar VV. Downbeat nystagmus, ataxia and spastic tetraparesis due to coeliac disease. *Neurol. Sci.* 2011, 32, 911-914.
  77. Hernández-Lahoz C, Rodrigo-Sáez L, Vega-Villar J, Mauri-Capdevila G, Mier-Juanes J. Familial gluten ataxia. *Mov. Disord.* 2014, 29, 308-310.
  78. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996, 347, 369-371.
  79. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002, 72, 560-563.
  80. Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Grünewald RA, Sanders DS, Sharrack B, Woodroffe N. GAD antibody-associated neurological illness and its relationship to gluten sensitivity. *Acta. Neurol. Scand.* 2011, 123, 175-180.
  81. Rodrigo L, Nuria Á, Fern E, Salas-puig J, Huerta M, Hern C. Efficacy of a Gluten-Free Diet in the Gilles de la Tourette Syndrome: A Pilot Study. *Nutrients* 2018, 10, 573.
  82. Weinstock LB, Walters AS, Mullin GE, Duntley SP. Celiac disease is associated with restless legs syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2010, 55, 1667-1673.
  83. Moccia M, Pellecchia MT, Erro R, Zingone F, Marelli S, Barone DG, Ciacci C, Strambi LF, Barone P. Restless legs syndrome is a common feature of adult celiac disease. *Mov. Disord.* 2010, 25, 877-881.
  84. Cikrikcioglu MA, Halac G, Hursitoglu M, Erkal H, Cakirca M, Kinas BE, Erek A, Yetmis M, Gundogan E, Tukek T. Prevalence of gluten sensitive enteropathy antibodies in restless legs syndrome. *Acta Neurol. Belg.* 2011, 111, 282-286.
  85. Currie S, Hoggard N, Sandres DS, Wilkinson I, Griffiths PD, Hadjivassiliou M. Coeliac disease and neurological dysfunction: a case-control study. *Lancet.* 2014. doi:10.1016/S0140-6736(14)60302-0.
  86. Currie S, Hadjivassiliou M, Clark MJ, Sanders DS, Wilkinson ID, Griffiths PD, Hoggard N. Should we be "nervous" about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:1216-21.
  87. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008;22:909-911.
  88. Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, Latov N, Green PHR, Kokoszka A, Sander HW. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol* 2008;15:1300-1303.



δραστηριότητες  
συνεδριολογία  
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

# Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

## 2021

- ❖ **2 Ιουνίου 2021: Προσυνεδριακή Ημερίδα της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Νευρολογίας, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία**
- ❖ **3-6 Ιουνίου 2021: 32° Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **19<sup>th</sup> - 21<sup>st</sup> June 2021: 7<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology, Vienna, Austria**
- ❖ **3<sup>rd</sup> - 7<sup>th</sup> October 2021: XXV World Congress of Neurology (WCN 2021), Rome, Italy**
- ❖ **13<sup>th</sup> - 15<sup>th</sup> October 2021: Ectrims 2021, Austria, Vienna**
- ❖ **11-14 Νοεμβρίου 2021, Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη**