

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 30, Τεύχος 4, Ιούλιος - Αύγουστος 2021

Διμηνιαία έκδοση της

Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Αλκμάνος 10, Αθήνα 115 28

Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@jneurology.gr

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Γ. Τσιβγούλης  
Αντιπρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας  
Γ. Γραμματέας: Ν. Γρηγοριάδης  
Ταμίας: Γ. Ρούντοληφ  
Μέλη: Θ. Αβραμίδης  
Κ. Βουμβουράκης  
Ι. Ελλήουλ  
Κ. Κυλιντράας  
Τ. Ντόσκας

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Γ. Τσιβγούλης

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σ. Γιαννόπουλος - Γ. Τσιβγούλης

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Δαρδιώτης  
Γ. Δερετζή  
Ι. Ελλήουλ  
Τ. Ντόσκας  
Γ. Ρούντοληφ

## ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

## ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

## ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

## ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

## ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

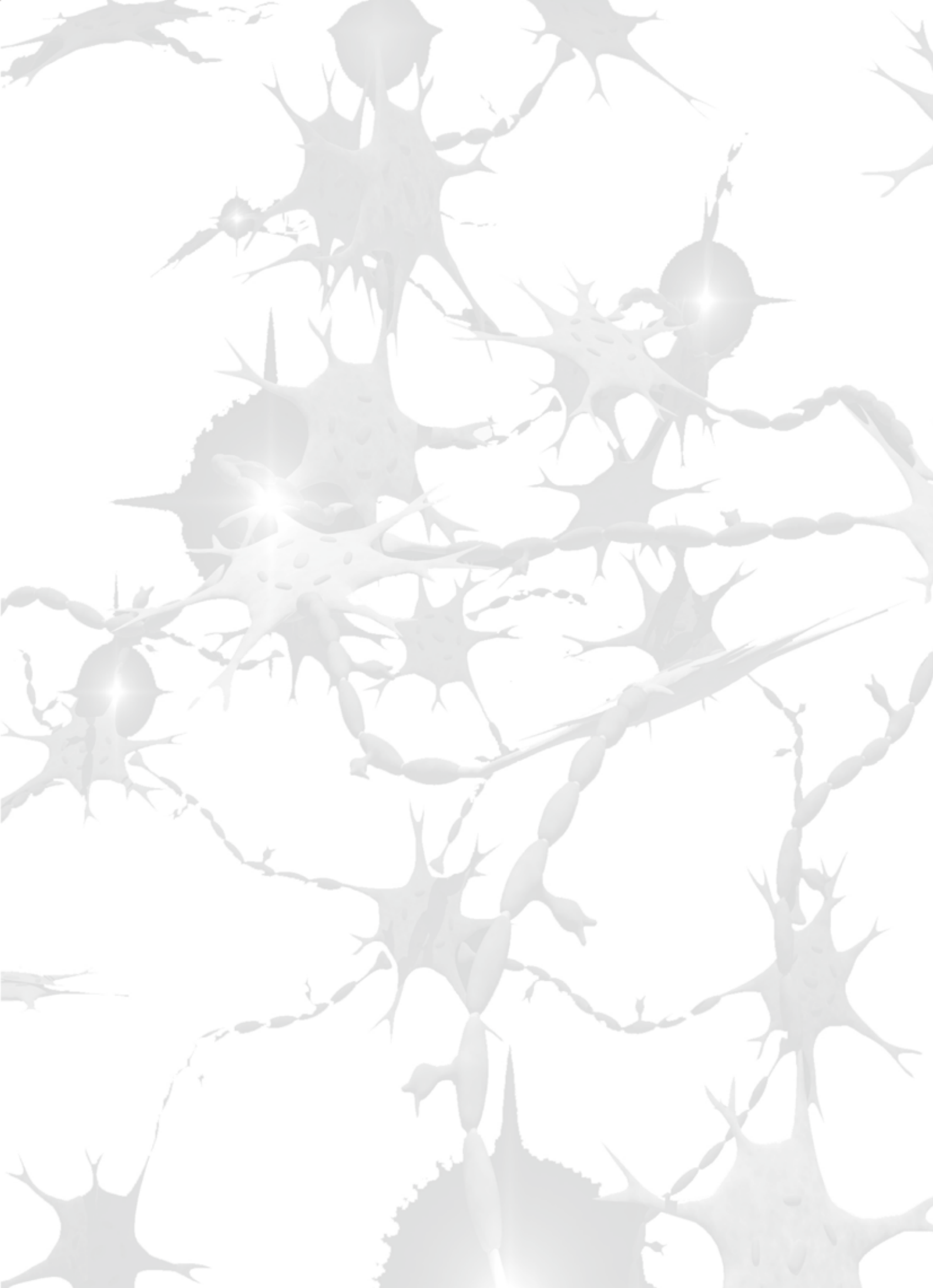
Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:  
7159|ISSN 1106 - 3106

## Περιεχόμενα

### ΑΡΘΡΑ

- ▲ Η ΒΛΕΦΑΡΟΠΤΩΣΗ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΜΥΟΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗΣ  
*Ξηρού Σοφία, Παπαδήμας Γεώργιος-Κωνσταντίνος, Καραρίζου Ευαγγελία, Παπαδόπουλος Κωνσταντίνος* 6
- ▲ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (CIDP) ΣΕ ΑΓΟΡΙ 3 ΕΤΩΝ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ  
*Μούσκου Στέλλα, Γεωργάλα Μαρία, Βάρτζελης Γιώργος, Κορώνα Αναστασία, Αμουντζά Γεωργία, Γαρούφη Αναστασία, Μαστρογιάννη Σωτηρία, Βούδρης Κωνσταντίνος, Κατσαρού-Πεκτασίδη Ευσταθία* 14
- ▲ Η ΤΗΛΕΪΑΤΡΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΟΙΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ  
*Γεώργιος Παρασκευάς, Ελένη Σιδερά, Ιωάννα Τσαντζαλή, Αικατερίνη Θεοδώρου, Αικατερίνη Φόσκα, Αντώνης Μαυρόματος, Βασιλική Κότσαλη-Πτεινέλλη, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου, Μαριάννα Μπρέγιαννη, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης* 24
- ▲ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER. ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ ΚΑΙ ΤΙ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΑΝΑΜΕΝΟΥΜΕ ΣΥΝΤΟΜΑ;  
*Γεώργιος Παρασκευάς, Ιωάννα Τσαντζαλή, Ελένη Σιδερά, Αικατερίνη Θεοδώρου, Αντώνης Μαυρόματος, Βασιλική Κότσαλη-Πτεινέλλη, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου, Μαριάννα Μπρέγιαννη, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης* 29
- ▲ Η ΠΡΩΤΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER. Η ΑΥΓΗ ΜΙΑΣ ΝΕΑΣ ΕΠΟΧΗΣ  
*Γεώργιος Π. Παρασκευάς, Παρασκευή Σακκά, Ελισσάβητ Καπάκη* 36
- ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ**
- ▲ Η ΑΝΑΜΝΗΣΗ ΤΟΥ ΧΩΡΟΥ *Ιωάννης Θ. Ευδοκίμίδης*  
*Βιβλιοκριτική παρουσίαση Θεόδωρου Σ. Κωνσταντινίδη* 44

### 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: G. Tsivgoulis  
Vice President: K. Vadikolias  
Gen Secretary: N. Grigoriadis  
Treasurer: J. Rudolf  
Members: T. Avramidis  
K. Voumvourakis  
I. Elloul  
K. Kilintireas  
T. Doskas

#### EDITOR IN CHIEF

G. Tsivgoulis

#### EDITORS

S. Giannopoulos - G. Tsivgoulis

#### ASSOCIATE EDITORS

E. Dardiotis  
G. Deretzi  
I. Elloul  
T. Doskas  
J. Rudolf

#### HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

#### TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

#### WED-EDITION

HNS secretariat

#### OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY  
10 Alkmanos str, Athens  
115 28 - Greece

#### PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.  
7 Andravidas str., Athens  
136 71, Hamomilo Aharnon  
Tel.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967  
www.lychnia.com

#### SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 30:4 July - August 2021

## Contents

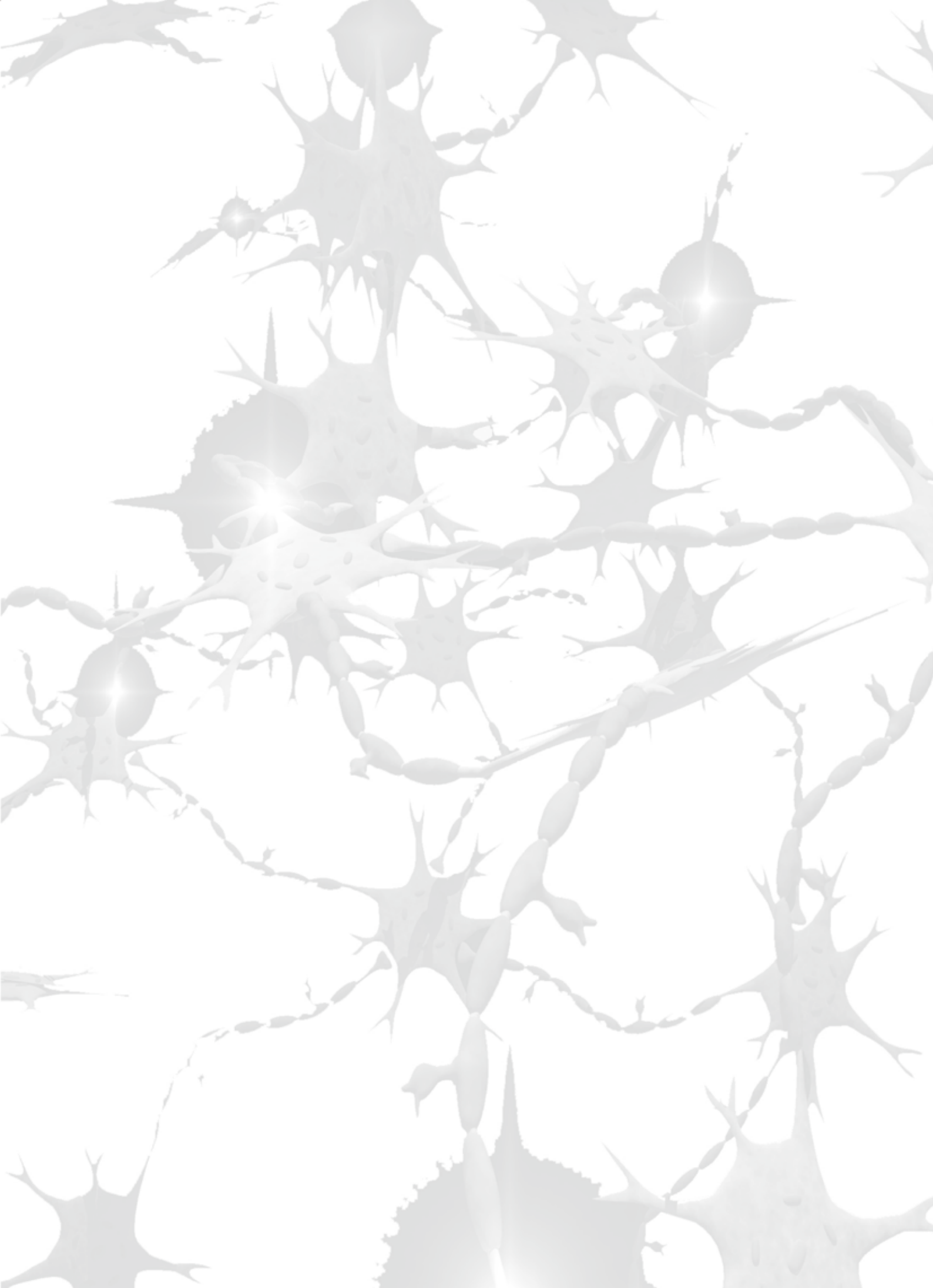
### ARTICLES

- ▲ BLEPHAROPTOSIS AS A FEATURE OF A PRIMARY MUSCLE DISORDER  
*Xirou Sophia, Papadimas George Konstantinos, Kararizou Evangelia, Papadopoulou Konstantinos* 6
- ▲ CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY (CIDP) IN A 3-YEAR-OLD BOY. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE  
*Mouskou Stella, Georgala Maria, Vartzelis Georgios, Korona Anastasia, Amountza Georgia, Garoufi Anastasia, Mastroianni Sotiria, Voudris Konstantinos, Katsarou-Pectasides Efstathia* 14
- ▲ TELEMEDICINE FOR DEMENTIA DURING THE COVID-19 PANDEMIC. PROS AND CONS  
*George P. Paraskevas, Eleni Sideri, Ioanna Tsantzali, Aikaterini Theodorou, Aikaterini Foska, Antonis Mavromatos, Vasiliki Kotsali-Peteinelli, Georgia Papagiannopoulou, Marianna Bregianni, Konstantinos Voumvourakis* 24
- ▲ DRUG TREATMENT FOR THE COGNITIVE SYMPTOMS OF ALZHEIMER'S DISEASE. WHERE ARE WE NOW AND WHAT COULD BE EXPECTED IN THE NEAR FUTURE?  
*George P. Paraskevas, Ioanna Tsantzali, Eleni Sideri, Aikaterini Theodorou, Antonis Mavromatos, Vasiliki Kotsali-Peteinelli, Georgia Papagiannopoulou, Marianna Bregianni, Konstantinos Voumvourakis* 29
- ▲ THE FIRST DISEASE-MODIFYING TREATMENT FOR ALZHEIMER'S DISEASE. THE DAWN OF A NEW ERA.  
*George P. Paraskevas, Paraskevi Sakka, Elisabeth Kapaki* 36

### BOOK REVIEW

- ▲ THE RECOLLECTION OF SPACE *Ioannis Th. Evdokimidis*  
*A book review By Theodoros S. Constantinidis* 44

### 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»

## Η ΒΛΕΦΑΡΟΠΤΩΣΗ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΜΥΟΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗΣ

Ξηρού Σοφία, Παπαδήμας Γεώργιος-Κωνσταντίνος, Καραρίζου Ευαγγελία, Παπαδόπουλος Κωνσταντίνος

Α΄ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτειο Νοσοκομείο», ΕΚΠΑ

### Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η βλεφαρόπτωση μπορεί να ταξινομηθεί βάσει αιτιολογίας, σε μηχανική, νευρογενή, οφειλόμενη σε διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης, οφειλόμενη σε παθήσεις των μυών καθώς και οφειλόμενη σε άλλα αίτια. Πολλοί ασθενείς με βλεφαρόπτωση λόγω μυϊκής πάθησης υποβάλλονται σε μια πληθώρα εξετάσεων πριν τεθεί η υποψία μιας ενδεχόμενης μυϊκής διαταραχής. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η επισήμανση συχνών διαγνωστικών σφαλμάτων και δυσκολιών σε ασθενείς με μυοπάθειες που εμφανίζονται με βλεφαρόπτωση.

**Παρουσίαση περιστατικών:** Περιγράφουμε τέσσερις περιπτώσεις ασθενών με διαφορετικές επιβεβαιωμένες μυϊκές διαταραχές με πρώτο σύμπτωμα τη βλεφαρόπτωση.

**Συμπέρασμα:** Οι μυοπάθειες μπορεί να αποτελούν σπάνιες αλλά υπαρκτές αιτίες βλεφαρόπτωσης. Η έλλειψη σαφούς επιδείνωσης με την κόπωση, η μη ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολείς χολινεστεράσης, η συνύπαρξη κεντρομελικής, περιφερικής αδυναμίας ή αδυναμία των οφθαλμοκινητικών μυών, ή ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού ή ενδείξεις πολυσυστηματικής νόσου θα πρέπει να εγείρουν την υπόνοια μιας μυοπαθητικής διαταραχής.

**Λέξεις ευρητηρίου:** βλεφαρόπτωση, αιτιολογία, μυοπάθεια

## BLEPHAROPTOSIS AS A FEATURE OF A PRIMARY MUSCLE DISORDER

Xirou Sophia, Papadimas George Konstantinos, Kararizou Evangelia, Papadopoulos Konstantinos

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

### Abstract

**Background:** Blepharoptosis (ptosis) is classified, based on etiology, into mechanical, neurogenic, neuromuscular, myogenic and due to diverse causes. Many patients with myogenic ptosis had undergone a battery of medical tests before a primary muscle disorder is considered. The aim of this study is to highlight frequent diagnostic errors and difficulties in patients with myopathies whose first symptom is blepharoptosis.

**Case Reports:** We report four patients with confirmed myopathic disorders whose presenting symptom was ptosis.

**Conclusion:** A rare but existing cause of blepharoptosis is an underlying muscle disorder. Lack of either fatigability or response to treatment to cholinesterase inhibitors, the association of proximal, distal or extraocular muscle weakness and a positive family history or evidence of a multisystemic disorder should give rise to a suspicion of myopathic disorder.

**Key words:** blepharoptosis, neuromuscular disorders, etiology, myopathy

## Εισαγωγή

Η βλεφαρόπτωση είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την πτώση του άνω βλεφάρου, το οποίο καλύπτει ένα μέρος ή ακόμα και ολόκληρη την κόρη. Στα υγιή άτομα, το άνω βλέφαρο βρίσκεται περίπου 1,5 mm κάτω από το σημείο που ενώνεται ο κερατοειδής με τον σκληρό χιτώνα και είναι υψηλότερο ρινικά της κόρης. Το κάθετο εύρος της βλεφαρικής σχισμής μετρούμενο στο επίπεδο της κόρης, κυμαίνεται από 9 έως 12 mm, ενώ η απόσταση μεταξύ του άνω βλεφαρικού χείλους και της κερατοειδικής αντανάκλασης είναι 4 έως 5 mm [1, 2]. Το κάθετο εύρος της βλεφαρικής σχισμής και η απόσταση της κερατοειδικής αντανάκλασης από το άνω βλεφαρικό χείλος χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντικειμενική αξιολόγηση της πτώσης.

Με βάση την αιτιολογία, η βλεφαρόπτωση μπορεί να οφείλεται σε μηχανικά, νευρογενή αίτια, σε διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης, σε μυϊκές παθήσεις και σε διάφορα άλλα αίτια [3, 4]. Στη μονάδα μας, που ειδικεύεται στη διάγνωση και θεραπεία μυϊκών διαταραχών, συναντάμε συχνά ασθενείς με βλεφαρόπτωση που πάσχουν από μυϊκές παθήσεις. Πολλοί από αυτούς έχουν υποβληθεί σε μια πληθώρα εξετάσεων που περιλαμβάνουν απεικονιστικές μελέτες, οσφυονωτιαία παρακέντηση ή ορολογικές εξετάσεις για αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) προκειμένου να αποκλειστούν διάφορες αιτίες βλεφαρόπτωσης. Ορισμένοι έλαβαν ακόμη και θεραπείες με αναστολές χολινεστεράσης ή ακόμα και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, πριν μια πρωτοπαθής μυϊκή διαταραχή συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση, με τη λογική ότι οι παρακλινικές εξετάσεις είναι χαμηλής ευαισθησίας και εξειδίκευσης για την οφθαλμική μυασθένεια gravis [5].

Δεδομένου ότι ιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με το γεγονός ότι η βλεφαρόπτωση μπορεί να είναι μέρος του φαινοτυπικού φάσματος μιας πρωτοπαθούς μυϊκής διαταραχής, παρουσιάζουμε τέσσερις περιπτώσεις με διαφορετικές γενετικά επιβεβαιωμένες μυοπάθειες που μπορούν να συσχετιστούν με βλεφαρόπτωση.

## Υλικά και μέθοδοι

Παρουσιάζουμε αναδρομικά τέσσερις ασθενείς με διάγνωση πρωτοπαθούς μυϊκής διαταραχής, στους οποίους η αρχική κλινική εκδήλωση ήταν βλεφαρόπτωση. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κλινική εξέταση και ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση, με ηλεκτρονευρογράφημα (ΗΝΓ) και ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ). Διεξήχθη επίσης εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο και έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας. Βιοψία μυός ελήφθη από τους ασθενείς 1, 2 και 4. Μελετήθηκαν τομές κρυστάτη πάχους 6 μm και διεξήχθησαν ιστολογικές, ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες με τεχνικές που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί [2]. Γενετική μελέτη διενεργήθηκε μετά από έγγραφη συναίνεση των ασθενών είτε σε μυϊκό ιστό (ασθενής 1) είτε σε DNA περιφερικού αίματος (ασθενείς 2, 3 και 4).

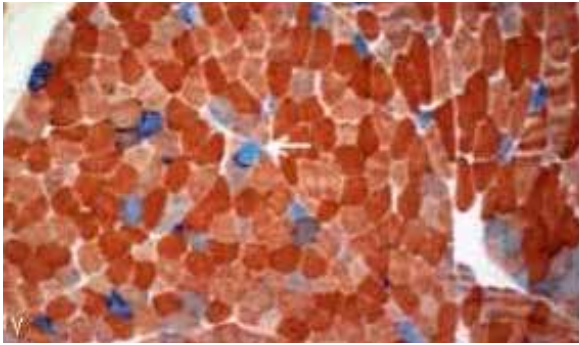
## Ασθενής 1

Πρόκειται για γυναίκα 39 ετών, η οποία από έτους παρουσίαζε αμφοτερόπλευρη ασύμμετρη βλεφαρόπτωση και μόνιμη διπλωπία κατά την αριστερή και άνω βλεμματική θέση, με επιδείνωση κατά την κόπωση. Το οικογενειακό της ιστορικό ήταν ελεύθερο νευρολογικής νόσου. Οι απεικονιστικές εξετάσεις, MRI εγκεφάλου και MRA ενδοκράνιων αγγείων, ήταν φυσιολογικές και ο τίτλος αντισωμάτων έναντι AChR ήταν αρνητικός. Η ασθενής ανέφερε ότι η λήψη αναστολέα χολινεστεράσης, δε βελτίωσε τη συμπτωματολογία της. Η νευρολογική της εξέταση ανέδειξε ασύμμετρη βλεφαρόπτωση σημαντικότερη δεξιά, επιδεινούμενη κατά τη δοκιμασία καμάτου των βλεφάρων (Εικόνα 1α, 1β), καθώς και περιορισμό της οφθαλμοκινητικότητας σε όλες τις βλεμματικές θέσεις. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός εκτός από αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος (38,5 pg/ml, Φ.Τ. <19,8 pg/ml). Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, (ΗΜΓ και δοκιμασία κατά Desmedt), ανέδειξε μόνο χαμηλού ύψους δυναμικά στους εξετασθέντες μύες. Η ασθενής υπεβλήθη σε ανοιχτή βιοψία αριστερού δικεφάλου

**Εικόνα 1α, 1β.** Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε ασύμμετρη βλεφαρόπτωση σημαντικότερη δεξιά, επιδεινούμενη κατά τη δοκιμασία καμάτου των βλεφάρων



**Εικόνα 1γ.** Βιοψία αριστερού δικεφάλου βραχιονίου μύος με ερυθρορακώδεις (ragged-red) και αρνητικές για κυτοχρωμοξειδάση μυϊκές ίνες (x 20)



**Εικόνα 1ε.** Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε ασύμμετρα βλεφαρόπτωση

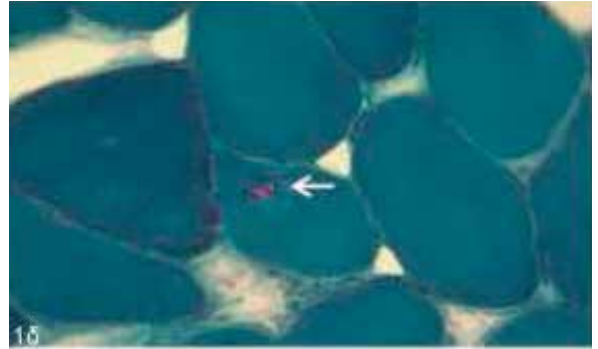


βραχιονίου μύος που ανέδειξε πολλές ερυθρορακώδεις (ragged-red) και αρνητικές για κυτοχρωμοξειδάση μυϊκές ίνες (Εικόνα 1γ). Ο γενετικός έλεγχος στο μυϊκό ιστό ανέδειξε μονήρες μεγάλο έλλειμμα στο mtDNA επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση της μιτοχονδριακής μυοπάθειας.

## Ασθενής 2

Πρόκειται για έναν 52χρονο άνδρα, του οποίου η βιοψία μύος εστάλη στη μονάδα μας για αξιολόγηση. Σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό, ο ασθενής παρουσίαζε μια εξελισσόμενη, χωρίς διακυμάνση, βλεφαρόπτωση το τελευταίο έτος χωρίς να αναφέρει άλλα συμπτώματα. Το οικογενειακό του ιστορικό ήταν ελεύθερο νευρομυϊκών παθήσεων. Η MRI εγκεφάλου ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης (CPK, 1000 U/l, Φ.Τ. <200 U/l). Το ΗΜΓ ανέδειξε μυοπαθητικά διαγράμματα και η βιοψία διενεργήθη για να αποκλειστεί μια υποκείμενη μυϊκή πάθηση. Η βιοψία μύος ανέδειξε μυοπαθητικού τύπου αλληλώσεις με σχισμοειδή κενोटόπια (Εικόνα 1δ) και ο ασθενής παραπεμφθηκε στη μονάδα μας για περαιτέρω αξιολόγηση. Η κλινική εξέταση ανέδειξε ασύμμετρα βλεφαρόπτωση

**Εικόνα 1δ.** Βιοψία μύος ανέδειξε μυοπαθητικού τύπου αλληλώσεις με σχισμοειδή κενोटόπια (x 40)



**Εικόνα 1στ.** Η νευρολογική εξέταση αποκάλυψε αμφοτερόπλευρη βλεφαροπτώση και εξωτροπία δεξιού οφθαλμού



(Εικόνα 1ε) και ήπια κεντρομελική αδυναμία (4/5 κατά MRC) των άνω και κάτω άκρων. Αναψηλαφώντας το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, έγινε φανερό ότι ο ίδιος παρουσίαζε ήπια δυσκαταποσία τα τελευταία 5 χρόνια και ότι η μητέρα του και η μητρική γιαγιά παρουσίαζαν επίσης ήπια δυσκαταποσία σε προχωρημένη ηλικία. Βάσει της συσχέτισης της βλεφαρόπτωσης με ήπια δυσκαταποσία, της παρουσίας σχισμοειδών κενωτοπιών στη βιοψία μύος και το θετικό επικρατητικό οικογενειακό ιστορικό, διεξήχθη έρευνα για επέκταση GCG στο εξόνιο 1 του γονιδίου *PABPN1*. Ο ασθενής έφερε ένα αλληλόμορφο με 11 επαναλήψεις και επιβεβαιώθηκε η διάγνωση της οφθαλμοφαρυγγικής μυϊκής δυστροφίας.

## Ασθενής 3

Ένας 46χρονος άνδρας παρουσίασε από 10ετίας διαταραχή βάδισης. Η νευρολογική εξέταση αποκάλυψε αμφοτερόπλευρη βλεφαροπτώση, εξωτροπία δεξιού οφθαλμού (Εικόνα 1στ) και ήπια αδυναμία της κάμψης της κεφαλής και της ραχιαίας κάμψης του άκρου ποδός, (4/5 κατά MRC). Ο ίδιος ανέφερε ότι η βλεφαρόπτωση προϋπήρχε τουλάχιστον από τη νεαρή ενήλικη ζωή του. Επίσης, κατά την κλινική



εξέταση ήταν εμφανής μετωπιαία αλωπεκία, ατροφία κροταφικών μυών και επικρουστική μυοτονία. Ο ασθενής ανέφερε ότι η αδελφή του και ο πατέρας του παρουσίαζαν παρόμοια διαταραχή βάδισης. Το ΗΜΓ ανέδειξε μυοπαθητικά δυναμικά και μυοτονικές εκφορτίσεις, αφθονότερες στους περιφερικούς μυς. Η επακόλουθη γενετική εξέταση αποκάλυψε μια επέκταση των 150 επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων CTG στην μη κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου *DMPK*, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση μυοτονικής δυστροφίας τύπου 1 (DM1).

#### Ασθενής 4

Πρόκειται για άνδρα 42 ετών, ο οποίος προσήλθε λόγω σταθερής γενικευμένης αδυναμίας από την πρώιμη παιδική ηλικία, με αναφερόμενη δυσκολία στο τρεξιμο, στην ανάβαση κλίμακας και στην έγερση από βαθύ κάθισμα. Το οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο νευρομυϊκής νόσου. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται υποτονία κατά τη γέννηση και καθυστέρηση των κινητικών οροσλήμων, με επίτευξη της βάδισης σε ηλικία 30 μηνών. Στον ασθενή είχε διενεργηθεί βιοψία μυός στην ηλικία των 23 ετών, στην οποία ανεδείχθη ατροφία μυϊκών ινών τύπου 1 και κεντρικοί κείμενοι πυρήνες στο 80% των μυϊκών ινών, ευρήματα συμβατά με τη διάγνωση της κεντροπυρηνικής μυοπάθειας. Κατά την κλινική εξέταση παρουσιάζε αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, βλεφαρόπτωση και περιορισμό της οφθαλμοκινητικότητας. Επίσης είχε μακρύ, στενό πρόσωπο και θολωτή υπέρωα. Όσον αφορά στη μυϊκή ισχύ, παρουσιάζε ήπια κεντρομελική αδυναμία άνω και κάτω άκρων, που αφορούσε στους δελτοειδείς και θωρακικούς μυς στα άνω άκρα (4 κατά MRC) και στον λαγονοψοίτη στα κάτω άκρα (3/5 κατά MRC). Η κλινική εξέταση και τα ευρήματα της βιοψίας μυός ήταν συμβατά με την κεντροπυρηνική συγγενή μυοπάθεια. Οι επακόλουθες γενετικές εξετάσεις για γονίδια που σχετίζονται με κεντροπυρηνικές μυοπάθειες αποκάλυψαν δύο μεταλλάξεις του γονιδίου *RYR1* σε ετεροζυγωτία c.1250T > C (p.Leu417Pro) εντός του εξονίου 13 και c.5815-16G > A εντός του ιντρονίου 1.

#### Συζήτηση

Οι πρωτοπαθείς παθήσεις των μυών είναι σπάνιες αλλά αναγνωρίσιμες αιτίες βλεφαρόπτωσης και σύμφωνα με την εμπειρία μας, οι ασθενείς φτάνουν στη σωστή διάγνωση μετά από πολλά έτη προσπάθειας και περιπλάνησης. Παρ' όλα αυτά, τις περισσότερες φορές, θα μπορούσε να είχε τεθεί εζ' αρχής η υποψία μιας μυϊκής διαταραχής εάν είχαν ληφθεί κατάλληλα υπόψιν τα στοιχεία από το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, τον κλινικό και τον εργαστηριακό έλεγχο.

Η πρώτη περίπτωση αφορά σε μια γυναίκα με βλεφαρόπτωση λόγω μιτοχονδριακής μυοπάθειας οφειλόμενη σε μονήρες μεγάλο έλλειμμα του mtDNA. Η βλεφαρόπτωση, που οφείλεται σε μιτοχονδριακή

δυσλειτουργία, είναι συνήθως αργά εξελισσόμενη και εμφανίζεται στο πλαίσιο της χρόνιας προοδευτικής εξωτερικής οφθαλμοπληγίας (chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO). Μπορεί επίσης να συνυπάρχουν συστηματικά χαρακτηριστικά μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας (CPEO plus) [7]. Όταν συνοδεύεται από μη κυμαινόμενη οφθαλμοπάρεση, η μιτοχονδριακή μυοπάθεια συνήθως συμπεριλαμβάνεται στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης, αλλά πολλές φορές η βλεφαρόπτωση μπορεί να προηγείται κατά μήνες ή έτη της διαταραχής της οφθαλμοκινητικότητας οπότε η διαφορική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, ιδιαίτερα όσον αφορά στη μυασθένεια gravis [8]. Παραδοσιακά, η CPEO διακρίνεται κλινικά από την οφθαλμική μυασθένεια από την απουσία διπλωπίας και την έλλειψη επιδείνωσης κατά την κόπωση. Παρ' όλα αυτά, σε διάφορες σειρές ασθενών με CPEO έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά διπλωπίας, που κυμαίνονται από 28% έως 62,5% [7, 9, 10, 11], ενώ μερικές φορές, όπως στην ασθενή 1, υπάρχει επιδείνωση της βλεφαρόπτωσης με την κόπωση και/ή οι ασθενείς αναφέρουν μια αίσθηση γενικευμένης εξάντλησης [12]. Η διαφοροποίηση της CPEO από την οφθαλμική μυασθένεια περιπλέκεται περαιτέρω από το παθολογικό jitter που συχνά συναντάται στο ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας (SF-EMG) σε αυτούς τους ασθενείς [13]. Στην περίπτωση που έχουν χορηγηθεί αναστολείς χολινεστεράσης, η μη ανταπόκριση, θα πρέπει να εγείρει την κλινική υποψία εναλλακτικής διάγνωσης. Τα επίπεδα του γαλακτικού αίματος αν και είναι ένας μη ευαίσθητος δείκτης, όταν είναι αυξημένα, μπορεί να υποδεικνύουν μια μιτοχονδριακή διαταραχή. Όταν υπάρχει κλινική υποψία μιτοχονδριακής διαταραχής, θα πρέπει να διενεργείται βιοψία μυός προς αναζήτηση των χαρακτηριστικών ερυθρορακωδών και αρνητικών για κυτοχρωμοξειδάση μυϊκών ινών [14]. Θα πρέπει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι στην περίπτωση CPEO, η βιοψία μυός παρουσιάζει μία σχετικά χαμηλή ευαισθησία για την αποκάλυψη μιτοχονδριακών ανωμαλιών [15] και εάν η κλινική υποψία είναι ισχυρή, θα πρέπει να διενεργείται γενετικός έλεγχος στον μυ [16]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η υποκείμενη γενετική αιτία είναι ένα σποραδικό μεγάλο έλλειμμα στο mtDNA που κυμαίνεται σε μέγεθος από 1,1 μέχρι 10 kb, ένα *de novo* γεγονός που συμβαίνει είτε στο ωοκύτταρο ή κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, με χαμηλή πιθανότητα μεταβίβασης [17, 18, 19, 20]. Σε μερικούς ασθενείς με οικογενή CPEO αναδεικνύονται πολλαπλά έλλειμματα του mtDNA λόγω μεταλλάξεων στο γονίδια που εμπλέκονται στην διατήρηση του mtDNA, που κληρονομούνται είτε με αυτοσωματικό επικρατητικό ή υπολειπόμενο χαρακτήρα (Πίνακας 1). Σε αυτές τις περιπτώσεις η CPEO σε αυτές τις διαταραχές μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση ή να αποτελεί μέρος μιας πολυσυστηματικής διαταραχής [21, 22]. Τέλος, η βλεφαρόπτωση μπορεί να συμβεί στο πλαίσιο κλη-

**Πίνακας 1.** Μεταλλάξεις σε πυρηνικά γονίδια που συσχετίζονται με CPEO

Τύπος κληρονομικότητας	
Αυτοσωματικό επικρατές	Αυτοσωματικό υπολειπόμενο
<i>POLG</i> (PEOA1)	<i>TYMP</i>
<i>SLC25A4</i> (PEOA2)	<i>POLG1</i>
<i>Twinkle</i> (PEOA3)	<i>DGUOK</i>
<i>POLG2</i> (PEOA4)	<i>TK2</i>
<i>RRM2B</i> (PEOA5)	<i>MGME1</i>
<i>DNA2</i> (PEOA6)	<i>RNASEH</i>
<i>OPA1</i>	<i>c20orf72</i>

ρονομικών μεταλλάξεων του mtDNA μητρικής προέλευσης, που τυπικά επηρεάζουν τα μιτοχονδριακά γονίδια tRNA [8].

Η δεύτερη περίπτωση αφορά σε έναν άντρα που πάσχει από οφθαλμοφαρυγγική μυϊκή δυστροφία (OPMD), μια διαταραχή που κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο και χαρακτηρίζεται από αργή προοδευτική βλεφαρόπτωση, δυσφαγία και μυϊκή αδυναμία. Η βλεφαρόπτωση στην OPMD είναι αμφοτερόπλευρη, αλλά μπορεί να είναι ασύμμετρη τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου, έχει μέση ηλικία εκδήλωσης τα 48 έτη και συνήθως προηγείται της εμφάνισης της δυσφαγίας [23, 24]. Η υποκείμενη γενετική διαταραχή στην OPMD είναι μια επέκταση της GCG ακολουθίας στο γονίδιο *PABPN1* [25] προκαλώντας επιμήκυνση της αμινοτελικής πολύ-αλανινικής περιοχής [26]. Η βλεφαρόπτωση που σχετίζεται με δυσφαγία και η μεταβίβαση κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο είναι ενδεικτικά της ασθένειας. Μερικές φορές όμως, η δυσκολία αναγνώρισης του τρόπου κληρονομικότητας και η απουσία δυσφαγίας οδηγεί στην καθυστέρηση της διάγνωσης, και όπως στην περίπτωση που περιγράφουμε, διενεργείται βιοψία μυός η οποία ανέδειξε δυστροφικές αλλοιώσεις με παρουσία σχισμοειδών κενοτοπιών [27]. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορούν να αποκαλύψουν την παρουσία των χαρακτηριστικών για την ασθένεια, ενδο-πυρηνικών σωληναριωδών ινιδίων με 8.5nm εξωτερικής και 3 nm εσωτερικής διάμετρου [28]. Αν και κλασικά θεωρείται όψιμης έναρξης διαταραχή, μια πρόσφατη γαλλική μελέτη που περιέγραψε 354 ανεξάρτητες περιπτώσεις ασθενών με ετεροζυγώτες, σύμπλοκους ετεροζυγώτες και ομοζυγώτες για τις επαναλήψεις GCN, που είχαν διαφορετική ηλικία έναρξης και βαρύτητας νόσου σχετιζόμενες με τον αριθμό των επαναλήψεων. Σε αυτή την μελέτη, οι ομόζυγοι για 13 GCN επαναλήψεις ασθενείς είχαν μέση ηλικία έναρξης της νόσου τα 37 έτη, ενώ οι ετερόζυγοι ασθενείς με ένα αλληλότιπο 11 GCN επαναλήψεων, παρουσίαζαν μια ήπια, καθυστερημένης έναρξης νόσο. Οι ασθενείς της τελευταίας κατηγορίας αποτελούσαν ένα μικρό ποσοστό του συνόλου [29]

και οι συγγραφείς εξήγαν το συμπέρασμα ότι πιθανώς υποδιαγιγνώσκεται. Είναι πιθανό η OPMD να έχει άτυπες, είτε πολύ ήπιες, είτε πολύ πρώιμης έναρξης μορφές που θα μπορούσαν εύκολα να διαγνωσθούν λανθασμένα. Σύμφωνα με τα ανωτέρω θα πρέπει να τίθεται η υποψία της νόσου σε κάθε περίπτωση οικογενούς βλεφαρόπτωσης, ειδικά αν υπάρχει ιστορικό δυσφαγίας ή αν υπάρχουν χαρακτηριστικά ευρήματα στη βιοψία μυός, ακόμη και σε νεότερους ασθενείς. Η βλεφαρόπτωση, που σχετίζεται με δυσφαγία και άπω αδυναμία των μυών συνιστούν κλινικά χαρακτηριστικά μιας σπάνιας, μη χαρακτηρισμένης σε μοριακό γενετικό επίπεδο, κλινικής κατάστασης που ονομάζεται οφθαλμοφαρυγγική περιφερική μυϊκή δυστροφία, που κληρονομείται τόσο με τον αυτοσωματικό επικρατητικό όσο και με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα και στην οποία στη βιοψία μυός αναδεικνύονται σχισμοειδή και αυτοφαγικά κενοτόπια [30].

Ο τρίτος ασθενής πάσχει από μυοτονική δυστροφία τύπου 1, την πιο συχνή κληρονομική νευρομυϊκή διαταραχή στους ενήλικες η οποία οφείλεται σε αυξημένο αριθμού επαναλήψεων της τριπλετας CTG, άνω των 50, στο γονίδιο *DMPK*. Το φάσμα της ασθένειας περιλαμβάνει σοβαρές συγγενείς βρεφικές μορφές, μορφές με έναρξη κατά την παιδική ηλικία, την κλασική ενήλικη μορφή και μορφές όψιμης έναρξης, ανάλογα με το μέγεθος της επέκτασης [31]. Οι συγγενείς μορφές εκδηλώνονται με υποτονία κατά τη γέννηση και σχετίζονται με δυσκολία σίτισης ή / και αναπνευστική ανεπάρκεια και υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, περίπου 20%. Η DM1 με έναρξη κατά την παιδική ηλικία εκδηλώνεται πριν από την ηλικία των 10 ετών, συνήθως με ελάχιστη μυϊκή αδυναμία, αλλά με σοβαρές μαθησιακές δυσκολίες και νυκτικές διαταραχές. Η κλασική μορφή της νόσου εμφανίζεται συνήθως κατά την 2<sup>η</sup> ή 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής με περιφερική αδυναμία, χαρακτηριστικό προσωπίο, συμπεριλαμβανομένης βλεφαρόπτωσης, ατροφίας μαστήρων και κροταφικών μυών και συστηματικές εκδηλώσεις, όπως πρόωρος καταρράκτης, καρδιακές, αναπνευστικές, ενδοκρινολογικές, γαστρεντερικές και

νευροψυχιατρικές διαταραχές [31, 32]. Η DM1 σε μία αναδρομική μελέτη ήταν η πιο συχνή αιτία μυογενούς βλεφαρόπτωσης μετά τις μιτοχονδριακές μυοπάθειες [33]. Η βλεφαρόπτωση στην DM1 μπορεί να συσχετιστεί περιστασιακά με συμπτώματα που ομοιάζουν με μιτοχονδριακή CPEO: όπως η περιορισμένη οφθαλμοκινητικότητα και αδυναμία των σφιγκτήρων των βλεφάρων, που όμως είναι σημαντικότερη στη DM1 [34]. Η παρουσία συστηματικών και κλινικών εκδηλώσεων που εγείρουν την υπόνοια της DM1 θα πρέπει να οδηγούν τον κλινικό ιατρό στη διενέργεια μοριακού γενετικού ελέγχου για την ασθένεια. Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική όχι μόνο για τη σωστή γενετική συμβουλευτική αλλά και για την πρόληψη σοβαρών καρδιακών και αναπνευστικών επιπλοκών [31].

Ο τελευταίος ασθενής πάσχει από συγγενή μυοπάθεια λόγω υπολειπόμενης μεταλλάξης του γονιδίου *RYR1*. Οι συγγενείς μυοπάθειες είναι μια ετερογενής ομάδα μυϊκών παθήσεων, με πρώιμης έναρξης μυϊκή αδυναμία και χαρακτηριστικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στη βιοψία μυός. Οι κύριες παθολογικές οντότητες αυτής της κατηγορίας είναι η μυοπάθεια με ραβδία νημαλίνης, η κεντροπυρηνική μυοπάθεια, η μυοπάθεια με περιοχές που στερούνται οξειδωτικής δραστηριότητας (συμπεριλαμβανομένης της central core και της multi-minicore) και της συγγενούς δυσαναλογίας μυϊκών ιών [35, 36]. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν υποτονία από τη γέννησή ή κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, καθυστέρηση επίτευξης των κινητικών ορόσημων και μυϊκή αδυναμία. Η αδυναμία του προσώπου που σχετίζεται με βλεφαρόπτωση και μερικές φορές οφθαλμοπληγία είναι συχνά κλινικά χαρακτηριστικά των συγγενών μυοπαθειών, κυρίως της κεντροπυρηνικής και της multi-minicore μυοπαθειας [35, 37]. Σε διάφορους υποτύπους των συγγενών μυοπαθειών, συνήθως σε αυτούς που σχετίζονται με μεταλλάξεις στα *MTM1*, *BIN1*, *DNM2*, *TPM2*, *TPM3* και *RYR 1* γονίδια, η κλινική εικόνα μπορεί να περιπλέκεται από την παρουσία μυασθενικών χαρακτηριστικών όπως παθολογικός ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος της νευρομυϊκής σύναψης και θετική ανταπόκριση των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της βλεφαρόπτωσης στους αναστολείς χολινεστεράσης [38, 39]. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάκριση από συγγενή μυασθενικά σύνδρομα ή από την παιδική και από τη νεανική μυασθένεια gravis μπορεί να είναι δύσκολη. Γενικά, η παρουσία υποτονίας από τη γέννηση, η γενικευμένη αδυναμία και η αδυναμία των μυών του προσώπου θα μπορούσε να εγείρει την υποψία στον παιδίατρο να συμπεριλάβει το ενδεχόμενο μια συγγενούς μυοπαθειας στη διαφορική διάγνωση. Το φαινοτυπικό εύρος των συγγενών μυοπαθειών είναι πολύ ευρύ και έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις ασθενών με πολύ ήπια κλινική εικόνα ακόμη και με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή [35, 40]. Οι *RYR1* σχετιζόμενες διαταραχές μπορεί να εκδηλωθούν με πολύ ήπια συμπτώματα που άρ-

χονται κατά την παιδική ηλικία και δεν αναγνωρίζονται μέχρι την ενήλικη ζωή, με αποτέλεσμα να μεσολαβούν μεγάλα διαστήματα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της τελικής διάγνωσης. Οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών μπορούν να κυμαίνονται από μυϊκή αδυναμία μέχρι ασυμπτωματική αύξηση της CPK ή επαγόμενη από άσκηση ραβδομυόλυση. Η βλεφαρόπτωση μπορεί να είναι ένα μέρος του κλινικού φάσματος της νόσου, να σχετίζεται, ή όχι, με περιορισμένη οφθαλμοκινητικότητα ή να είναι το κυρίαρχο και μόνο κλινικό χαρακτηριστικό. Ειδικά σε *RYR1* σχετιζόμενη ραβδομυόλυση, ήπια βλεφαρόπτωση μπορεί να είναι το μόνο μυοπαθητικό σημάδι κατά την εξέταση [40, 41, 42]. Βλεφαρόπτωση με ήπια μυϊκή αδυναμία έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις κεντροπυρηνικής μυοπαθειας με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή που οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων *BIN1* και *DNM2* που μεταβιβάζονται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο, με το τελευταίο να συνδέεται με οφθαλμοπάρεση [43, 44, 45] καθώς και σε γυναίκες φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου *MTM1* [46, 47]. Οι συγγενείς μυοπάθειες με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των μυϊκών αιτιών βλεφαρόπτωσης, ειδικά αν υπάρχει ιστορικό σταθερής από πολλών ετών μυϊκής αδυναμίας.

Τέλος, θα πρέπει εκτός των μυοπαθειών που αναφέρθηκαν ανωτέρω, η βλεφαρόπτωση σπάνια έχει αναφερθεί και σε άλλες σπάνιες κληρονομικές ή επίκτητες μυοπάθειες όπως στην όψιμης έναρξης γλυκογονίαση τύπου II, στη μυοπάθεια που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου *MYH2* [49], τη νόσο Mc Ardle [50], την οφθαλμική μυοσίτιδα [51, 52] και την οφθαλμική αμυλοείδωση [53].

Συμπερασματικά, τα μυϊκά αίτια βλεφαρόπτωσης, αν και σπάνια, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική της διάγνωση. Έλλειψη σαφούς επιδείνωσης των συμπτωμάτων κατά την κόπωση και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με αναστολείς χολινεστεράσης, η συνύπαρξη κεντρομελικής ή/και περιφερικής μυϊκής αδυναμίας, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η συνύπαρξη μιας πολυσυστηματικής διαταραχής θα πρέπει να εγείρουν την υποψία μίας υποκείμενης μυϊκής διαταραχής. Σε αυτές τις περιπτώσεις περαιτέρω αξιολόγηση με γενετικό έλεγχο, αν υπάρχει υποψία OPMD ή DM1, ή με βιοψία μυός είναι επιβεβλημένη προκειμένου να τεθεί η ακριβής διάγνωση, να προσφερθεί η κατάλληλη θεραπεία ή να αποφευχθούν ακατάλληλες και φυσικά να ελεγχθούν οι ασθενείς για πιθανές επιπλοκές της υποκείμενης νόσου και να παρασχεθεί η κατάλληλη γενετική συμβουλευτική.

## References

- Collin JRO. Ptosis. Manual of Systematic Eyelid Surgery. Oxford, England: Butterworth-Heinemann; 1999. 41-72.

2. Cartwright MJ, Kurumety UR, Nelson CC, Fruech BR, Musche DC. Measurements of upper eyelid and eyebrow dimensions in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol* 1994;117(2):231-234.
3. Yadegari S. Approach to a patient with blepharoptosis. *Neurol Sci* 2016; 37(10):1589-1596.
4. Ahmad K, Wright M, Lueck CJ. Ptosis. *Pract Neurol* 2011 Dec;11(6):332-340.
5. Smith SV, Lee AG. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Neurol Clin* 2017;35: 115-123.
6. Papadimas GK, Kekou K, Papadopoulos C, Kararizou E, Kanavakis E, Manta P. Phenotypic variability and molecular genetics in proximal myotonic myopathy. *Muscle Nerve* 2015;51(5): 686-691.
7. Pfeffer G, Sirrs S, Wade NK, Mezei MM. Multi-system disorder in late-onset chronic progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci* 2011;38(1):119-123.
8. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55(4):299-334.
9. Wabbels B, Ali N, Kunz WS, Roggenkamper P, Kornblum C. Chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome: interdisciplinary diagnosis and therapy. *Ophthalmologie* 2008;105(6): 550-556.
10. Richardson C, Smith T, Schaefer A, Turnbull D, Griffiths P. Ocular motility findings in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye (Lond)* 2005;19(Adams, #25):258-263.
11. Yu Wai Man CY, Smith T, Chinnery PF, Turnbull DM, Griffiths PG. Assessment of visual function in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye (Lond)* 2006;20(5): 564-568.
12. Behbehani R, Sharfuddin K, Anim JT. Mitochondrial ophthalmoplegia with fatigable weakness and elevated acetylcholine receptor antibody. *J Neuroophthalmol* 2007;27(1):41-44.
13. Krendel DA, Sanders DB, Massey JM. Single fiber electromyography in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1987;10(4): 299-302.
14. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002;59(9):1406-1411.
15. Sundaram C, Meena AK, Uppin MS, Govindaraj P, Vanniarajan A, Thangaraj K, et al. Contribution of muscle biopsy and genetics to the diagnosis of chronic progressive external ophthalmoplegia of mitochondrial origin. *J Clin Neurosci* 2011;18(4):535-538.
16. Schaefer AM, Blakely EL, Griffiths PG, Turnbull DM, Taylor RW. Ophthalmoplegia due to mitochondrial DNA disease: the need for genetic diagnosis. *Muscle Nerve* 2005;32(1):104-107.
17. DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial DNA Deletion Syndromes. Editors in: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *SourceGeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2003 Dec 17 [updated 2011 May 3].
18. McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16 (6):53.
19. Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 2004;364: 592-596.
20. Pitceathly RD, Rahman S, Hanna MG. Single deletions in mitochondrial DNA--molecular mechanisms and disease phenotypes in clinical practice. *Neuromuscul Disord* 2012;22(7): 577-586.
21. Van Goethem G, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Progressive external ophthalmoplegia characterized by multiple deletions of mitochondrial DNA: unraveling the pathogenesis of human mitochondrial DNA instability and the initiation of a genetic classification. *Neuromolecular Med* 2003;3(Adams, #25):129-146.
22. Ahmed N, Ronchi D, Comi GP. Genes and pathways involved in adult onset disorders featuring muscle mitochondrial DNA instability. *Int J Mol Sci* 2015;16(8):18054-18077.
23. Bouchard JP, Brais B, Brunet D, Gould PV, Rouleau GA. Recent studies on oculopharyngeal muscular dystrophy in Quebec. *Neuromuscul Disord* 1997;7: S22-S29.
24. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101:181-189.
25. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chrétien N, Tomé FM et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998;18(2):164-167.
26. Brais B Oculopharyngeal muscular dystrophy: a late-onset polyalanine disease. *Cytogenet Genome Res* 2003;100(1-4):252-260.
27. Tomé FM, Chateau D, Helbling-Leclerc A, Fardeau M. Morphological changes in muscle fibers in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1997;7: S63-S69.
28. Tomé FM, Fardeau M. Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neuropathol (Benjamin, #163)* 1980;49: 85-87.
29. Richard P, Trollet C, Stojkovic T, de Becdelievre A, Perie S, Pouget J, Eymard B; Neurologists of French Neuromuscular Reference Centers COR-NEMUS and FILNEMUS. Correlation between PABPN1 genotype and disease severity in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurology* 2017;88(4): 359-365.
30. Durmus H, Laval SH, Deymeer F, Parman Y, Kiyanc E, Gokyigiti M et al. Oculopharyngodistal my-

- opathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients. *Neurology* 2011;76(Adams, #25):227-235.
31. Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin* 2014;32(Adams, #25): 705-719.
  32. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(4): 594-606.
  33. Wong VA, Beckingsale PS, Oley CA, Sullivan TJ. Management of myogenic ptosis. *Ophthalmology* 2002;109(5):1023-1031.
  34. Allen RC. Genetic diseases affecting the eyelids: what should a clinician know? *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(5): 463-477.
  35. Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. *Handb Clin Neurol* 2013; 113:1321-1336.
  36. Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. Congenital myopathies: an update. *Curr Neurosci Rep* 2012;12(2): 165-174.
  37. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ et al. International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24(2): 97-116.
  38. Robb SA, Sewry CA, Dowling JJ, Feng L, Culluo T, Lillis S et al. Impaired neuromuscular transmission and response to acetylcholinesterase inhibitors in centronuclear myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):379-386.
  39. Rodriguez Cruz PM, Sewry C, Beeson D, Jayawant S, Squier W, McWilliam R, et al. Congenital myopathies with secondary neuromuscular transmission defects; a case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014; 24(12):1103-1310.
  40. Jungbluth H, Voermans NC. Congenital myopathies: not only a paediatric topic. *Curr Opin Neurol* 2016;29(5):642-650.
  41. Snoeck M, van Engelen BG, Küsters B, Lammens M, Meijer R, Molenaar JP et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol* 2015;22(7):1094-1112.
  42. Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, Stewart K, Kamsteeg EJ, Drost G et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord* 2013;23(7): 540-548.
  43. Böhm J, Biancalana V, Malfatti E, Dondaine N, Koch C, Vasli N et al. Adult-onset autosomal dominant centronuclear myopathy due to BIN1 mutations. *Brain* 2014; 137(12):3160-3170.
  44. Garibaldi M, Böhm J, Fattori F, Koch C, Surace C, Ottaviani P et al. Novel dominant mutation in BIN1 gene causing mild centronuclear myopathy revealed by myalgia and CK elevation *J Neuromuscul Dis* 2016;3(1): 111-114.
  45. Echaniz-Laguna A, Biancalana V, Böhm J, Tranchant C, Mandel JL, Laporte J. Adult centronuclear myopathies: A hospital-based study. *Rev Neurol (Liantinioti, #167)* 2013;169(8-9): 625-631.
  46. Savarese M, Musumeci O, Giugliano T, Rubegni A, Fiorillo C, Fattori F et al. Novel findings associated with MTM1 suggest a higher number of female symptomatic carriers. *Neuromuscul Disord* 2016;26(4-5): 292-299.
  47. Biancalana V, Scheidecker S, Miguet M, Laquerrière A, Romero NB, Stojkovic T et al. Affected female carriers of MTM1 mutations display a wide spectrum of clinical and pathological involvement: delineating diagnostic clues. *Acta Neuropathol* 2017 Jul 6 [Epub ahead of print].
  48. Groen WB, Leen WG, Vos AM, Cruysberg JR, van Doorn PA, van Engelen BG. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology* 2006;67(12): 2261-2262.
  49. Tajsharghi H, Hilton-Jones D, Raheem O, Saukkonen AM, Oldorfs A, Udd B. Human disease caused by loss of fast IIa myosin heavy chain due to recessive MYH2 mutations. *Brain* 2010;133(5):1451-1459.
  50. Chéraud C, Froissart R, Lannes B, Echaniz-Laguna A. A novel variant in the PYGM gene causing late-onset limb-girdle myopathy, ptosis, and camptocormia. *Muscle Nerve* 2017 Jan 24.
  51. Damato V, Alboini PE, Mastrociosa A, Dickmann A, Colosimo C, Evoli A. When myasthenia gravis is not all. *J Neurol* 2014;261(4): 835-836.
  52. Wheatcroft S, Elston J. Unilateral ptosis due to isolated involvement of the levator muscle in acute orbital myositis. *Br J Ophthalmol* 1999;83: 631-632.
  53. Dinakaran S, Singh AD, Rennie IG. Orbital amyloidosis presenting as ptosis. *Eye (Lond)* 2005;19:110-112.

# ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΠΟΛΥ-ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (CIDP) ΣΕ ΑΓΟΡΙ 3 ΕΤΩΝ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Μούσκου Στέλλα<sup>1</sup>, Γεωργάλα Μαρία<sup>2</sup>, Βάρτζελης Γιώργος<sup>3</sup>, Κορώνα Αναστασία<sup>1</sup>, Αμουντζά Γεωργία<sup>3</sup>, Γαρούφη Αναστασία<sup>3</sup>, Μαστρογιάννη Σωτηρία<sup>1</sup>, Βούδρης Κωνσταντίνος<sup>1</sup>, Κατσαρού-Πεκτασίδη Ευσταθία<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδων Αθηνών, «Π. & Αγλαΐα Κυριακού»

<sup>2</sup> Νευρολόγος, Κλινικός Νευροφυσιολόγος

<sup>3</sup> Β' Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Παιδων Αθηνών, «Π. & Αγλαΐα Κυριακού»

## Περίληψη

Η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP) στα παιδιά, αποτελεί σπάνιο νόσημα του περιφερικού νευρικού συστήματος, που οδηγεί σε απομυελίνωση και αξονική βλάβη. Η CIDP συχνά εκλαμβάνεται αρχικά ως σύνδρομο Guillain-Barre, του οποίου θεωρείται χρόνια εξέλιξη. Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς 3 ετών καθώς και οι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί προβληματισμοί.

**Λέξεις ευρετηρίου:** χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, παιδιά, ηλεκτρονευρογράφημα

## CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY (CIDP) IN A 3-YEAR-OLD BOY. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Mouskou Stella<sup>1</sup>, Georgala Maria<sup>2</sup>, Vartzelis Georgios<sup>3</sup>, Korona Anastasia<sup>1</sup>, Amountza Georgia<sup>3</sup>, Garoufi Anastasia<sup>3</sup>, Mastrogianni Sotiria<sup>1</sup>, Voudris Konstantinos<sup>1</sup>, Katsarou-Pectasides Efsthia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurology Department, Children's Hospital "P. & Aglaia Kyriakou", Athens

<sup>2</sup> Neurologist, Clinician Neuropsychologist

<sup>3</sup> 2<sup>nd</sup> Department of Pediatrics, Children's Hospital "P. & Aglaia Kyriakou", National and Kapodistrian University of Athens, Athens

## Abstract

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in children is a rare disease of the peripheral nervous system, leading to demyelination and axial damage. CIDP is often initially thought of as Guillain-Barre syndrome. The case of a 3-year-old patient as well as the diagnostic and therapeutic concerns are described.

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), children, electroneurography

## Εισαγωγή

Η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP) στα παιδιά, αποτελεί σπάνιο νόσημα του περιφερικού νευρικού συστήματος, που οδηγεί σε απομυελίνωση και αξονική βλάβη. Συχνά εκλαμβάνεται αρχικά ως σύνδρομο Guillain-Barre, του οποίου θεωρείται χρόνια εξέλιξη. Η CIDP αποτελεί μια χρόνια μονοφασική, προοδευτική ή υποτροπιάζουσα συμμετρική-αισθητικοκινητική διαταραχή, η οποία φτάνει στην κορύφωση της μετά από 8 εβδομάδες,

σε αντίθεση με το σ. Guillain-Barre το οποίο αποτελεί οξεία και αυτοπεριοριζόμενη νόσο. Παρατηρείται κυρίως στους ενήλικες (1-1.9 ανά 100.000 περιπτώσεις) ενώ στους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 20 ετών, η συχνότητα εμφάνισης είναι σαφώς μικρότερη (0,48/100.000)<sup>1-3</sup>. Μεγαλύτερη υποκατηγοριοποίηση αναδεικνύει ποσοστό εμφάνισης μόλις 0.23 και 0.48/100.000 στην ηλικιακή ομάδα 0-9 ετών, στην οποία ανήκει και ο ασθενής μας, και 10-19 ετών, αντίστοιχα. Όπως αναμένεται, η συχνότητα εμφάνισης

του συνδρόμου Guillain-Barre (GBS) με το οποίο και πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί, είναι πολύ μεγαλύτερη (0.5-1.5/100.000 στις ηλικίες <18 ετών)<sup>4</sup>.

Παρουσιάζεται η περίπτωση αγοριού με καλή έκβαση, στο οποίο η διάγνωση έγινε στην ηλικία των 3 ετών, λόγω της σπανιότητας της νόσου στην παιδική ηλικία.

### Περιγραφή περίπτωσης

Αγόρι 3 ετών με καλή ψυχοκινητική ανάπτυξη και ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό, παρουσίασε από 20μέρου διαταραχές βάδισης και μυϊκή αδυναμία προοδευτικά επιδεινούμενες. Στην αντικειμενική εξέταση παρατηρήθηκε βάδιση σε ευρεία βάση, αδυναμία ανόδου σκάλας, θετικό σημείο Gower, κεντρομελική αδυναμία και απουσία τενόντιων αντανάκλαστικών των κάτω άκρων. Λόγω της ηλικίας του ασθενούς η εκτίμηση διαταραχών αισθητικότητας ήταν δυσχερής. Στο ιστορικό αναφέρεται εμπύρετος ιογενής λοίμωξη προ 6 εβδομάδων.

Από το γενόμενο έλεγχο στο ηλεκτρονευρομυογράφημα τα ευρήματα ήταν συμβατά με αισθητικοκινητική απομυελινωτικού τύπου πολυνευροπάθεια με block αγωγιμότητας στα άνω και κάτω άκρα. Στο ENY διαπιστώθηκε λευκωματοκυτταρικός διχασμός (Κύτταρα: 0, λευκώμα: 90mg/dl, γλυκόζη: 56mg/dl) και στην MRI εγκεφάλου-σπονδυλικής στήλης παρατηρήθηκε πάχυνση των ιππουριδικών ριζών με σκιαγραφική ενίσχυση. Ο ανοσολογικός έλεγχος και τα αντισώματα στον ορό έναντι EBV, CMV, VZV, HSV, ParvoB19, adenovirus, influenza A και B και parainfluenza ήταν αρνητικά καθώς και ο αντίστοιχος έλεγχος στο ENY. Αρνητικός επίσης ήταν και ο έλεγχος για τα αντισώματα GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1a στο ENY. Στον ασθενή χορηγήθηκε γ-σφαιρίνη (2g/kg) σε 2 μέρες και εξήλθε μερικώς βελτιωμένος (δυνατότητα ανόδου μέχρι 2 σκαλοπάτια χωρίς στήριξη). Λόγω επιδείνωσης της κλινικής του εικόνας, με κυριότερο σύμπτωμα τη δυσχέρεια έγερσης από την καθιστή θέση και στην άνοδο σκάλας, 4 και 8 εβδομάδες μετά την έξοδό του χορηγήθηκε εκ νέου γ-σφαιρίνη και τέθηκε σε αγωγή με πρεδνιζολόνη (2mg/kg/D) και vit D. Πέντε μήνες από την έναρξη της νόσου ο ασθενής παρουσίαζε σταθερή βελτίωση της μυϊκής ισχύς και το ηλεκτρονευρομυογράφημα ανέδειξε επιδείνωση στα αισθητικά δυναμικά ενεργείας των άνω άκρων αλληλά βελτίωση ως προς τη μη ύπαρξη πλέον ενεργού απονεύρωσης. Λόγω μη ιδιαίτερης βελτίωσης της κλινικής εικόνας, με εύκολη κόπωση και ανεξάρτητη βάδιση μόνο για μικρή απόσταση, αποφασίστηκε στους 5, 8 και 12 μήνες, η χορήγηση επιπλέον δόσεων γ-σφαιρίνης με παράλληλη μείωση της πρεδνιζολόνης, που οδήγησε σε σταθερή βελτίωση της κλινικής εικόνας. 17 μήνες από την έναρξη της νόσου, ο ασθενής παρουσίαζε πλήρη κινητική αποκατάσταση (μυϊκή ισχύς 5/5, απουσία σ.Gower, ανεβαίνει σκάλες με εναλλαγή

βηματισμού, επιγονατιδικά αντανάκλαστικά εκλύονται ασθενώς). Το ηλεκτρονευρομυογράφημα που διενεργήθηκε πριν από την 5<sup>η</sup> έγχυση της γ σφαιρίνης, ενώ θεραπευτικά συνέχιζε με παρήμερο σχήμα μικρής δόσης πρεδνιζολόνης, παρουσίαζε βελτίωση σε σχεδόν όλες τις νευρικές παραμέτρους αγωγής. Η πρεδνιζολόνη διεκόπη στους 24 μήνες αγωγής. Στην παρούσα φάση, 36 μήνες εκτός αγωγής, ο ασθενής είναι σε άριστη γενική κατάσταση, αθλείται συστηματικά και ολοκληρώνει το εμβολιαστικό πρόγραμμα. Αν και παρουσίασε εμπύρετο κατά τη διάρκεια κυρίως ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού, δεν παρατηρήθηκε υποτροπή τη νόσου.

### Συζήτηση

Η εκδήλωση της CIDP φαίνεται να οφείλεται σε ανοσολογικού τύπου αντίδραση κατά του περιφερικού νευρικού συστήματος, με τη συμμετοχή τόσο των T-όσο και των B-κυττάρων, όπως αυτό υποδηλώνεται από την απάντηση στην ανοσοθεραπεία, τα ευρήματα υπέρ φλεγμονής στη βιοψία και την ανεύρεση αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων της μυελίνης. Όπως και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, γενετικοί αλληλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες, με κυριότερες τις λοιμώξεις, φαίνεται να αλληλοεπιδρούν στην εκδήλωση της νόσου. Η παθογένεση της CIDP περιλαμβάνει φλεγμονώδη διήθηση και τμηματική απομυελίνωση, η οποία ακολουθείται στη συνέχεια από επαναμυελίνωση, με αποτέλεσμα να προκύπτουν ελαττωματικά τμήματα που αποτελούνται από στοιβάδες, όπου η μυελίνη έχει μικρότερο πάχος (onion bulbs). Με τη διαδικασία της τμηματικής και πολυεστιακής απομυελίνωσης-επαναμυελίνωσης, ίσως εξηγείται η ιδιαίτερη πορεία της νόσου, η οποία μπορεί με την πάροδο του χρόνου να οδηγήσει σε απώλεια νευραξόνων. Η CIDP φαίνεται να είναι κυρίως T-cell mediated καθώς στην παιδική ηλικία δεν έχουν ανευρεθεί ειδικά αντισώματα. Στους ενήλικες ασθενείς ανευρίσκεται πιθανό αυτοαντίσωμα, έναντι της P0 πρωτεΐνη της μυελίνης, σε ποσοστό έως και 20%. Στα παιδιά, δεν υπάρχουν αναφορές για ανεύρεση anti-GM1, anti-MAG ή άλλων αντισωμάτων και για το λόγο αυτό δεν αποτελούν μέρος του ελέγχου ρουτίνας στους παιδιατρικούς ασθενείς<sup>5-7</sup>. Μελετώντας την πορεία του σ. Guillain-Barre και της CIDP, των δύο καταστάσεων που μπορεί να αποτελούν μέρος της ίδιας κατάστασης, φαίνεται η CIDP να είναι το αποτέλεσμα παράτασης της επιβίωσης των ενεργοποιημένων T-κυττάρων, τα οποία λόγω ελαττωματικής λειτουργίας της οδού Fas δεν οδηγούνται σε απόπτωση. Αντίθετα στο σ. Guillain-Barre, λόγω διατήρησης του μηχανισμού απόπτωσης, η νόσος παρουσιάζει αυτοπεριοριζόμενη πορεία. Με βάση αυτό το μηχανισμό, τα στεροειδή φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στη CIDP και όχι στο σ. Guillain-Barre, καθώς είναι γνωστή η δράση των στεροειδών στην αποκατάσταση της απόπτωσης των T-κυττάρων<sup>8</sup>.

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν συμμετρική (σπανιότερα ασύμμετρα και κυρίως στα αρχικά στάδια της νόσου) προοδευτική μυϊκή αδυναμία, κυρίως των κάτω άκρων, η οποία εκδηλώνεται συνήθως με διαταραχές βάδισης και συχνές πτώσεις ενώ ως πρώτο σύμπτωμα μπορεί να αναφερθεί δυσκολία στην άνοδο σκάλας, όπως και στον ασθενή που περιγράφουμε. Μυϊκή αδυναμία των άνω άκρων μπορεί επίσης να παρουσιαστεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ενώ σπανιότερα αναφέρεται ότι μπορεί να αποτελεί και το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου. Τα εν τω βάθει τενόντια αντανάκλαστικά εκλύονται ασθενώς ή απουσιάζουν. Στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών τα κινητικά συμπτώματα επικρατούν σαφώς καθώς οι διαταραχές αισθητικότητας δεν μπορούν να εκτιμηθούν με αξιοπιστία στις μικρές ηλικίες<sup>9-14</sup>. Όταν όμως υπάρχουν, περιλαμβάνουν παραισθησίες, δυσαισθησίες και αιμωδίες<sup>13-15</sup>. Η συμμετοχή των κρανιακών νεύρων δεν είναι συχνή στη CIDP (5%)<sup>16</sup>, με τη διπλωπία να αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα<sup>1, 9, 10, 13, 17</sup>. Άλλα οφθαλμοκινητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν βλεφαρόπτωση, μερική πάρεση απαγωγού ν., ανισοκορία<sup>18-19</sup>. Προσβολή του προμήκη μπορεί να οδηγήσει σε δυσκαταποσία, δυσαρθρία και δεσμιδώσεις γλώσσας<sup>18</sup>. Έχει επίσης αναφερθεί αδυναμία των μυών του προσώπου<sup>18-20</sup> ενώ έχει περιγραφεί μόνο ένας ασθενής με νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα<sup>21</sup>.

Στη CIDP τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα δεν είναι τόσο συχνά όσο στο σ. Guillain Barre. Ο Ryan et al περιγράφουν 3 παιδιά (από συνόλου 16) με ήπια συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα, ενώ μόνο σε μία και μοναδική περίπτωση ασθενής 11 ετών, λόγω ετερόπλευρης πάρεσης του φρενικού νεύρου, οδηγήθηκε σε αναπνευστική ανεπάρκεια<sup>12, 22</sup>.

Η διαφορική διάγνωση της CIDP από το GBS δεν είναι πάντα εύκολη, καθώς η αρχική εκδήλωση των δύο αυτών καταστάσεων είναι πολλή φορές ίδια. Όπως αναφέρεται και στη μεγαλύτερη ίσως μελέτη κοορτής σε παιδιά με CIDP, η πορεία της νόσου στα παιδιά είναι κυρίως υποτροπιάζουσα ή πολυφασική (61%) και λιγότερο μονοφασική (39%). Παρουσιάζουν επίσης μια πιο παρατεταμένη-χρόνια έναρξη των συμπτωμάτων (> 8 εβδ.) όπως αυτό παρατηρήθηκε στο 60 % των ασθενών<sup>23</sup> αλλά και στο δικό μας ασθενή. Παράγοντες που κατευθύνουν πιο πολύ στη διάγνωση της CIDP περιλαμβάνουν: μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την πλήρη εξέλιξη της νόσου (nadir), μειωμένες πιθανότητες αναπνευστικής ανεπάρκειας και ανάγκης μηχανικής υποστήριξης, συχνότερη προβολή αισθητικού τύπου διαταραχών, σπανιότερη συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος και/ή αδυναμία μυών του προσώπου και συχνότερη διατήρηση της ικανότητας για ανεξάρτητη βάδιση<sup>24, 25</sup>.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της CIDP στα παιδιά ανα-

θεωρήθηκαν στο 88th ENMC International Workshop το 2000<sup>5</sup>. Τα κριτήρια περιλαμβάνουν ευρήματα από την κλινική εικόνα, την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και το ENY. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά η διάγνωση της CIDP μπορεί να θεωρηθεί ως βέβαιη ή πιθανή. (Πίνακας 1).

Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα αυτά κριτήρια, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι βασικός για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και δεν θα πρέπει να παραλείπεται. Σε αρκετές περιπτώσεις αποτελεί και το μοναδικό παθολογικό εύρημα που συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης της CIDP καθώς από νωρίς, με την έναρξη των συμπτωμάτων, ανευρίσκονται και οι πρώτες ενδείξεις απομυελίνωσης. Αν τα αποτελέσματα του αρχικού ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για CIDP, συνιστάται επανάληψη της μελέτης, αν η εικόνα του ασθενούς είναι συμβατή<sup>26, 27</sup>.

Η εξέταση για αυξημένο λεύκωμα στο ENY παρέχει σημαντικές πληροφορίες υπέρ της διάγνωσης, καθώς αυτό ανευρίσκεται αυξημένο στο 86% των περιπτώσεων<sup>28, 29</sup>. Όσον αφορά στη βιοψία, σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, δεν θεωρείται απαραίτητη. Μοναδική ένδειξη αποτελούν οι άτυπες περιπτώσεις της νόσου, όταν η διάγνωση δεν είναι ξεκάθαρη, ακόμα και μετά τη διενέργεια του ΗΜΓ, καθώς και στη διαφορική διάγνωση άλλων νοσημάτων όπως οι χρόνιες επίκτητες πολυνευροπάθειες, η αγγειίτιδα, λοιμώξεις, σαρκοείδωση ή αμυλοείδωση. Στην πραγματικότητα τα ευρήματα της βιοψίας νεύρου δεν είναι ούτε ειδικά ούτε απαραίτητα για τη διάγνωση<sup>5, 18, 30</sup>.

Όσον αφορά στα ευρήματα της MRI, και αυτά επίσης δεν αποτελούν μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων. Σε πληθυσμό ενηλίκων, στο 60% παρατηρήθηκε πάχυνση των ιππουριδικών ριζών με αυξημένη ένταση σήματος στην T2 ακολουθία<sup>31</sup>. Οι Vaisar και Midroni μελέτησαν 16 ασθενείς ηλικίας 16-73 ετών με CIDP. Στους 11/16 διαπιστώθηκε αυξημένη πρόσληψη σκιαγραφικού στις ιππουριδικές ρίζες ενώ στην ομάδα των μαρτύρων, που αποτελούσαν ασθενείς με άλλες περιφερικού τύπου νευροπάθειες, δεν παρατηρήθηκε σε κανένα. Τα ευρήματα αυτά, όταν υπάρχουν, σαφώς και μπορεί να υποστηρίξουν τη διάγνωση της CIDP ενώ δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι παρόμοια ευρήματα μπορεί να παρατηρηθούν και σε κληρονομικές νευροπάθειες, όπως η Charcot-Marie-Tooth<sup>32-34</sup>. Επιπλέον τα ευρήματα αυτά δεν φαίνεται να συσχετίζονται με τη σοβαρότητα ή την ενεργότητα της νόσου<sup>5, 23</sup>.

Στον δικό μας ασθενή, τέθηκε από την αρχή ως πιθανή η διάγνωση της CIDP. Τα ευρήματα στην MRI και στο ENY αλλά κυρίως στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο ήταν συμβατά με αισθητικοκινητική απομυελινωτικού τύπου πολυνευροπάθεια. Η πορεία της νόσου με την υποτροπή με το πέρας δράσης της IVIg, έθεσε και την οριστική διάγνωση. Η προσθήκη στεροειδών, αρχικά παράλληλα με την IVIg, σταθεροποίησαν την κλινική εικόνα ενώ μαζί με τη βελτίωση των



**Πίνακας 1.** Διαγνωστικά κριτήρια Χρόνιας Φλεγμονώδους Απομυελινωτικής Πολυνευροπάθειας (CIDP) στα παιδιά

<p><b>Κλινικά Διαγνωστικά Κριτήρια</b></p> <p>1. Προοδευτική συμμετρική μυϊκή αδυναμία, κεντρομελική ή περιφερική των άνω και κάτω άκρων για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Εναλλακτικά, όταν παρατηρείται ταχεία εξέλιξη της νόσου (Guillain-Barre like), η οποία ακολουθείται από υποτροπιάζουσα ή παρατεταμένη πορεία (για περισσότερο από 12 μήνες).</p> <p>2. Τα εν τω βάθει τένοντια αντανακλαστικά εκλύονται ασθενώς ή απουσιάζουν.</p>
<p><b>A1. Μείζονα Παρακλινικά Ευρήματα</b></p> <p><b>A.1.1. Ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια</b></p> <p>Οι ασθενείς πρέπει να πληρούν τουλάχιστον τρεις από τις ακόλουθες τέσσερις μείζονες ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες στα κινητικά νεύρα (ή 2 από τα μείζονα συν 2 από τα υποστηρικτικά κριτήρια):</p>
<p><b>A1.1.1. Μείζονα Ηλεκτροφυσιολογικά Κριτήρια</b></p> <p>1. Μπλοκ αγωγιμότητας<sup>A</sup> ή παθολογική χρονική διασπορά<sup>B</sup> σε ένα ή περισσότερα κινητικά νεύρα σε περιοχές που δεν είναι επιρρεπείς στη συμπίεση<sup>Γ</sup>.</p> <p>2. Μείωση στην ταχύτητα αγωγιμότητας (CV) σε δύο ή περισσότερα νεύρα: &lt;75% της μέσης τιμής -2 SD (τυπικών αποκλίσεων) της CV για την ηλικία.</p> <p>3. Παρατεταμένος περιφερικός λανθάνων χρόνος (DL) σε δύο ή περισσότερα νεύρα:&gt;130% της μέσης τιμής +2 SD του DL για την ηλικία.</p> <p>4. Απουσία F-κυμάτων ή παρατεταμένος ελάχιστος λανθάνων χρόνος (ML) σε δύο ή περισσότερα νεύρα: &gt;130% της μέσης τιμής +2SD ML F-κύματος για την ηλικία<sup>Δ</sup>.</p> <p>5. Σύσταση: Η μελέτη των κυμάτων F πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 10 επαναλήψεις.</p>
<p><b>A1.1.2. Υποστηρικτικά Κριτήρια</b></p> <p>1. Όταν απουσιάζει το μπλοκ αγωγιμότητας, οι ακόλουθες μη φυσιολογικές ηλεκτροφυσιολογικές παράμετροι είναι ενδεικτικές μη ομοιόμορφης επιβράδυνσης και κατά συνέπεια μίας επίκτητης νευροπάθειας:</p> <p>2. Παθολογικό αισθητικό δυναμικό ενεργείας (SNAP) του μέσου νεύρου, ενώ το SNAP του γαστροκνημιαίου νεύρου είναι φυσιολογικό.</p> <p>3. Μη φυσιολογικός δείκτης περιφερικού λανθάνοντα χρόνου terminal latency index (TLI)</p> <p>4. Διαφορά &gt;10 m/s στις κινητικές CVs μεταξύ των νεύρων των άνω ή κάτω άκρων (είτε διαφορετικά νεύρα από το ίδιο άκρο, για παράδειγμα αριστερό μέσο ν. έναντι αριστερού ωλήνιου ν ή το ίδιο νεύρο από διαφορετικές περιοχές για παράδειγμα δεξί έναντι αριστερού ωλήνιου ν.</p>
<p><b>A.1.2. Ευρήματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό</b></p> <p>Λεύκωμα ENY &gt;35 mg/dl. Κύτταρα &lt;10 cells/mm<sup>3</sup>.</p>
<p><b>A.1.3. Ευρήματα από τη βιοψία του νεύρου</b></p> <p>Κυρίαρχα χαρακτηριστικά απομυελίνωσης.</p>
<p><b>A1.4. Κριτήρια αποκλεισμού</b></p> <p>1. Κλινικά χαρακτηριστικά ή ιστορικό κληρονομικής νευροπάθειας, άλλα νοσήματα ή έκθεση σε φάρμακα ή τοξίνες που είναι γνωστό ότι προκαλούν περιφερική νευροπάθεια.</p> <p>2. Εργαστηριακά ευρήματα (συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας των νεύρων ή μελέτη DNA που πιθανολογούν διαφορετική αιτιολογία εκτός από το CIDP.</p> <p>3. Ηλεκτροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά μη φυσιολογικής νευρομυϊκής σύναψης, μυοπάθειας ή νοσημάτων των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελίου.</p>
<p><b>Διαγνωστικά κριτήρια</b> (δεν πρέπει να πληρούνται κριτήρια αποκλεισμού):</p> <p>1. Επιβεβαιωμένη/Βέβαιη CIDP:</p> <p>(i) Υποχρεωτικά κλινικά διαγνωστικά κριτήρια.</p> <p>(ii) Τυπικά ευρήματα στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και στο ENY.</p> <p>2. Πιθανή CIDP:</p> <p>(i) Υποχρεωτικά κλινικά διαγνωστικά κριτήρια.</p> <p>(ii) Ένα από τα 3 παρακλινικά ευρήματα.</p>

A. Μπλοκ αγωγιμότητας: Πτώση τουλάχιστον 50% του εμβαδού της αρνητικής κορυφής ή του ύψους από αρνητική σε θετική κορυφή του κεντρομελικού σύνθετου μυϊκού δυναμικού ενεργείας ΣΜΔΕ (CMAP) αν η διάρκεια της αρνητικής κορυφής του κεντρομελικού ΣΜΔΕ είναι >130% της διάρκειας του περιφερικού ΣΜΔΕ.

B. Χρονική διασπορά: Παθολογική αν η διάρκεια της αρνητικής κορυφής του κεντρομελικού ΣΜΔΕ είναι >130% της διάρκειας του περιφερικού ΣΜΔΕ.

Γ. Συστάσεις: Το μπλοκ αγωγιμότητας και η χρονική διασπορά μπορούν να αξιολογηθούν μόνο σε νεύρα των οποίων το περιφερικό ΣΜΔΕ είναι >1mV. Πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα υπερμέγιστος ερεθισμός.

Δ. Σύσταση: Η μελέτη των κυμάτων F πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 10 επαναλήψεις.

ειρημάτων στον επαναληπτικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, βοήθησαν στην οριστική αποδέσμευση από τη θεραπεία.

Ο αρχικός ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος του ασθενή μας, έγινε στις 3 περίπου εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Είχε μηλοκ αγωγιμότητας  $\geq 50\%$  σε 3 από τα 3 κινητικά νεύρα που εξετάστηκαν (μέσο, περνιαίο, κνημιαίο) σε επίπεδα μη επιρρεπή σε συμπιεστικές βλάβες, χωρίς παθολογική χρονική διασπορά (Εικόνες 1, 2, 3). Είχε μείωση της κινητικής ταχύτητας αγωγής κατά 30% της κατώτερης φυσιολογικής τιμής (ταχύτητα στο 70% της ΚΦΤ) στα άνω άκρα και στο 87% και 65% στα κάτω άκρα. Δεν είχε παρατεταμένο περιφερικό λανθάνοντα χρόνο σε κανένα νεύρο. Είχε μη παραγόμενα κύματα F και στα 3 κινητικά νεύρα (Εικόνες 4, 5). Είχε μειωμένο ύψος του αισθητικού δυναμικού ενεργείας και επιβράδυνση της αισθητικής ταχύτητας αγωγής σε 3 από 3 αισθητικά νεύρα στα άνω άκρα (μέσο, ωλένιο, κερκιδικό) (Εικόνες 6, 7, 8) και μη παραγόμενο δυναμικό ενεργείας σε 2 από 2 αισθητικά νεύρα στα κάτω άκρα (επιπολής περνιαίο, γαστροκνημιαίο) (Εικόνες 9, 10). Πληρούσε 3 από τα 4 μείζονα ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια και ένα υποστηρικτικό κριτήριο (2).

Η εξέταση επαναλήφθηκε 5 μήνες αργότερα κατά τη μείωση των κορτικοστεροειδών, καθώς παρά την αρχική σημαντική κλινική βελτίωση ο ασθενής παρουσίασε στασιμότητα. Είχε μηλοκ αγωγιμότητας σε 4 από τα 4 κινητικά νεύρα (μέσο, ωλένιο, περνιαίο, κνημιαίο), χωρίς μεταβολή στο ύψος των περιφερικών ΣΜΔΕ. Είχε επιβράδυνση της κινητικής ταχύτητας αγωγής κατά 45% στο 55% της ΚΦΤ στα άνω και κατά 30-35% στο 65-70% της ΚΦΤ στα κάτω άκρα. Δεν είχε παρατεταμένο περιφερικό λανθάνοντα χρόνο σε κανένα κινητικό νεύρο. Είχε παραγόμενα κύματα F αλλήλα με παρατεταμένο ελάχιστο λανθάνοντα χρόνο για την ηλικία του σε όλα τα κινητικά νεύρα κατά  $\geq 100\%$ , τιμή περίπου 200% του ML. Τα αισθητικά δυναμικά ενεργείας ήταν μη παραγόμενα σε όλα τα νεύρα μέσο, ωλένιο, κερκιδικό, επιπολής περνιαίο και γαστροκνημιαίο. Πληρούσε και πάλι, 3 στα 4 μείζονα ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια και ένα υποστηρικτικό (2). Σε σύγκριση με την προηγούμενη εξέταση υπήρχε βελτίωση ως προς τα παραγόμενα κύματα F

και τη μη ύπαρξη πλέον ενεργού απονεύρωσης αλλήλα επιδείνωση ως προς τα μη παραγόμενα αισθητικά δυναμικά ενεργείας.

Τέσσερις μήνες αργότερα, ενώ ο ασθενής είχε σαφή κλινική βελτίωση, η εξέταση επαναλήφθηκε. Μηλοκ αγωγιμότητας παρατηρήθηκε σε 3 από τα 4 κινητικά νεύρα-μέσο, ωλένιο, κνημιαίο αλλήλα όχι στο περνιαίο. Επιβράδυνση της κινητικής ταχύτητας αγωγής είχε το μέσο και ωλένιο 68% της ΚΦΤ, ενώ στο περνιαίο και κνημιαίο ν. ήταν φυσιολογική. Το ύψος του ΣΜΔΕ ήταν ακόμα μειωμένο αλλήλα παρουσίαζε βελτίωση. Ο ελάχιστος λανθάνων χρόνος των κυμάτων F του μέσου, ωλενίου και κνημιαίου ήταν παρατεταμένος 30-40% αλλήλα με σαφή βελτίωση. Τα αισθητικά δυναμικά ενεργείας του μέσου και ωλενίου ν. είχαν φυσιολογικό ύψος αλλήλα επιβράδυνση της αισθητικής ταχύτητας αγωγής, ενώ ακόμα δεν παραγόταν αισθητικό δυναμικό ενεργείας από το κερκιδικό, το επιπολής περνιαίο και το γαστροκνημιαίο. Συνολικά παρατηρείται βελτίωση της εξέτασης όμως σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια πληρούνται ακόμα 3 μείζονα κριτήρια και 1 υποστηρικτικό.

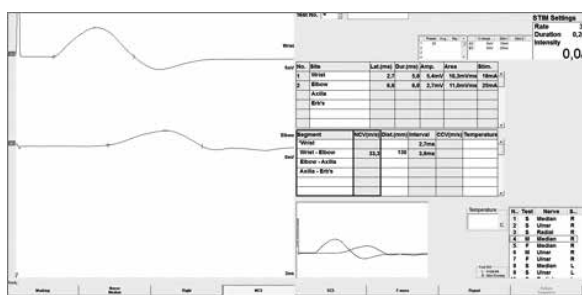
## Θεραπεία

Η αποτελεσματική θεραπεία της CIDP έχει ως αφετηρία την έγκαιρη διάγνωση, όταν ο βαθμός της αξονικής βλάβης είναι σχετικά ήπιος. Όταν υπάρχει σημαντική δευτερογενής αξονική βλάβη, η ανταπόκριση στη θεραπεία ενδέχεται να είναι ελλιπής. Οι στόχοι της θεραπείας πρέπει να είναι ο έλεγχος της φλεγμονής και η αναχαίτιση της διαδοχικής απομυελίνωσης, με σκοπό τη βελτίωση της αδυναμίας, την πρόληψη της αναπηρίας και τη διατήρηση της ύφεσης. Είναι σημαντικό η επίτευξη των στόχων αυτών να συνδυάζεται με τις ελάχιστες, σχετιζόμενες με τη θεραπεία, ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>1, 35</sup>.

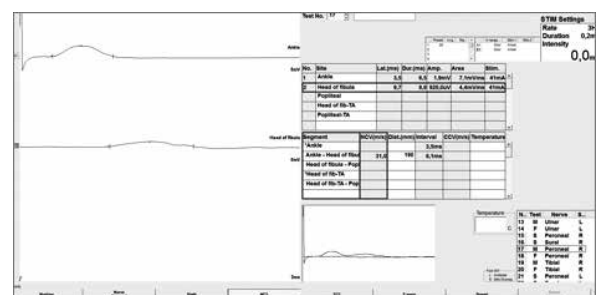
Γενικά, οι θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής για την CIDP περιλαμβάνουν κυρίως την ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και τα κορτικοστεροειδή, αλλήλα και την πλάσμοφαίρεση.

Η ενδοφλέβια έγχυση γ σφαιρίνης (IVIg) είναι συχνά η πρώτη επιλογή, καθώς η βελτίωση μπορεί να είναι εμφανής σχετικά γρήγορα. Από την έναρξη της χρήσης

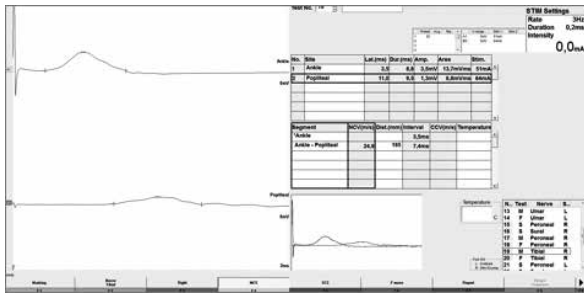
**Εικόνα 1.** Κινητικό μέσο ν., μείωση ταχύτητας και μηλοκ



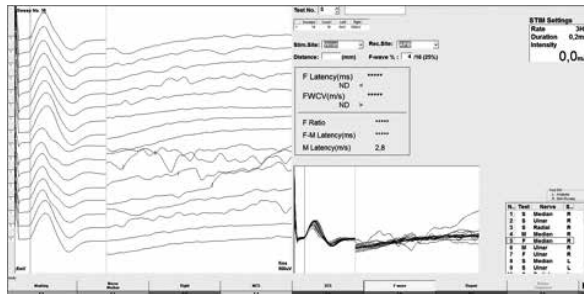
**Εικόνα 2.** Κινητικό περνιαίο ν., μείωση ταχύτητας και μηλοκ



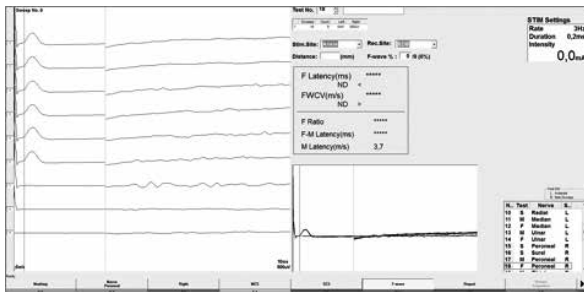
**Εικόνα 3.** Κινητικό κνημιαίο ν., μείωση ταχύτητας και μπλοκ



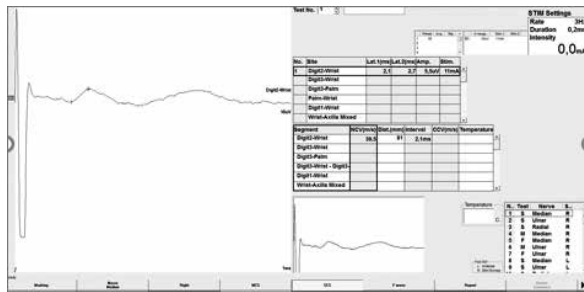
**Εικόνα 4.** Κύματα F μέσου ν., μη παραγόμενα



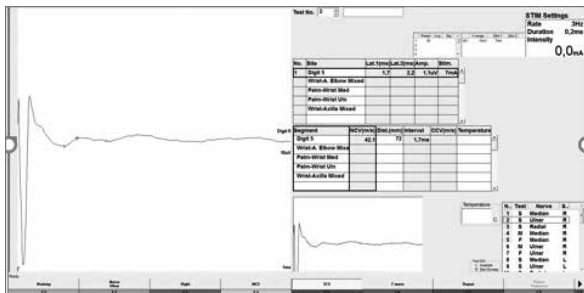
**Εικόνα 5.** Κύματα F περονιαίου ν., μη παραγόμενα



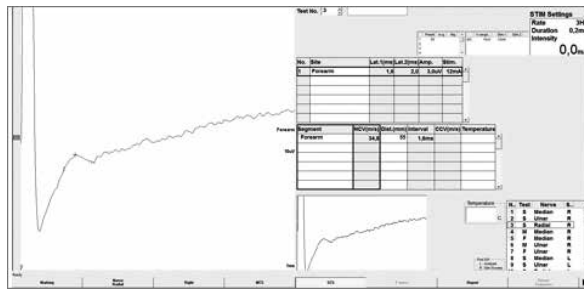
**Εικόνα 6.** Αισθητικό μέσο ν., μείωση ύψους και ταχύτητας



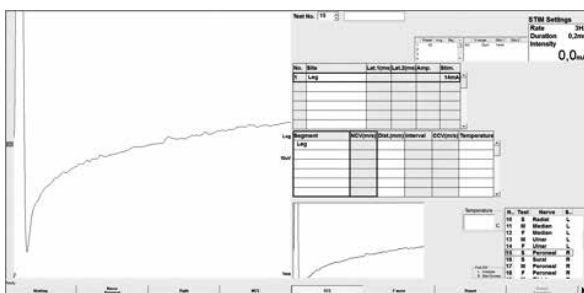
**Εικόνα 7.** Αισθητικό ωλένιο ν., μείωση ύψους και ταχύτητας



**Εικόνα 8.** Αισθητικό κερκιδικό ν., μείωση ύψους και ταχύτητας



**Εικόνα 9.** Αισθητικό περονιαίο ν., μη παραγόμενο



**Εικόνα 10.** Αισθητικό γαστροκνημιαίο ν., μη παραγόμενο



της IVIG στις αρχές της δεκαετίας του 80, έχει φανεί ότι η IVIG έχει πολλαπλές δράσεις στο ανοσολογικό σύστημα, οι οποίες μπορεί να ωφελούν στην CIDP: παρέχει αντι-ιδιοτυπικά αντισώματα, αναστέλλει τους υποδοχείς Fc μακροφάγων, τη δραστηριότητα του συμπληρώματος και τροποποιεί τη λειτουργία των κεντρικών B- και T-κυττάρων<sup>36, 37</sup>. Η IVIG έχει φανεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την πλάσμαφαίρεση αλλά και με τη χορήγηση στεροειδών στους ενήλικες ασθενείς με CIDP<sup>38</sup>. Η αρχική δόση είναι συνήθως μεγάλη, συγκριτικά με τη δόση που χορηγείται όταν στόχος είναι η αντικατάσταση αντισωμάτων, καθώς η χαμηλή αυτή δόση μπορεί να οδηγήσει σε αρνητική προφλεγμονώδη δραστηριότητα, πιθανά μέσω της αλληλεπίδρασης με συμπληρωματικούς και ενεργοποιητικούς υποδοχείς του κρυσταλλοποιημένου τμήματος της IgG (FcγRs)<sup>8</sup>. Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της IVIG είναι 18-32 μέρες, η μέγιστη θεραπευτική κλινική βελτίωση παρατηρείται δυο εβδομάδες από τη χορήγησή της. Για το λόγο αυτό προτείνεται να χορηγούνται δόσεις συντήρησης με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης στον ορό σε σταθερό επίπεδο. Έτσι, μετά την αρχική χορήγηση 2 g/kg για 2-5 ημέρες, συνιστάται να ακολουθεί χορήγηση 1 g/kg με μεσοδιάστημα 3-6 εβδομάδων<sup>26, 28, 39</sup>. Μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων, η χορήγηση της IVIG συνεχίζεται με μεγαλύτερα όμως μεσοδιαστήματα, με απώτερο σκοπό την οριστική διακοπή της<sup>23, 40</sup>. Στη δοκιμή αποτελεσματικότητας IVIG στη CIDP, η συνεχιζόμενη θεραπεία με IVIG κάθε 3 εβδομάδες συνέβαλε στη διατήρηση της ύφεσης<sup>37</sup>. Ο Brannagan και οι συνεργάτες του προτείνουν ως δόση συντήρησης 0,5g/kg κάθε 2 εβδομάδες<sup>36</sup>, ενώ έχει προταθεί και η χορήγηση 1g/kg σε δύο μέρες/μήνα ή ακόμα 0,8g/kg ανά εβδομάδα. Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για το χρονικό διάστημα που θα πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία<sup>28, 41, 42</sup>. Στην μελέτη ICE (IVIG CIDP Efficacy trial), που ουσιαστικά οδήγησε στην έγκριση από το FDA της θεραπευτικής αυτής πρότασης, η σταθερή χορήγηση IVIG κάθε τρεις εβδομάδες συνέβαλε στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου<sup>37</sup>. Στη μελέτη των McMillan et al, η χορήγηση IVIG ως φάρμακο 1<sup>ns</sup> γραμμής οδήγησε σε βελτίωση της κλινικής εικόνας στο 80% των παιδιών, εύρημα συμβατό με το σύνολο των μελετών από άλλα παιδιατρικά κέντρα<sup>23</sup>.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης αναφέρονται γενικά ήπιες και περιλαμβάνουν κυρίως κεφαλαλγία, ναυτία, εξάνθημα, πυρετό, λήθαργο. Σε ενήλικες ασθενείς αναφέρονται και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. πνευμονική εμβολή, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία<sup>37, 42, 43</sup>.

Η πρώτη αναφορά για τη χρήση των στεροειδών στη CIDP έγινε το 1958. Έκτοτε τα στεροειδή αποτελούν θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής, χωρίς να έχει πλήρως διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης. Το ευρέως αποδεκτό σχήμα για τη χρήση κορτικοστε-

ροειδών είναι η από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg ημερησίως ή σε παρήμερο σχήμα για τουλάχιστον 12 εβδομάδες, καθώς η βελτίωση των συμπτωμάτων παρατηρείται κατά μέσο όρο μεταξύ 2 εβδομάδων και 2 μηνών<sup>8, 28</sup>. Έχει αναφερθεί σε μικρό αριθμό ασθενών, και η ενδοφλέβια χορήγηση υψηλής δόσης μεθυλπρεδνιζολόνης (15-20mg/kg/μέρα για 3 μέρες) πριν από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης. Εάν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, συνιστάται σταδιακή μείωση της δόσης σε ένα επίπεδο συντήρησης για τουλάχιστον 1-2 χρόνια και εν συνεχεία θα πρέπει να εξετάζεται ενδεχόμενη διακοπή του φαρμάκου. Έχουν προταθεί επίσης σχήματα συντήρησης με 2 mg/kg ημερησίως για διάστημα 3-8 ημερών κάθε 4 εβδομάδες ή 2 mg/kg σε παρήμερο σχήμα. Ωστόσο, οι συνιστώμενες περίοδοι συντήρησης δεν έχουν καθοριστεί. Στην περίπτωση «αντίστασης στα στεροειδή» που εκφράζεται είτε μέσω μειωμένης ανταπόκρισης είτε όπως αυτή φαίνεται από την ανάγκη αύξησης της χορηγούμενης δόσης, η συγχορήγηση γ-σφαιρίνης φαίνεται να επηρεάζει θετικά, πιθανό μέσω καταστολής των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών<sup>8</sup>. Πρέπει επίσης να αναφερθεί, ότι η χορήγηση στεροειδών δεν φαίνεται να προσφέρει στην αντιμετώπιση της αμιγώς κινητικής CIDP, ενώ πιθανολογείται ότι μπορεί ακόμη και να οδηγήσει σε επιδείνωση<sup>29, 37</sup>. Επιπλέον, δεν πρέπει να παραβλέπονται οι σοβαρές συστηματικές παρενέργειες από τη μακροχρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών όπως οστεοπενία, αύξηση του σωματικού βάρους, επιβράδυνση ανάπτυξης, υπέρταση και υπεργλυκαιμία. Στην πράξη, οι περίοδοι διατήρησης της χορήγησης στεροειδών διαφέρουν ανάλογα με τον ασθενή ενώ η εμφάνιση υποτροπών κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης από τα κορτικοστεροειδή ή λίγο μετά τη διακοπή του φαρμάκου δεν είναι σπάνια. Στους ενήλικες αναφέρεται ποσοστό έως και 70%<sup>26, 35, 44</sup>.

Η αποτελεσματικότητα των στεροειδών στη θεραπεία της CIDP είναι ευρέως αποδεκτή τόσο συγκριτικά με placebo όσο και με την IVIG. Το 2001 σε μια τυχαίοποιημένη πολυκεντρική διπλή-τυφή μελέτη για τη θεραπεία της CIDP σε ενήλικες, φάνηκε ότι η χορήγηση 60 mg πρεδνιζολόνης από το στόμα για 6 εβδομάδες (συμπεριλαμβανομένου και του tapering) είναι εξίσου αποτελεσματική με την ενδοφλέβια χορήγηση IVIG 2.0 g/kg σε 1-2 μέρες<sup>45, 46</sup>. Ο McMillan et al συγκρίνοντας τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό μελετών σε παιδιά με CIDP, αναφέρουν ότι το αποτέλεσμα ήταν κοινό καθώς η χορήγηση IVIG και στεροειδών σαν θεραπεία 1ης γραμμής ήταν εξίσου αποτελεσματική.

Η ανοσορυθμιστική δράση της πλάσμαφαίρεσης βασίζεται στην ταχεία απομάκρυνση των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων, ανοσοσυμπλεγμάτων, κυτοκινών και άλλων προφλεγμονωδών μορίων. Η βελτίωση του ασθενούς όσον αφορά στην αποκατάσταση της αναπηρίας αλλά και της κινητικής ταχύτητας αγωγής των προσβεβλημένων νεύρων είναι γρήγορη<sup>46</sup>. Το 40-65% των ασθενών παρουσιάζει

βελτίωση με την πλάσμαφαίρεση<sup>47</sup>. Όμως, η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι περιορισμένη (2-4 εβδομάδες), λόγω της ανασύνθεσης ή ακόμα και της rebound παραγωγής των αντίστοιχων αυτοαντισωμάτων. Λόγω του φαινομένου αυτού, στις χρόνιες περιπτώσεις η πλάσμαφαίρεση πρέπει να συνδυάζεται με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής<sup>8, 45</sup>. Η επιλογή της ως θεραπευτική μέθοδος στα παιδιά είναι περιορισμένη συγκριτικά με τους ενήλικες, λόγω των πιθανών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της θεραπείας (καρδιαγγειακές επιπλοκές, θρόμβωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, σπυραιμία κ) αλληλά και από την αναγκαία προϋπόθεση της τοποθέτησης κεντρικού καθετήρα. Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της, η πλάσμαφαίρεση σαν θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής στα παιδιά με CIDP, φαίνεται να είναι μικρότερη, συγκριτικά με τις άλλες θεραπευτικές προτάσεις<sup>23</sup>.

Συνολικά περίπου το 66% των ασθενών ανταποκρίνονται σε μία από τις θεραπείες πρώτης γραμμής. Ανοσοκατασταλτικά, όπως η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη Α μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όταν η απάντηση στις θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής είναι ανεπαρκής. Σε δυσεπιλύτες περιπτώσεις, παρά τις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, η κυκλοφωσφαμίδη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η εκλεκτική ανοσοθεραπεία με παραγόντες όπως η μυκοφαινολάτη μοφετίλη (mycophenolate mofetil) και το rituximab, (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της protein CD20) καθώς και η ιντερφερόνη beta-1α<sup>8</sup>. Η αζαθειοπρίνη αποτελεί από την κατηγορία αυτή, το πιο συχνά χορηγούμενο φάρμακο στα παιδιά αυτά, κυρίως σε συγχρόνηση με στεροειδή με αβέβαιη όμως απάντηση. Τα δεδομένα από τη χορήγηση των παραγόντων αυτών στα παιδιά με CIDP είναι περιορισμένα και τις περισσότερες φορές αντικρουόμενα<sup>23, 48</sup>. Στους ενήλικες ασθενείς, 15% των περιπτώσεων παραμένει ανθεκτικό στη θεραπεία<sup>35, 48</sup>.

Όσον αφορά στην πορεία της νόσου, αν και δεν είναι δυνατό κανείς να την προβλέψει, η CIDP στα παιδιά φαίνεται να έχει πιο ευνοϊκό μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα από ότι στους ενήλικες. Είναι κυρίως υποτροπιάζουσα ή πολυφασική και λιγότερο μονοφασική. Η βελτίωση των συμπτωμάτων παρατηρείται κατά μέσο όρο μεταξύ 2 εβδομάδων και 2 μηνών ενώ σχετικά συχνά παρατηρούνται υποτροπές με άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα<sup>1, 23</sup>. Ο αλγόριθμος θεραπείας για το CIDP στα παιδιά δεν είναι ακόμη σαφής. Αποτελεσματικός φαίνεται να είναι ο συνδυασμός της IVIG και των στεροειδών ενώ απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον προσδιορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής στρατηγικής.

## Βιβλιογραφία

1. Karimi N, Sharifi Razavi A, Zarvani A, Cheraghmakani H Chronic Inflammatory Demyelinating

Polyneuropathy in Children: A Review of Clinical Characteristics and Recommendations for Treatment *J Pediatr Rev*, 2015 July;3(2):e2269 DOI: 10.17795/jpr-2269.

2. Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *British Medical Journal* 2008;79(9):1040e3.
3. Antoinetta G.M. Riekhoff a, \*, Chris Jadoul b, Rudy Mercelis a, Patrick Cras a, Berten P.G.M. Ceulemans. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuroradiculopathy Three cases and a review of the literature *Eur J ped Neur* 2012;16(4): 315-331:https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.12.003.
4. Rabie M, Nevo Y. Childhood acute and chronic immunemediated polyradiculoneuropathies. *European Journal of Paediatric Neurology* 2009;13(3):209e18. 44.
5. Nevo Y, Topaloglu H. 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8-10, 2000. *Neuromuscul Disord*. 2002;12(2):195-200.
6. Lewis RA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin*. 2007;25(1):71-87.
7. Nevo Y. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998;2(4):169-77.
8. Ripellino P., Fleetwood Th, Cantello R, Com C Review Article Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: From Molecular Bases to Practical Considerations Hindawi Publishing Corporation Autoimmune Diseases Volume 2014, Article ID 201657, 11 pages http://dx.doi.org/10.1155/2014/20165.
9. Nevo Y, Pestronk A, Kornberg AJ, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology* 1996;47(1):98e102.
10. Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle & Nerve* 1997;20(8):1008e15.
11. Hattori N, Ichimura M, Aoki S, et al. Clinicopathological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in childhood. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;154(1):66e71.
12. Ryan MM, Grattan-Smith PJ, Procopis PG, Morgan G, Ouvrier RA. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *JPNS* 2000;10(6):398e406.
13. Rossignol E, D'Anjou G, Lapointe N, Haddad E,

- Vanasse M. Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatric Neurology* 2007;36(2):88e94.
14. Jo HY, Park MG, Kim DS, Nam SO, Park KH. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: characterized by subacute, predominantly motor dominant polyneuropathy with a favorable response to the treatment. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010;121(5):342e7.
  15. Silwal, M. Pitt, R. Phadke, K. Mankad, J.E. Davison, A. Rossor, C. DeVile, M.M. Reilly, A.Y. Manzur, F. Muntoni, and P. Munot Clinical spectrum, treatment and outcome of children with suspected diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy *Neuromuscul Disord.* 2018 Sep; 28(9): 757-765. doi: 10.1016/j.nmd.2018.06.001.
  16. Kokubun N, Hirata K. Neurophysiological evaluation of trigeminal and facial nerves in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2007;35(2):203-7.
  17. Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve.* 1997;20(8):1008-15.
  18. Luan X, Zheng R, Chen B, Yuan Y. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with nonuniform pathologic features. *Pediatr Neurol.* 2010;43(2):103-9.
  19. Costello F, Lee AG, Afifi AK, Kelkar P, Kardon RH, White M. Childhood-onset chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with cranial nerve involvement. *J Child Neurol.* 2002;17(11):819-23.
  20. Kararizou E, Karandreas N, Davaki P, Davou R, Vassilopoulos D. Polyneuropathies in teenagers: a clinicopathological study of 45 cases. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(5):304-7.
  21. Stojanovic VD, Doronjski AR, Spasojevic SD, Pavlovic VS, Nikolic MM, Kovacevic BB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, in an 8-year-old girl, complicated by deafness and kidney fibrosis. *J Child Neurol.* 2009;24(8):997-1000.
  22. Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy: an atypical pediatric case complicated with phrenic nerve palsy. *Turkish Journal of Pediatrics* 2007;49(2):210e4.
  23. McMillan JH, Peter B.K, Jones HR, Darras BT Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Combined analysis of a large cohort and eleven published series *Neuromuscular Disorders* 23 (2013) 103-111 <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2012.09.008>.
  24. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010;74(21):1680-6.
  25. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010;41(2):202-7.
  26. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010;17:356-63.
  27. Shabo G, Pasman JW, van Alfen N, Willemsen MA. The spectrum of polyneuropathies in childhood detected with electromyography. *Pediatr Neurol* 2007;36:393-6.
  28. Markowitz JA, Jeste SS, Kang PB. Child neurology: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children. *Neurology* 2008;71:e74-8.
  29. Patel K, Bhanushali M, Muley SA. Management strategies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol India* 2010;58:351-60.
  30. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009;39:106-15.
  31. Duggins AJ, McLeod JG, Pollard JD, Davies L, Yang F, Thompson EO, et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain.* 1999;122 (Pt 7):1383-90.
  32. Cellerini M, Salti S, Desideri V, Marconi G. MR imaging of the cauda equina in hereditary motor sensory neuropathies: correlations with sural nerve biopsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(10):1793-8.
  33. Aho TR, Wallace RC, Pitt AM, Sivakumar K. Charcot-Marie-Tooth disease: extensive cranial nerve involvement on CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(3):494-7.
  34. Rossi DP, Doria Lamba L, Pistorio A, Pedemonte M, Veneselli E, Rossi A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of childhood: clinical and neuroradiological findings. *Neuroradiology.* 2013;55(10):1233-9.
  35. Δημητρίου Α, Πέντζος Μ, Ζούβελη Β, Ευδοκίμιδης

- Η Σύγχρονη Θεραπεία Χρόνιας Φλεγμονώδους Απομυελινωτικής Πολυριζονευρίτιδας (CIDP) *Νευρολογία* 21: 3-2012, 24-32.
36. Brannagan III TH. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2009;39(5):563-78.
37. Hughes RA. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: the ICE trial. *Expert Rev Neurother* 2009;9:789-95.
38. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50(2):195-201.
39. Ramchandren S, Lewis RA. Chronic neuropathies: chronic inflammatory demyelinating neuropathy and its variants. *Front Neurol Neurosci* 2009;26:12-25.
40. van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-clinical and laboratory characteristics associated with improvement. *Arch Neurol* 1991;48:217-220.
41. Grillo JA, Gorson KC, Ropper AH, et al. Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular disorders. *Neurology* 2001;57:1699-1701.
42. Sladky JT<sup>1</sup>. What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle Nerve*. 2008 Dec;38(6):1638-43. doi: 10.1002/mus.21058.
43. Desai J, Ramos-Platt L, and Mitchell WG Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Challenges, controversies and questions *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Jul-Sep; 18(3): 327-330. doi: 10.4103/0972-2327.160065.
44. Dalakas MC; Medscape Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP *Nat Rev Neurol*. 2011 Aug 16;7(9):507-17.
45. H. C. Lehmann and H.-P. Hartung, "Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immunemediated neuropathies," *Journal of Neuroimmunology*, vol. 231, no. 1-2, pp. 61-69, 2011.
46. M. M. Mehndiratta, R. A. Hughes, and P. Agarwal, "Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, Article ID CD003906, 2004.
47. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, et al. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24:778-786
48. Rossignol E, D'Anjou G, Lapointe N, Haddad E, Vanasse M. Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatr Neurol* 2007;36(2):88-94.

# Η ΤΗΛΕΙΑΤΡΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΟΙΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Γεώργιος Παρασκευάς\*, Ελένη Σιδερά\*, Ιωάννα Τσαντζαλή, Αικατερίνη Θεοδώρου, Αικατερίνη Φόσκα, Αντώνης Μαυρόματος, Βασιλική Κότσαλη-Πτεινέλλη, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου, Μαριάννα Μπρέγιαννη, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης

Ιατρείο Νοητικών Διαταραχών, Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

\* Και οι δύο συγγραφείς συμμετείχαν εξίσου στην δημιουργία του παρόντος άρθρου

## Περίληψη

Η πανδημία COVID-19 έχει μεγάλη επίπτωση στη σωματική και ψυχική υγεία όλων, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που πάσχουν από διάφορες μορφές άνοιας, όπως π.χ. η νόσος Alzheimer. Τα σημαντικά ποσοστά άνοιας παγκοσμίως προβληματίζουν τους γιατρούς, τις οικογένειες των ασθενών και τα συστήματα υγείας, καθώς επιπροσθέτως προκύπτει μεγάλη ανησυχία για την πιθανότητα να νοσήσουν από COVID-19. Έτσι, οι ασθενείς με άνοια μπορεί να χρειαστεί να περιμένουν πολύ καιρό για να (επαν)εξεταστούν – πράγμα που σημαίνει δυσκολία σωστής διαχείρισης της νόσου, επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών και έκπτωση στην ποιότητα και διάρκεια της ζωής τους. Γι' αυτούς τους λόγους οι επαγγελματίες υγείας έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούν πλέον την τηλεϊατρική. Φαίνεται όμως πως οι ασθενείς με άνοια δυσκολεύονται να εξοικειωθούν. Σε διάφορες μελέτες παρατηρούνται χαμηλά ποσοστά συμμετοχής, διαπιστώνοντας σημαντικά εμπόδια όπως είναι η αδυναμία των ασθενών να χειριστούν νέες τεχνολογίες και ο εξοπλισμός που χρειάζεται. Ο Π.Ο.Υ., στηρίζει μεν νέους τρόπους διαχείρισης της δημόσιας υγείας, ωστόσο, χρειάζονται πολλά ερευνητικά πρωτόκολλα για την αξιολόγηση και τεκμηρίωση των δυνατοτήτων και αποδοχής της τηλεϊατρικής.

**Λέξεις ευρετηρίου:** άνοια, νόσος Alzheimer, COVID-19, τηλεϊατρική

---

## TELEMEDICINE FOR DEMENTIA DURING THE COVID-19 PANDEMIC. PROS AND CONS

George P. Paraskevas, Eleni Sideri, Ioanna Tsantzi, Aikaterini Theodorou, Aikaterini Foska, Antonis Mavromatos, Vasiliki Kotsali-Peteinelli, Georgia Papagiannopoulou, Marianna Bregianni, Konstantinos Voumvourakis

Division of Cognitive Disorders, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, 2<sup>nd</sup> Department of Neurology, "Attikon" General University Hospital

## Abstract

The COVID-19 pandemic has a major impact on individuals' physical and mental health, including patients who suffering from various forms of dementia, such as Alzheimer's disease. Worldwide, significant rates of dementia are affecting physicians, patients' families and health systems, and raise concerns about the likelihood of developing COVID-19. Hence, patients with dementia may have to wait a long time to be (re) examined – which means difficulty in managing the disease properly, deterioration of mental functions and a reduction in the quality of life and life expectancy. For these reasons, health professionals are now using telemedicine. However, it seems that patients with dementia find it difficult to get acquainted. Various studies have indicated low participation rates, noting significant barriers such as patients' inability to handle new technologies and the equipment needed. Although the WHO supports new ways of managing public health, however, many research protocols are needed to evaluate and document the possibilities and acceptance of telemedicine.

**Key words:** dementia, Alzheimer's disease, COVID-19, telemedicine



## 1. Εισαγωγή

Η πανδημία του COVID-19 έχει προκαλέσει σοβαρές ανησυχίες σε όλους τους επιστημονικούς κλάδους σε παγκόσμιο επίπεδο [1]. Η πρωτοφανής κρίση στον τομέα της υγείας όπως και η αναγκαστική απομόνωση φαίνεται να επιφέρουν τεράστιο αντίκτυπο στη σωματική και ψυχική υγεία όλων των ατόμων [2], και μάλιστα στους πιο ευάλωτους πληθυσμούς συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με νόσο Alzheimer και άλλες μορφές άνοιας [3]. Η συχνότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης κατηγορίας νόσων εκτιμάται στα 50 εκατομμύρια ασθενείς, με ετήσια συχνότητα διάγνωσης πάνω από 9 εκατομμύρια παγκοσμίως [4]. Δεδομένης λοιπόν της πανδημικής διάστασης που έχει λάβει η νόσος Alzheimer και τα ανοϊκά σύνδρομα γενικότερα [5], η «συνάντησή» της με την πανδημία COVID-19, δημιουργεί πρωτόγνωρες προκλήσεις στους ασθενείς και στις οικογένειές τους, στους γιατρούς που δραστηριοποιούνται στο χώρο της άνοιας και στα συστήματα παροχής ή υποστήριξης υπηρεσιών υγείας [3, 5].

### Αλληλεπίδραση άνοιας με COVID-19

Η συχνότητα λοίμωξης από SARS-CoV-2 είναι σχεδόν τριπλάσια σε ασθενείς με άνοια σε σχέση με άτομα χωρίς νοντικές διαταραχές και είναι ήδη διπλάσια από το ήπιο στάδιο της άνοιας [6]. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις, ότι η ίδια η παθοφυσιολογική διαδικασία των ανοϊκών συνδρόμων οδηγεί με άμεσο τρόπο σε αύξηση της πιθανότητας λοίμωξης, ωστόσο σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για σοβαρή νόσηση από SARS-CoV-2, σε ομοζυγώτες του ε4 αλληλίου του γονιδίου APOE, που αποτελεί γενετικό παράγοντα κινδύνου για νόσο Alzheimer [7]. Από την άλλη μεριά (α) η μεγάλη ηλικία που συνήθως έχουν οι ασθενείς, (β) ορισμένες συμπεριφορικές διαταραχές, (γ) η δυσκολία στην επίτευξη των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής και (δ) πολλές από τις διάφορες συν-νοσηρότητες (η συχνότητα των οποίων είναι αυξημένη στις μεγαλύτερες ηλικίες), μπορεί να αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο νόσησης ή/και τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών και αυξημένης θνητότητας μετά από προσβολή από SARS-CoV-2 [8]. Είναι γνωστό ότι μερικοί ασθενείς (συνήθως στα πιο προχωρημένα στάδια, αλλά μερικές φορές και νωρίτερα) παραμελούν την προσωπική τους υγιεινή και είναι δυνατό να μην κατανοούν καλά τις προειδοποιήσεις [3], να ξεχνούν να πλύνουν τα χέρια τους ή να μην μπορούν να το πράξουν με την απαιτούμενη σχολαστικότητα και αποτελεσματικότητα [9]. Παράλληλα, μπορεί να έχει περιοριστεί η δυνατότητα ελέγχου και καταστολής της αυθόρμητης (και υπό άλλες συνθήκες επιθυμητής) ανάγκης να έλθουν σε κοινωνική-οικογενειακή επαφή με άλλα μέλη του περιβάλλοντός τους. Τα παραπάνω μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη πιθανότητα μετάδοσης του SARS-CoV-2.

Τυχόν συνυπάρχοντα χρόνια νοσήματα (κυρίως

αναπνευστικά ή καρδιαγγειακά) ή/και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αυξάνουν την πιθανότητα βαρύτερης εικόνας ή/και δυσάρεστης έκβασης σε περίπτωση νόσησης. Σε αρκετές μελέτες της επιδημίας SARS (συγγενής κορωνοϊός SARS-CoV), έχει φανεί αυξημένος κίνδυνος και νόσησης [10] και αυξημένων επιπλοκών [11] σε άτομα (ιδιαίτερα άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας) με χρόνιες παθήσεις, γεγονός που έχει δείχθει ήδη από προκαταρκτικές μελέτες και της παρούσας πανδημίας COVID-19 [12].

Τα παραπάνω, εκτός των άλλων, επιβάλλουν τροποποίηση στον τρόπο διεξαγωγής των κλινικών εκτιμήσεων και της παρακολούθησης αυτών των ασθενών [13].

### Η ανάγκη για τηλεϊατρική

Η νόσος Alzheimer όπως και οι άλλες μορφές άνοιας δεν μπορούν να απομονωθούν από την κρίση της πανδημίας COVID-19, αντιθέτως πρέπει να βρεθούν άμεσες λύσεις για την κατά το δυνατόν ομαλότερη συνύπαρξή τους. Αρχικά, ένα πολύ σημαντικό ζήτημα είναι ότι οι ασθενείς συχνά πρέπει να περιμένουν πολύ καιρό έως την κλινική (επαν)εκτίμηση [14]. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει σημαντική επιβράδυνση στην διαγνωστική διαδικασία και/ή την εκτίμηση της πορείας της νόσου, αφού μερικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι που πάσχουν από προγεροντικής έναρξης νοντική έκπτωση νευροεκφυλιστικού τύπου, ή από κάποια δευτεροπαθή αίτια, μπορεί να παρουσιάζουν ταχεία εξέλιξη [2]. Η συνεπαγόμενη δυσχέρεια ορθής διαχείρισης της νόσου, ιδιαίτερα ως προς την παρακολούθηση, μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε μεγαλύτερη εξάρτηση του ασθενούς από την φάρμακο-ιατρική φροντίδα, αφού μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μεγαλύτερη ανησυχία ή/και διέγερση [15], ταχύτερη επιδείνωση στις νοντικές λειτουργίες [16], ή/και κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της επιδημίας, απαιτώντας επανεκτιμήσεις, που όμως αργούν να πραγματοποιηθούν, τροφοδοτώντας ένα φαύλο κύκλο, που οδηγεί σε σημαντική έκπτωση της ποιότητας ζωής τους [17].

Μείζονος σημασίας είναι η ευελιξία των επαγγελματιών υγείας, αφού έχουν βρεθεί σε μια νέα πραγματικότητα, που απαιτεί γρήγορες προσαρμογές λόγω του υψηλού κινδύνου μετάδοσης. Ως εκ τούτου, οι νευρολόγοι, ψυχίατροι, γηρίατροι, ψυχολόγοι και λοιποί επαγγελματίες υγείας που δραστηριοποιούνται στο αντικείμενο των ανοϊκών συνδρόμων, υποχρεώθηκαν να αλλάξουν την κλασική επίσκεψη των ασθενών αντικαθιστώντας την με κάποια μορφή τουλάχιστον στοιχειώδους ή περισσότερο εξελιγμένης τηλεϊατρικής [18]. Τις τελευταίες δεκαετίες ήδη έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται από άλλες ειδικότητες ιατρικά μοντέλα που στηρίζονται στην απομακρυσμένη (όχι πρόσωπο με πρόσωπο) εξεταστική διαδικασία, όπου ο ασθενής βρίσκεται σε διαφορετικό χώρο από τον ιατρό

ή άλλο εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας. Ωστόσο, και οι δύο πλευρές χρειάζονται ικανό εξοπλισμό και τεχνολογίες που βασίζονται στην επικοινωνία. Η εκτεταμένη εφαρμογή τους καθορίζεται από νόμους και κανονισμούς σε θεσμικό και ακαδημαϊκό επίπεδο, όμως οι διαδικασίες τηλεϊατρικής πολλές φορές δεν προσφέρουν επαρκείς υπηρεσίες [19]. Τα ερευνητικά στοιχεία που υπάρχουν δεν είναι πολλά, και είναι συνήθως αρνητικά για την αποτελεσματικότητά αυτών των μοντέλων σε σύγκριση με τα παραδοσιακά μοντέλα εξέτασης και φροντίδας των ασθενών [20].

Προβληματισμοί πάνω στην τηλεϊατρική της άνοιας

Ερευνητικό πρωτόκολλο που διεξήχθη εν μέσω της πανδημίας έδειξε την ικανότητα του ιατρικού συστήματος να ανταπεξέλθει, από τη μεριά του, όσο το δυνατόν πιο γρήγορα στην παροχή περίθαλψης με βάση την τηλεϊατρική σε πολλές ειδικότητες. Όμως, στην ειδικότητα της νευρολογίας συμπεριλαμβανομένων των νοσητικών διαταραχών, τα αποτελέσματα δείχνουν, ότι οι ασθενείς που χρειάζονταν την τηλεϊατρική συνήθως δεν κατάφεραν να τη χρησιμοποιήσουν. Το ποσοστό που την αξιοποίησε ήταν πολύ μικρό και η «τηλεπερίθαλψη» έφτασε μόλις στο 3,9%, υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς δεν μπόρεσαν να διαχειριστούν την πλατφόρμα επικοινωνίας, πιθανότατα λόγω περιορισμένης εξοικείωσης με αυτό τον τρόπο εξέτασης, κακή συνδεσιμότητα στο διαδίκτυο και άγνοια λήψης/χρήσης εφαρμογών επικοινωνίας [21].

Τα αποτελέσματα νευροψυχολογικής εξέτασης που έγιναν από τη μια με τον επαγγελματία υγείας και τον εξεταζόμενο παρόντες στον ίδιο χώρο και από την άλλη με τηλεδιάσκεψη βασίζομενα στη κλίμακα αξιολόγησης Montreal Cognitive Assessment (MoCA), έδειξαν μια μέση διαφορά (τυπική απόκλιση) στην απόδοση των ασθενών 0,9 (2,5) μονάδων. Η έρευνα δεν μπορούσε να στηρίξει την αποτελεσματικότητα της τηλεδιάσκεψης, διότι το δείγμα της έρευνας ήταν πολύ μικρό και εστιασμένο κυρίως σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που παρουσίαζαν ήπια νοσητική διαταραχή [22]. Ωστόσο, παρόμοια έρευνα που σύγκρινε την εφαρμογή της προαναφερθείσας κλίμακας κατ' ίδιαν και μέσω υπολογιστή, ανέφερε σημαντικές διαφορές στις επιδόσεις των εξετασθέντων [23]. Οι Parlar και συν. [24] βασιζόμενοι σε προηγούμενες έρευνες πρότειναν η νευροψυχολογική εξέταση να γίνεται μέσω της τηλε-νευρολογικής-εκτίμησης (teleNP) για αποφυγή της επαφής, από ανθρώπους που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο λόγω πανδημίας. Οι μελέτες που βασίστηκαν περιλάμβαναν συνδυασμό τόσο της τηλεδιάσκεψης όσο και της τηλεφωνικής αξιολόγησης [25,26,27]. Το δείγμα που συμμετείχε στις έρευνες περιελάμβανε υγιείς ηλικιωμένους ενήλικες, άτομα με ήπια νοσητική διαταραχή και άτομα που βρίσκονταν στο φάσμα της άνοιας [25,28]. Κάποιες δοκιμασίες που πρότειναν οι προηγούμενοι είναι π.χ. οι WAIS-IV Digit Span, Oral Trails A, WAIS-IV, WAIS-IV Vocabulary, WMS-Information and Orientation sub-

test, Verbal Fluency (FAS) και Verbal Fluency (Animals). Η έρευνα της TeleNP επικεντρώθηκε κυρίως στην αξιολόγηση της ήπιας γνωστικής βλάβης. Η μέχρι σήμερα αξιολόγηση της έρευνας δείχνει ότι το συγκεκριμένο δείγμα (ηλικιωμένοι ενήλικες, ήπια γνωστική βλάβη, άνοια) μπορεί να συναινεί στις αξιολογήσεις και ένα ποσοστό 34% να αρκείται στη βοήθεια και καθοδήγηση που παρέχεται μέσω βιντεοδιάσκεψης και τηλεφώνου και να ανταποκρίνεται σχετικά καλά, ωστόσο ένα άλλο ποσοστό 42% δεν δείχνει σαφή προτίμηση για βιντεοδιάσκεψη σε σύγκριση με την προσωπική και κατ' ίδιαν αξιολόγηση [29].

Όσον αφορά τον εξοπλισμό που χρειάζεται για τη διεξαγωγή τηλεϊατρικής και τηλε-νευροψυχολογικής εκτίμησης, τα περισσότερα πρωτόκολλα χρησιμοποίησαν φορητούς ή σταθερούς υπολογιστές κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης [29]. Δύο ερευνητικά πρωτόκολλα χρησιμοποίησαν τον εξοπλισμό που χρησιμοποιούσαν και ήταν εξοικειωμένοι οι ασθενείς που συμμετείχαν [30]. Μία έρευνα επικεντρώθηκε στη χρήση έξυπνων τηλεφώνων για τηλεϊατρική παροχή αξιολόγησης και εκτίμησης, τα οποία αντικείμενα τα παρέιχε η ομάδα των ερευνητών και είχε γίνει η εγκατάστασή τους από τους ερευνητές προς διευκόλυνση του δείγματος [31].

Πρέπει να γίνει σαφές στους επιστήμονες που ασχολούνται με νευροψυχολογική εκτίμηση ότι, μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν ερευνητικά πρωτόκολλα που να υποστηρίζουν με εγκυρότητα τη χρήση αυτόνομων ηλεκτρονικών συσκευών νευροψυχολογικής αξιολόγησης μέσω τηλεδιάσκεψης ή ηλεκτρονικού περιβάλλοντος. Επιπλέον, ηλεκτρικές συσκευές οι οποίες χρησιμοποιούν κλίμακες αξιολόγησης π.χ. ImPACT, CANTAB, ANAM κ.λπ. απαιτούν γνώση λογισμικού συστήματος και διαχείρισής του. Επίσης, το περιβάλλον στο οποίο πραγματοποιείται η αξιολόγηση πρέπει να επιτρέπει την αλληλεπίδραση με έναν εξεταστή και να υπάρχει βοήθεια σε περίπτωση αντιμετώπισης δυσκολιών [32].

Από την αρχή της πανδημίας COVID-19 οι ηλεκτρονικές πλατφόρμες δικτύωσης και επικοινωνίας ήταν το πιο σημαντικό εργαλείο διαχείρισης και παροχής υπηρεσιών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κατανοώντας τις αρνητικές συνέπειες της πανδημίας και θέλοντας να στηρίξει την έγκαιρη παροχή πληροφοριών και υπηρεσιών, στήριξε τη στρατηγική ψηφιακής επικοινωνίας σε διεθνές επίπεδο με στόχο να μειωθεί ο κίνδυνος στη δημόσια υγεία (33). Όμως, όσον αφορά την τηλεϊατρική η πρόκληση τέτοιων εφαρμογών είναι μεγάλη και πρέπει να γίνει με ορθή στρατηγική και εξασφάλιση του σωστού τρόπου λειτουργίας της. Συγκεκριμένα, πρέπει να γίνουν αρκετές δοκιμασίες οι οποίες θα αποδείξουν την αποτελεσματικότητα της τηλεϊατρικής σε όλους τους ευάλωτους πληθυσμούς κι όχι μόνο σε ασθενείς με συγκεκριμένες παθήσεις, για παράδειγμα να δούμε πληθυσμούς με ήπια γνωστική διαταραχή και διάφορες μορφές άνοιας. Επίσης,

θα πρέπει να γίνει στάθμιση των ψυχομετρικών δοκιμασιών σε όλους τους πληθυσμούς με παθήσεις του Κεντρικού νευρολογικού συστήματος, διότι μέχρι στιγμής οι περισσότερες έρευνες εστιάζουν σε ασθενείς με εγκεφαλικά επεισόδια, κάτι που εμποδίζει τους νευρολόγους και άλλες ειδικότητες να έχουν μια έγκυρη αξιολόγηση σε άλλες παθήσεις όπως είναι η άνοια. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές πρέπει να εστιάσουν στη δημιουργία αντίστοιχων πρωτοκόλλων για την απόκτηση βάσιμων πληροφοριών και γνώσεων. Με αυτό τον τρόπο η τηλεϊατρική και άλλες καινοτόμες ψηφιακές στρατηγικές μπορούν να στηρίξουν σημαντικά τη παρούσα κρίση όχι μόνο για την καταπολέμηση του COVID-19 αλλά και για την αντιμετώπιση διάφορων προκλήσεων στο τομέα της υγείας που σχετίζονται με ζητήματα όπως είναι η απομόνωση των ασθενών και οι συχνές ανάγκες ιατρικής και ψυχολογικής υποστήριξης [34]. Τέλος, οι ψηφιακές λύσεις για τη αντιμετώπιση θεμάτων υγείας με αφετηρία την πανδημία COVID-19 ως την μεγαλύτερη μέχρι στιγμής παγκόσμια κρίση της υγείας στην ψηφιακή εποχή, παρέχει τη δυνατότητα να βρεθούν νέοι τρόποι εξέτασης, καταγραφής και ελέγχου των ασθενών [35].

### Βιβλιογραφία

- Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):547-60.
- Yamamoto V, Bolanos JF, Fiallos J, Strand SE, Morris K, Shahrokhinia S, et al. COVID-19: Review of a 21st century pandemic from etiology to neuro-psychiatric implications. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(2):459-504.
- Wang H, Li T, Barbarino P, Gauthier S, Brodaty H, Molinuevo JL, et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10231):1190-1.
- Lynch C. World Alzheimer Report 2019 - Attitudes to dementia, global survey. In: 2020 Alzheimer's Association International Conference. ALZ; 2020.
- Bennett DA, Yu L, Yang J, Srivastava GP, Aubin C, De Jager PL. Epigenomics of Alzheimer's disease. *Transl Res*. 2015;165(1):200-20.
- Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical presentation of COVID19 in dementia patients. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(6):1-3.
- Kuo C-L, Pilling LC, Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Kuchel GA, et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]*. 2020; Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/advance-article/doi/10.1093/gerona/glaa131/5843454>.
- Suárez-González A, Livingston G, Low LF, Cahill S, Hennelly N, Dawson WD, et al. Impact and mortality of COVID-19 on people living with dementia: Cross-country report. 2020 [cited 2020 Oct 30]; Available from: [https://pdxscholar.library.pdx.edu/aging\\_pub/66/](https://pdxscholar.library.pdx.edu/aging_pub/66/).
- Yao H, Chen J-H, Xu Y-F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e21.
- Drazen JM. SARS--looking back over the first 100 days. *N Engl J Med*. 2003;349(4):319-20.
- Karlberg J, Chong DSY, Lai WYY. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):229-31.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
- Rainero I, Bruni AC, Marra C, Cagnin A, Bonanni L, Cupidi C, et al. Acute clinical impact of COVID-19 quarantine on patients with Alzheimer's disease and other dementias: An observational study. *SSRN Electron J [Internet]*. 2020 [cited 2020 Oct 30]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3627275>.
- Gordon A, Goodman C, Actherberg W, Barker RO, Burns E, Hanratty B, et al. COVID in care homes – difficulties and dilemmas in healthcare delivery. *Age Ageing [Internet]*. 2020 [cited 2020 Oct 30]; Available from: <https://uhra.herts.ac.uk/handle/2299/22709>.
- Velayudhan L, Aarsland D, Ballard C. Mental health of people living with dementia in care homes during COVID-19 pandemic. *Int Psychogeriatr*. 2020;1-2.
- Vik-Mo AO, Giil LM, Borda MG, Ballard C, Aarsland D. The individual course of neuropsychiatric symptoms in people with Alzheimer's and Lewy body dementia: 12-year longitudinal cohort study. *Br J Psychiatry*. 2020;216(1):43-8.
- Boutoleau-Brettonnière C, Pouclet-Courtemanche H, Gillet A, Bernard A, Deruet AL, Gouraud I, et al. The effects of confinement on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease during the COVID-19 crisis. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):41-7.
- Klein BC, Busis NA. COVID-19 is catalyzing the adoption of teleneurology. *Neurology*. 2020;94(21):903-4.
- Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic: A call to action. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e18810.
- Takeda C, Guyonnet S, Ousset PJ, Soto M, Vellas

- B. Toulouse Alzheimer's clinical research center recovery after the COVID-19 crisis: Telemedicine an innovative solution for clinical research during the Coronavirus pandemic. *J Prev Alzheimers Dis.* 2020;7(4):301-4.
21. McGinley MP, Ontaneda D, Wang Z, Weber M, Shook S, Stanton M, et al. Teleneurology as a solution for outpatient care during the COVID-19 pandemic. *Telemed J E Health [Internet].* 2020;(tmj.2020.0137). Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/tmj.2020.0137>.
  22. Chapman JE, Cadilhac DA, Gardner B, Ponsford J, Bhalla R, Stolwyk RJ. Comparing face-to-face and videoconference completion of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in community-based survivors of stroke. *J Telemed Telecare.* 2019;1357633X19890788.
  23. Berg J-L, Durant J, Léger GC, Cummings JL, Nasreddine Z, Miller JB. Comparing the electronic and standard versions of the Montreal Cognitive Assessment in an outpatient memory disorders clinic: A validation study. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(1):93-7.
  24. Parlar ME, Spilka MJ, Wong Gonzalez D, Ballantyne EC, Dool C, Gojmerac C, et al. "You can't touch this": delivery of inpatient neuropsychological assessment in the era of COVID-19 and beyond. *Clin Neuropsychol.* 2020;1-16.
  25. Brearly TW, Shura RD, Martindale SL, Lazowski RA, Luxton DD, Shenal BV, et al. Neuropsychological test administration by videoconference: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017;27(2):174-86.
  26. Bilder RM, Postal KS, Barisa M, Aase DM, Cullum CM, Gillaspay SR, et al. InterOrganizational practice committee recommendations/guidance for teleneuropsychology (TeleNP) in response to the COVID-19 pandemic. *Clin Neuropsychol.* 2020;1-21.
  27. Hammers DB, Stolwyk R, Harder L, Cullum CM. A survey of international clinical teleneuropsychology service provision prior to and in the context of COVID-19. *Clin Neuropsychol.* 2020;1-17.
  28. Bunker L, Hshieh TT, Wong B, Schmitt EM, Trivison T, Yee J, et al. The SAGES telephone neuropsychological battery: correlation with in-person measures: In-person to telephone neuropsychology battery. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(9):991-9.
  29. Marra DE, Hamlet KM, Bauer RM, Bowers D. Validity of teleneuropsychology for older adults in response to COVID-19: A systematic and critical review. *Clin Neuropsychol.* 2020;1-42.
  30. Schneider RB, Biglan KM. The promise of telemedicine for chronic neurological disorders: the example of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):541-51.
  31. Park H-Y, Jeon S-S, Lee J-Y, Cho A-R, Park JH. Korean version of the Mini-Mental State Examination using smartphone: A validation study. *Telemed J E Health.* 2017;23(10):815-21.
  32. Patrick CJ, Iacono WG, Venables NC. Incorporating neurophysiological measures into clinical assessments: Fundamental challenges and a strategy for addressing them. *Psychol Assess.* 2019;31(12):1512-29.
  33. Fagherazzi G, Goetzinger C, Rashid MA, Aguayo GA, Huiart L. Digital health strategies to fight COVID-19 worldwide: Challenges, recommendations, and a call for papers. *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e19284.
  34. Bolt SR, Steen JT, Mujezinović I, Janssen DJA, Schols JMGA, Zwakhalen SMG. Practical nursing recommendations for palliative care for people with dementia living in long-term care facilities during the COVID-19 pandemic: A rapid scoping review. *International Journal of Nursing Studies.* 2020;103781.
  35. Blandford A, Wesson J, Amalberti R, AlHazme R, Allwihan R. Opportunities and challenges for telehealth within, and beyond, a pandemic. *Lancet Glob Health [Internet].* 2020; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30362-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30362-4).

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER. ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ ΚΑΙ ΤΙ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΑΝΑΜΕΝΟΥΜΕ ΣΥΝΤΟΜΑ;

Γεώργιος Παρασκευάς\*, Ιωάννα Τσαντζαλή\*, Ελένη Σιδερά, Αικατερίνη Θεοδώρου, Αντώνης Μαυρόματος, Βασιλική Κότσαλη-Πετεινέλλη, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου, Μαριάννα Μπρέγιαννη, Κωνσταντίνος Βουμβουράκης

Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

\* Και οι δύο συγγραφείς συμμετείχαν εξίσου στη δημιουργία του παρόντος άρθρου

## Περίληψη

Κατά τα τελευταία 20-25 χρόνια δύο είναι οι κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων (αλλά και της διαταραχής στην λειτουργικότητα) στη νόσο Alzheimer (NA): οι αναστολείς της χολινεστεράσης (ΑΧ), η χρήση των οποίων θα πρέπει ιδανικά να ξεκινά στο ήπιο στάδιο της νόσου και ο αναστολέας των NMDA υποδοχέων μεμαντίνη που προορίζεται για το μέτριο στάδιο και μετά. Κατά τα τελευταία χρόνια δύο τροποποιήσεις έχουν εγκριθεί στις θεραπευτικές αυτές επιλογές: (α) η αύξηση των μέγιστων δόσεων των ΑΧ donepezil και ριβαστιγμίνη και (β) η έγκριση του θεραπευτικού συνδυασμού ΑΧ με μεμαντίνη στο μέτριο στάδιο και μετά. Παράλληλα, υπάρχουν κείμενα ομοφωνίας ειδικών, τοπικές οδηγίες ή/και εγκρίσεις στην κατηγορία των φαρμακευτικών τροφίμων για το ginkgo biloba, το Fortasyn Connect και την τραμιπροσάτη (ομοταυρίνη) με τα δύο τελευταία να προορίζονται κυρίως για τις πρωιμότερες μορφές της ΝΑ (ήπια νοητική διαταραχή ή ήπια άνοια). Επειδή στην κατηγορία των φαρμακευτικών θεραπειών, πέραν των ΑΧ και της μεμαντίνης δεν έχει γίνει πρόσφατα κάποια προσθήκη, αναμένεται με ενδιαφέρον η απόφαση για πιθανή έγκριση από τους ειδικούς οργανισμούς των ΗΠΑ, ως προς στα μονοκλωνικά αντισώματα (αντουκανουμάμπη), δεδομένου ότι έτσι θα μπορεί να παρέχεται μια θεραπεία, όχι συμπτωματική, αλλά τροποποιητική βασικών παθοβιοχημικών μηχανισμών της νόσου.

**Λέξεις ευρετηρίου:** νόσος Alzheimer, donepezil, ριβαστιγμίνη, γκαλανταμίνη, μεμαντίνη, αντουκανουμάμπη

## DRUG TREATMENT FOR THE COGNITIVE SYMPTOMS OF ALZHEIMER'S DISEASE. WHERE ARE WE NOW AND WHAT COULD BE EXPECTED IN THE NEAR FUTURE?

George P. Paraskevas, Ioanna Tsantali, Eleni Sideri, Aikaterini Theodorou, Antonis Mavromatos, Vasiliki Kotsali-Peteinelli, Georgia Papaioannopoulou, Marianna Bregianni, Konstantinos Voumvourakis

2<sup>nd</sup> Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, «Attikon» General University Hospital

## Abstract

The last 20-25 years 2 drug categories have been used for the treatment of cognitive symptoms in Alzheimer's disease (AD): cholinesterase inhibitors (ChEIs), which ideally should be started at the mild stage of AD and the NMDA inhibitor memantine which is used from the moderate stage onwards. During the last years 2 modifications have been approved: (a) increase of the maximal dosage of donepezil and rivastigmine and (b) approval of combination treatment with ChEIs and memantine from the moderate stage onwards. Furthermore, expert consensus reports, incorporation in local guidelines and/or approval in the category of nutraceuticals or medical foods have occurred for ginkgo biloba, Fortasyn Connect and

tramiprosate with the last two targeting early AD (mild cognitive impairment or early stage dementia). Given that for drug treatment no addition has occurred the last years, the decision of FDA in USA for possible approval of monoclonal antibodies (aducanumab) is expected with interest, since it may offer the first disease-modifying approach for AD.

**Key words:** Alzheimer's disease, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, aducanumab

## Εισαγωγή

Μέχρι την δεκαετία του 1980, αποτελεσματική θεραπεία για τη νοτική έκπτωση στη νόσο Alzheimer (NA) δεν υπήρχε. Ωστόσο, η διαμόρφωση της «χολινεργικής θεωρίας» για τη NA [1] οδήγησε στην ανάπτυξη, έγκριση και εμπορική χρήση κατά την δεκαετία του 1990 των αναστολέων της χολινεστεράσης (ΑΧ) [2]. Ιστορικά, η τακρίνη ήταν το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας, που έδειξε στατιστικώς σημαντική αποτελεσματικότητα, αλλά τελικά σταμάτησε να χρησιμοποιείται λόγω σημαντικών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, δίνοντας την θέση της στους τρεις επόμενους ΑΧ, που εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα και είναι, κατά σειρά εμφάνισής τους στην αγορά, η donepezίνη, η ριβασιγμίνη και η γκαλανταμίνη [3]. Μερικά χρόνια αργότερα, στη θεραπευτική φαρέτρα προστέθηκε η μεμαντίνη, ένας μη ανταγωνιστικός αναστολέας (τροποποιητής) των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού [4]. Τα φάρμακα αυτά αποτελούν κατά τα τελευταία 20-25 χρόνια τους δύο βασικούς πυλώνες της θεραπευτικής των νοτικών λειτουργιών της NA, όμως κατά τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει κάποιες τροποποιήσεις και προσθήκες. Αυτές αφορούν (α) στην αύξηση των μέγιστων δόσεων των ΑΧ donepezίνη και ριβασιγμίνη, (β) την συγχορήγηση ΑΧ με μεμαντίνη στο μέσο-σοβαρό στάδιο της NA, (γ) την ύπαρξη τοπικών/εθνικών οδηγιών ή έγκριση ή ομοφωνία ειδικών για κάποιες ουσίες ή φαρμακευτικά τρόφιμα.

## Κλασσικά φάρμακα: Οι αναστολείς της χολινεστεράσης

Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 2000 είχε γίνει αντιληπτό, ότι οι ΑΧ έχουν μια ήπια μεν, αλλά κλινικώς

(και όχι μόνο στατιστικώς) σημαντική αποτελεσματικότητα στη NA, παρουσιάζοντας οφέλη όχι μόνο στις νοτικές διαταραχές [5], αλλά και στην καθημερινή λειτουργικότητα [6], τις ψυχιατρικές-συμπεριφορικές διαταραχές [7] και την επιβάρυνση των φροντιστών [8]. Η δοσολογία που προτεινόταν τότε φαίνεται στον πίνακα 1. Με το δοσολογικό αυτό σχήμα, επιτυγχάνεται μια μέση αύξηση των επιδόσεων στην δοκιμασία MMSE κατά 1-2 βαθμούς και στην δοκιμασία ADAS-cog κατά 2-4 βαθμούς, πλέον εμφανής περί τον 3ο μήνα θεραπείας [9, 10, 11]. Η αύξηση αυτή στις επιδόσεις των νευροψυχολογικών δοκιμασιών είναι μεν στατιστικώς σημαντική, αλλά δεν γίνεται αντιληπτή από όλους τους ασθενείς. Για πολλούς ασθενείς και περιθάλπτοντες, εκλαμβάνεται περισσότερο σαν σταθεροποίηση, παρά σαν βελτίωση και, πραγματικά, αρκετοί ασθενείς διατηρούνται σε επίπεδα μεγαλύτερα ή ίσα με αυτά προ της ενάρξεως της αγωγής για 12 περίπου μήνες [5]. Μετά την αρχική αυτή περίοδο σταθεροποίησης αρχίζει σταδιακή μείωση των επιδόσεων, όμως ο ασθενής που λαμβάνει αγωγή με ΑΧ καθυστερεί να χρειαστεί εισαγωγή σε οίκο ευγηρίας κατά 12-15 μήνες [12], ίσως και περισσότερο. Σε μια ανοικτή μελέτη «πραγματικού κόσμου», σε εξωτερικό ιατρείο τριτοβάθμιου κέντρου [13], συνθέτοντας δεδομένα από τους τρεις ΑΧ στην μέγιστη (της εποχής εκείνης) ανεκτή δόση, η διάμεσος περίοδος «σταθεροποίησης» ήταν λίγο περισσότερο από ένα έτος, αλλά και μετά την πρώτη αυτή ευνοϊκή περίοδο, η μέση ταχύτητα επιδείνωσης παρέμενε μικρότερη από αυτήν προ της ενάρξεως θεραπείας και πέραν του 1ου και ίσως πέραν και του 2ου έτους, με μόνο 12% των ασθενών να παρουσιάζουν συνεχιζόμενη εξ αρχής επιδείνωση με ρυθμό ίσο ή μεγαλύτερο αυτού προ της ενάρξε-

**Πίνακας 1.** Παλαιότερα δοσολογικά σχήματα και σημερινές μέγιστες δόσεις

Μόριο	Αρχικό δοσολογικό σχήμα	Μέγιστη δόση σήμερα
<b>Αναστολείς χολινεστεράσης</b>		
Donepezίνη	Per os 5 mg/d → 10 mg/d σε μηνιαία βήματα	Per os 20 mg/d
Ριβασιγμίνη	Per os 1,5 mg bid → 3 mg bid → 4,5 mg bid → 6 mg bid (ανά 4 εβδομάδες) ή διαδερμικά 4,6 mg/d → 9.5 mg/d (μηνιαία βήματα)	Διαδερμικά 13,3 mg/d
Γκαλανταμίνη	Per os 8 mg/d → 16 mg/d → 24 mg/d (ανά 4 εβδομάδες)	Per os 24 mg/d (αμετάβλητη)
<b>Αναστολείς NMDA υποδοχέων</b>		
Μεμαντίνη	Per os 5 mg/d → 10 mg/d → 15 mg/d → 20 mg/d σε εβδομαδιαία βήματα	20 mg/d (αμετάβλητη)

ως αγωγής. Στην ίδια μελέτη, οι ΑΧ επιτύχαναν μια μέση καθυστέρηση μετάπτωσης στο επόμενο στάδιο άνοιας κατά περίπου 8 μήνες. Όμως, αν η θεραπεία άρχιζε στο μεσαίο στάδιο της ΝΑ, τότε η καθυστέρηση ήταν στατιστικώς σημαντική μιν, αλλά περιορισμένη στους 2 μήνες. Αν, αντίθετα, άρχιζε στο αρχικό στάδιο της ΝΑ, τότε η καθυστέρηση εκτινασσόταν στους 19 περίπου μήνες (περίπου 1,5 έτος), επιβεβαιώνοντας και στην καθημερινή πράξη, ότι η θεραπεία πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα [13].

Τα παραπάνω οφέλη, αν και κλινικώς σημαντικά και ευπρόσδεκτα, ιδίως ως προς την καθυστέρηση επέλευσης του επόμενου ή και του τελικού σταδίου (ανάγκη περιθαλψης σε ίδρυμα, αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, θάνατος) θεωρήθηκαν από πολλούς (γιατρούς και περιθάλποντες) ως ήπια [14] και χρίζοντα ενίσχυσης [8]. Σε μια προσπάθεια βελτιστοποίησης, κατά την τελευταία δεκαετία, επιχειρήθηκε η αύξηση των δόσεων πάνω από τις προηγουμένως θεωρούμενες ως μέγιστες.

**Δονεπεζίλη:** Σε μέτρια-σοβαρή ΝΑ και αφού ο ασθενής έχει παραμείνει χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 10 mg δονεπεζίλης ημερησίως, τουλάχιστον για 3 μήνες, μπορεί να δοκιμασθεί σταδιακή περαιτέρω αύξηση και για το σκοπό αυτό κυκλοφορεί στις ΗΠΑ και σε μερικές άλλες χώρες σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης δονεπεζίλης 23 mg ημερησίως. Σε σχέση με την κλασική μέγιστη δόση των 10 mg, αυτή η «υπερμέγιστη» δόση επιτυγχάνει σαφή επιπρόσθετα οφέλη στον λόγο, στην οπτικοχωρική αντίληψη και στην κατασκευαστική ικανότητα σε ασθενείς με MMSE  $\leq$  20, που επεκτείνονται και στην προσοχή και μνήμη σε ασθενείς με MMSE  $\leq$  16 [15]. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην έγκριση του σκεύασματος δονεπεζίλης των 23 mg και η χρήση του προτείνεται πλέον από διεθνείς συστάσεις [16]. Στην Ελλάδα, που δεν κυκλοφορεί το σκεύασμα αυτό, μπορεί να γίνει αργά σταδιακά προσεκτική τιτλοποίηση στα 15 mg και τελικά στα 20 mg ημερησίως. Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποδειχθούν ενοχλητικές σε μερικούς, όπως και η βραδυκαρδία σε επιρρεπείς ασθενείς. Θα πρέπει να εκτιμάται το προηγούμενο ιστορικό ανοχής στις μικρότερες δόσεις της δονεπεζίλης (ναυτία, έμετοι, ανορεξία, απώλεια βάρους, διάρροιας), το χαμηλό σωματικό βάρος (< 55 kg) και τυχόν βραδυκαρδία για οποιοδήποτε λόγο, πριν ξεκινήσει η τιτλοποίηση πάνω από τα 10 mg και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά [16].

**ΡΙβαστιγμίνη:** Χρησιμοποιείται ολιόενα και συχνότερα πλέον η φαρμακοτεχνική μορφή διαδερμικής απορρόφησης (για την αποφυγή γαστρεντερικών παρενεργειών) και αρχικά εδίδετο μέχρι την τότε θεωρούμενη ως μέγιστη δόση 9,5 mg ημερησίως. Κατά τα τελευταία χρόνια, έχει εγκριθεί διαδερμικό σκεύασμα στα 13,3 mg και μετά από τουλάχιστον 6 μήνες ασφαλούς χορήγησης στα 9,5 mg, μπορεί να δοθεί αυτή η αυξημένη δόση. Η αύξηση γίνεται καλά ανεκτή

στην πλειοψηφία των ασθενών και, σε σχέση με τα 9,5 mg, συνεπάγεται μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών που βελτιώνονται κατά  $\geq$  4 βαθμούς στην δοκιμασία ADAS-cog [17], μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών που δεν παρουσιάζουν επιδείνωση [17], 55% λιγότερη επιδείνωση συνολικά στη νοντική απόδοση [18] και 46% λιγότερη επιδείνωση στην ικανότητα επιτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων [18, 19], με καλύτερη διατήρηση λειτουργικής αυτονομίας [19].

**Έναρξη και διακοπή ΑΧ.** Αν και όλοι συμφωνούν ότι η έναρξη με ΑΧ θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα στην ήπια άνοια σε επίπεδο MMSE  $\leq$  26 (σε ήπια νοντική διαταραχή δεν υπάρχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα), δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν και πότε πρέπει να σταματά η αντιχολινεστερασική αγωγή καθώς είναι εντυπωσιακή η απουσία δεδομένων και σαφών συστάσεων γι' αυτό [20]. Σε κάποιες συστάσεις και οδηγίες προτείνεται διακοπή στο προχωρημένο στάδιο (σε κάποιο σημείο  $0 \leq$  MMSE  $\leq$  10), όταν πλέον «χάνεται ή δεν είναι μετρήσιμη η αποτελεσματικότητα», αλλά δεν υπάρχουν κριτήρια γι' αυτό, οπότε και η αίσθηση απώλειας αποτελεσματικότητας μπορεί να είναι συχνά υποκειμενική και απατηλή στην καθημερινή πρακτική. Αναγνωρίζοντας το παραπάνω, προτείνεται «εξατομίκευση», όμως και πάλι η ασαφής αυτή σύσταση δεν συνοδεύεται από κάποιους, έστω και στοιχειώδεις, αλγόριθμους. Πολλοί είναι αυτοί που συιστούν να μην γίνεται ποτέ διακοπή, αλλά ακόμα και αν αποφασιστεί αυτό στο προχωρημένο στάδιο, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, με ετοιμότητα για άμεση επανέναρξη, εφ' όσον εμφανιστεί επιδείνωση (νοντική ή συμπεριφορική).

### Κλασικά φάρμακα: Μεμαντίνη

Η θεραπεία με μεμαντίνη προορίζεται για το μέτριο και προχωρημένο στάδιο της ΝΑ. Δεν υπάρχουν αλλαγές ως προς στο δοσολογικό σχήμα και η έναρξη γίνεται τυπικά στα 5 mg ημερησίως και, σε βήματα των 5 mg η δόση τιτλοποιείται μέχρι τα 20 mg ημερησίως (σε 1 ή διαιρεμένη σε 2 δόσεις).

**Συχορήγηση μεμαντίνης με ΑΧ:** Παλαιότερα, δεν υπήρχαν δεδομένα, που να υποστηρίζουν την συχορήγηση ΑΧ με μεμαντίνη και, μέχρι πρόσφατα, έχουν εκφραστεί κάποιες αμφιβολίες για την περαιτέρω αποτελεσματικότητα του συνδυασμού [21]. Ωστόσο σταδιακά συσσωρεύτηκαν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι σε μέτριο και προχωρημένο στάδιο της ΝΑ (MMSE < 20) η προσθήκη μεμαντίνης επί του ΑΧ, συνοδεύεται από ήπια μιν αλλά στατιστικώς σημαντικά οφέλη σε νοντικές, λειτουργικές και συμπεριφορικές παραμέτρους [22, 23, 24, 25], συμπεριφορικές διαταραχές αλλά και από καθυστέρηση εισαγωγής σε ίδρυμα [23, 26]. Η συχορήγηση αυτή έχει ενσωματωθεί ήδη από το 2015 στις οδηγίες της EFNS-ENS/EAN για την θεραπευτική αντιμετώπιση της ΝΑ [27]. Στις ΗΠΑ επίσης κυκλοφορεί εγκεκριμένο σκεύασμα συνδυα-

σμού σε κάψουλες με μεμαντίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 7, 14, 21 ή 28 mg (αντιστοιχεί σε 5, 10, 15 και 20 mg ημερησίως του κλασσικού σκευάσματος) και σταθερή δόση δονεπεζίλης 10 mg [28]. Στην Ελλάδα, που δεν κυκλοφορεί συνδυασμός, μπορεί να συγορηγείται στην μέτρια-σοβαρή ΝΑ μεμαντίνη με οποιοδήποτε ΑΧ, ενώ η διαδερμική ριβασιγμίνη ή η από του στόματος δονεπεζίλη [16] μπορούν, αναλόγως της ανοχής να τιτλοποιηθούν σταδιακά, ή να έχουν ήδη τιτλοποιηθεί, μέχρι τις μέγιστες δόσεις των 13,3 ή 20 mg ημερησίως αντίστοιχα.

### Άλλες ουσίες και φαρμακευτικά τρόφιμα

**Ginkgo biloba:** Αν και παλαιότερα δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα που να επιτρέπουν την ύπαρξη οδηγιών υπέρ της χρήσης του εκχύλισματος αυτού, σταδιακά αθροίστηκαν ισχυρές ενδείξεις για οφέλη συγκρίσιμα με αυτά των ΑΧ και της μεμαντίνης [29]. Αυτά επέτρεψαν την διατύπωση συναίνεσης ειδικών για χορήγηση (240 mg συνολική ημερήσια δόση) σε ανοϊκό επίπεδο ή σε επίπεδο ήπιας νοητικής διαταραχής, στη ΝΑ, στη μικτή, αλλά και στην αγγειακή νοητική διαταραχή, για τις νοητικές παραμέτρους, αλλά και για τα συμπεριφορικά-ψυχιατρικά συμπτώματα, σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με ΑΧ ή/και μεμαντίνη, για μεγιστοποίηση του οφέλους ή όταν υπάρχει αίσθηση απώλειας αποτελεσματικότητας των παραπάνω φαρμάκων, ή και σαν μονοθεραπεία σε κάποιους ασθενείς που παρουσιάζουν κακή ανοχή σε ΑΧ και μεμαντίνη [29]. Στην ίδια δημοσίευση συναίνεσης, το εκχύλισμα θεωρείται γενικά καλά ανεκτό και, παρά προηγούμενες ανησυχίες, δεν επιβεβαιώνεται γενικά αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, ούτε σημαντική αλληλεπίδραση με αντιαρροματικά ή αντιπηκτικά φάρμακα, ωστόσο σε ασθενείς με πάνω από 4 μικροαιμορραγικές εστίες φλοιώδους εντόπισης θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή. Το εκχύλισμα αυτό συμπεριλαμβάνεται πλέον στις τοπικές κλινικές οδηγίες αρκετών χωρών, συμπεριλαμβανομένης της Γερμανίας και Ελλάδας.

**Ομοταυρίνη (τραμipροσάτη):** Το αμινοξύ ομοταυρίνη έχει την ικανότητα να μειώνει τη συσσώρευση του αμυλοειδούς Αβ (μειώνοντας τον σχηματισμό ολιγομερών) [30], με τη μέγιστη μείωση του Αβ<sub>42</sub> στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό να επιτυγχάνεται σε δόση 150 mg bid [31]. Παρουσιάζει επίσης και αντιφλεγμονώδη δράση. Στην άνοια της ΝΑ φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα σε νοητικές παραμέτρους ασθενών που φέρουν το ε4 αλληλότιπο του ΑΡΟΕ [32], ενώ παρουσιάζει οφέλη και σε ασθενείς με αμνησική ήπια νοητική διαταραχή [33]. Ακόμα και η αντιφλεγμονώδης δράση του φαίνεται να είναι εξαρτώμενη από την παρουσία του ΑΡΟΕε4 [34]. Το αμινοξύ αυτό δεν έχει εγκριθεί, τουλάχιστον ακόμα, ως φαρμακευτική θεραπεία για τη ΝΑ, αλλά έχει πάρει έγκριση ως «neutraceutical», παρέχοντας ακόμα μια ελκυστική επιλογή (λόγω και του θεωρητικού πλεονε-

κλήματος της εκλεκτικότητας στις ολιγομερείς μορφές του Αβ) για τη ήπια νοητική διαταραχή αμνησικού τύπου, αλλά και μια ενδεχόμενη επιπρόσθετη ουσία για την εγκυρωμένη (τουλάχιστον ήπια) άνοια στη ΝΑ, τουλάχιστον σε φορείς ΑΡΟΕε4.

**Fortasyn Connect:** Πρόκειται για φαρμακευτικό τρόφιμο, που περιέχει πολλαπλά σημαντικά διατροφικά μόρια (δοκοσανεξανοϊκό οξύ, εικοσιπεντανοϊκό οξύ, μονοφωσφορική ουριδίνη, χολίνη, φωσφολιπίδια, σεληνίο, βιταμίνες Β12, Β6, C, E και φυλλικό οξύ) και κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Suvenaid® (Nutricia). Ο παραπάνω συνδυασμός μορίων υποστηρίζει τη βιοσύνθεση και ακεραιότητα των νευρωνικών μεμβρανών και των συνάψεων, παρέχοντας κάποια οφέλη σε ασθενείς με ΝΑ, που φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερα όταν χορηγείται στα αρχικά στάδια της νόσου [35]. Έτσι, διατυπώθηκε συναίνεση ειδικών, που προτείνει να θεωρείται ως επιλογή και το σκεύασμα αυτό στα αρχικά στάδια της ΝΑ δηλ. στην ήπια νοητική διαταραχή και στην ήπια άνοια, η χρήση να συνεχίζεται για τουλάχιστον 2 έτη και να διακόπτεται σε περίπτωση δυσανεξίας, απώλειας αποτελεσματικότητας, ή όταν ο ασθενής εισέρχεται στο μέτριο-σοβαρό στάδιο [36].

Με βάση τα παραπάνω, η αδρή θεραπευτική προσέγγιση, που ακολουθείται στο ιατρείο μας, με αρκετή εξατομίκευση αναλόγως αποτελεσματικότητας-ανοχής, φαίνεται στον Πίνακα 2. Γενικά, η έναρξη αγωγής το συντομότερο δυνατόν, η τιτλοποίηση με τον προβλεπόμενο ρυθμό (αποφεύγοντας χωρίς λόγο καθυστερήσεις) και η συνέχιση χωρίς διακοπές συνοδεύεται από τα μεγαλύτερα οφέλη [3].

### Πιθανές μελλοντικές θεραπείες

Τα τελευταία χρόνια οι κλινικές δοκιμές παραγόντων, που εμποδίζουν τη συσσώρευση αμυλοειδούς Αβ, έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον ως θεραπευτικές παρεμβάσεις, που δεν είναι συμπτωματικές, αλλά στοχεύουν σε έναν από τους βασικούς παθοβιοχημικούς μηχανισμούς της ΝΑ [37]. Μέχρι τη στιγμή που γραφόταν το παρόν άρθρο (αρχές Σεπτεμβρίου 2020), καμία από τις θεραπείες αυτές δεν έχει πάρει έγκριση. Πολλές απ' αυτές, παρά την σημαντική (μερικές φορές θεαματική) ελάττωση του αμυλοειδικού φορτίου, είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα και έχουν πιθανολογηθεί διάφοροι λόγοι γι' αυτό, όπως η χορήγηση σε πιο προχωρημένα στάδια της ΝΑ, η απώλεια και των φυσιολογικών δράσεων του Αβ, ή η στόχευση μεγαλύτερων πολυμερών του Αβ και όχι των ευδιάλυτων ολιγομερών [38, 39]. Όμως τουλάχιστον 3 (και ενδεχομένως 4) μόρια φαίνεται να έχουν αποτελεσματικότητα και υψηλές πιθανότητες για έγκριση προς χρήση [40].

Σε μια συγκριτική ανασκόπηση των διαφόρων διαθέσιμων δεδομένων [40], το μονοκλωνικό αντίσωμα αντουκανουμάμπη (Biogen), σε πρώιμα στάδια της ΝΑ φαίνεται να επιφέρει 27% βελτίωση (σε σχέση με το placebo) σε νοητικές παραμέτρους και 22% σε πα-



**Πίνακας 2.** Προτεινόμενο σχήμα θεραπευτικής προσέγγισης νόσου Alzheimer, ανάλογα με το στάδιο προσέλευσης, όπως χρησιμοποιείται στο ιατρείο μας. Το σχήμα είναι απλοποιημένο και η εξατομίκευση απαραίτητη (αναλόγως αποτελεσματικότητας-ανοχής)

Στάδιο της νόσου	Χορηγούμενη αγωγή
<b>Ασθενής που προσέρχεται σε ήπια νοτική διαταραχή</b>	
Ήπια νοτική διαταραχή	Εκτιμάται η πιθανότητα έναρξης ginkgo biloba, ή τραμipροσάτς, ή Fortasyn Connect.
Ήπιο στάδιο	Προσθήκη αναστολέα χολινεστεράσης με σταδιακή τιτλοποίηση.
Μέτριο στάδιο	Ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει, ή να τιτλοποιηθεί σε ημερήσια δόση 13,3 mg ριβασιγμίνης ή 15-20 mg δονεπεζίλης αναλόγως ανοχής. Παράλληλα έναρξη και σταδιακή τιτλοποίηση μεμαντίνης. Η τραμipροσάτη ή το Fortasyn Connect, μπορούν να διακοπούν, αλλήλα μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Σοβαρό στάδιο	Συνέχιση συνδυασμού αντιχολινεστερασικού (στη μέγιστη ανεκτή δόση) και μεμαντίνης. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
<b>Ασθενής που προσέρχεται σε ήπιο στάδιο</b>	
Ήπιο στάδιο	Έναρξη αναστολέα χολινεστεράσης με σταδιακή τιτλοποίηση. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba ή τραμipροσάτς ή Fortasyn Connect.
Μέτριο στάδιο	Ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει, ή αλλήλως να τιτλοποιηθεί σε ημερήσια δόση 13,3 mg ριβασιγμίνης ή 15-20 mg δονεπεζίλης αναλόγως ανοχής. Παράλληλα έναρξη και σταδιακή τιτλοποίηση μεμαντίνης. Η τραμipροσάτη ή το Fortasyn Connect, μπορούν να διακοπούν, αλλήλα μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Σοβαρό στάδιο	Συνέχιση συνδυασμού αντιχολινεστερασικού (στη μέγιστη ανεκτή δόση) και μεμαντίνης. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
<b>Ασθενής που προσέρχεται σε μέτριο στάδιο</b>	
Μέτριο στάδιο	Η αγωγή μπορεί να ξεκινήσει από αντιχολινεστερασικό ή από μεμαντίνη και μετά την τιτλοποίηση του ενός προστίθεται το δεύτερο. Έτσι, ο ασθενής θα πρέπει να τιτλοποιηθεί σε ημερήσια δόση 13,3 mg ριβασιγμίνης ή 15-20 mg δονεπεζίλης και επίσης να τιτλοποιηθεί σε 20 mg μεμαντίνης αναλόγως ανοχής. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
Σοβαρό στάδιο	Συνέχιση συνδυασμού αντιχολινεστερασικού (στη μέγιστη ανεκτή δόση) και μεμαντίνης. Μπορεί να εκτιμηθεί και η πιθανότητα προσθήκης ginkgo biloba.
<b>Ασθενής που προσέρχεται σε σοβαρό στάδιο</b>	
Σοβαρόστάδιο	Έναρξη αγωγής με μεμαντίνη. Εκτιμάται η πιθανότητα προσθήκης αντιχολινεστερασικού και/ή ginkgo biloba.

ραμέτρους συνολικής λειτουργικότητας, με εμφάνιση σχετιζόμενων με το αμυλοειδές απεικονιστικών βλαβών (ΣΑΑΒ) στο 35% των ασθενών, ενώ παράλληλα παρατηρείται σημαντική μείωση του αμυλοειδικού φορτίου (κατά 80%) και του φορτίου πρωτεΐνης τ στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Στην ίδια ανασκόπηση, το μονοκλωνικό αντίσωμα BAN2401 (Eisai) χορηγούμενο σε πρώιμη ΝΑ, με εμφάνιση ΣΑΑΒ στο 10%, παρουσιάζει 47% όφελος σε νοτικές παραμέτρους, αλλήλα όχι στατιστικά σημαντική διαφορά (26%) σε παραμέτρους συνολικής λειτουργικότητας, με 90% μείωση του αμυλοειδικού φορτίου στο PET. Η προαναφερθείσα τραμipροσάτη, υπό την ονομασία ALZ-801 (Alzheon), συνοδεύεται από 125% όφελος

στην νοτική απόδοση, 81% όφελος στην λειτουργικότητα και από απουσία ΣΑΑΒ, όταν χορηγείται σε ομοζυγώτες APOE4/ε4 με ήπια ΝΑ. Ένα ακόμα μονοκλωνικό αντίσωμα, η γκαντενερουμάμη (Roche), στην πρώιμη ΝΑ, συνοδεύεται από 75% μείωση του αμυλοειδικού φορτίου στο PET, με ΣΑΑΒ της τάξης του 28-42%, αποκατάσταση κατά 31% της φωσφο-τ του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε σχέση με το placebo (η μεγαλύτερη απ' όλα τα αντισώματα), όμως δεν έχει δείξει μέχρι στιγμής σημαντικά κλινικά οφέλη (οι δοκιμές συνεχίζονται). Από τα παραπάνω μόρια, η αντουκανουμάμη βρίσκεται ήδη υπό έλεγχο του φακέλου στις ΗΠΑ με επιταχυνθείσες διαδικασίες και αναμένεται η απόφαση του FDA.

**Βιβλιογραφία**

1. Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lipka AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;228:408-417.
2. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors do more than inhibit cholinesterase. In: Becker R, Giacobini E (Eds): *Alzheimer's disease. From molecular biology to therapy*. Boston, Birkhauser. 1996:187-204.
3. Καπάκη Ε, Παρασκευάς ΓΠ. Σύγχρονη θεραπευτική θεώρηση της νόσου Alzheimer και άλλων ανοϊκών διαταραχών. Ανατύπωση 2004. Αθήνα, ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις.
4. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9:1397-1406.
5. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: from the Calabar bean to Alzheimer therapy. In: *Cholinesterases and Cholinesterase inhibitors*. London, Martin Dunitz Ltd, 2000:181-226.
6. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD; «312» Study Group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-488.
7. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000;54(Suppl 3):A415.
8. Moghul S, Wilkinson D. Use of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2001;1:61-69.
9. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-495.
10. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000;44:236-241.
11. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269-2276.
12. Knopman D, Schneider L, Davis K, Talwalker S, Smith F, Hoover T, Gracon S. Long-term tacrine (Cognex) treatment: Effects on nursing home placement and morality. *Neurology* 1996;47:166-177.
13. Kapaki E, Paraskevas GP. The cognitive effects of cholinesterase inhibitor treatment in every-day practice. *Curr Med Res Opin* 2005;21:871-875.
14. Morris JC. Currently available therapy for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Therapy* 6TP.001:1-9. American Academy of Neurology, 53rd Annual Meeting, May 5-11, 2001.
15. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010;32:1234-1251.
16. Sabbagh M, Han S, Kim S, Na HR, Lee JH, Kandiah N, et al. Clinical Recommendations for the Use of Donepezil 23 mg in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease in the Asia-Pacific Region. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016;6:382-395.
17. Molinuevo JL, Frölich L, Grossberg GT, Galvin JE, Cummings JL, Krahnke T, Strohmaier C. Responder analysis of a randomized comparison of the 13.3 mg/24 h and 9.5 mg/24 h rivastigmine patch. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:9.
18. Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, Molinuevo JL, et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm<sup>2</sup>) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:341-353.
19. Grossberg G, Cummings J, Frölich L, Bellelli G, Molinuevo JL, Krahnke T, Strohmaier C. Efficacy of higher dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch on instrumental activities of daily living in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2013 Sep;28(6):583-591.
20. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, Mitchell BG, Kunik ME. A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018;26:134-147.
21. Glinz D, Gloy VL, Monsch AU, Kressig RW, Patel C, McCord KA, et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20093.
22. Lawler E, Avila A. Alzheimer Disease: Monotherapy vs. Combination Therapy. *Am Fam Physician* 2017;95(7):452.
23. Atri A, Rountree SD, Lopez OL, Doody RS. Validity, significance, strengths, limitations, and evidentiary value of real-world clinical data for combination therapy in Alzheimer's disease: comparison of efficacy and effectiveness studies. *Neurodegener Dis* 2012;10:170-174.
24. Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, Chou KR. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0183586.
25. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An

- Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2017;60:401-425. doi: 10.3233/JAD-170424.
26. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-607.
  27. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:889-898.
  28. Deardorff WJ, Grossberg GT. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3267-3279.
  29. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, Ng LL, Mamun K, Merchant RA, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS Neurosci Ther* 2019;25:288-298.
  30. Kocis P, Tolar M, Yu J, Sinko W, Ray S, Blennow K, et al. Elucidating the Aβ42 anti-aggregation mechanism of action of tramiprosate in Alzheimer's disease: integrating molecular analytical methods, pharmacokinetic and clinical data. *CNS Drugs*. 2017;31(6):495-509.
  31. Aisen PS, Saumier D, Briand R, Laurin J, Gervais F, Tremblay P, Garceau D. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:1757-1763.
  32. Abushakra S, Porsteinsson A, Vellas B, Cummings J, Gauthier S, Hey JA, et al. Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The «APOE4 Gene-Dose Effect». *J Prev Alzheimers Dis* 2016;3:219-228.
  33. Martorana A, Motta C, Koch G, Massaia M, Mondino S, Raniero I, et al., Effect of homotaurine in patients with cognitive impairment: results of an Italian observational retrospective study. *JGG* 2018;66:15-20.
  34. Bossù P, Salani F, Ciaramella A, Sacchinelli E, Mosca A, Banaj N, et al. Anti-inflammatory Effects of Homotaurine in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:285
  35. Rasmussen J. The LipiDiDiet trial: what does it add to the current evidence for Fortasyn Connect in early Alzheimer's disease? *Clin Interv Aging* 2019;14:1481-1492.
  36. Cummings J, Passmore P, McGuinness B, Mok V, Chen C, Engelborghs S, et al. Souvenaid in the management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:73
  37. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid-β-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:73-88.
  38. Panza F, Lozupone M, Dibello V, Greco A, Daniele A, Seripa D, et al. Are antibodies directed against amyloid-β (Aβ) oligomers the last call for the Aβ hypothesis of Alzheimer's disease? *Immunotherapy* 2019;11:3-6.
  39. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Imbimbo BP. Amyloid-β immunotherapy for Alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann Neurol*. 2019;85:303-315.
  40. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:95.

# Η ΠΡΩΤΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER. Η ΑΥΓΗ ΜΙΑΣ ΝΕΑΣ ΕΠΟΧΗΣ

Γεώργιος Π. Παρασκευάς<sup>1, 4</sup>, Παρασκευή Σακκά<sup>2, 4</sup>, Ελισσάβετ Καπάκη<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

<sup>2</sup> Εταιρεία Alzheimer Αθηνών και Εθνικό Παρατηρητήριο για την Άνοια - Alzheimer

<sup>3</sup> Α' Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

<sup>4</sup> Συντονιστική Επιτροπή του Κλάδου Νοσημάτων Διαταραχών και Άνοιας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

## Περίληψη

Μετά από σχεδόν 20 έτη, χαρακτηριζόμενα από έλλειψη ουσιαστικής προόδου στην θεραπευτική της νόσου Alzheimer, εγκρίθηκε στις ΗΠΑ με την διαδικασία της «επιταχυνόμενης έγκρισης» το μονοκλωνικό αντίσωμα aducanumab, ως θεραπεία μείωσης του συσσωρευμένου στο εγκεφαλικό παρέγχυμα β-αμυλοειδούς. Η θεώρηση της ελάττωσης του φορτίου αμυλοειδούς ως δείκτη αποτελεσματικότητας, η έλλειψη πλήρους απόδειξης κλινικής αποτελεσματικότητας σε αντίθεση με τις δυνωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες –με κυριότερη την εμφάνιση φαινομένου ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormalities)– και το υψηλό κόστος (σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας-κινδύνου), η αναγκαιότητα νέας μελέτης επιβεβαίωσης μετά την έγκριση, οι ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης (στάδιο νόσου, επιβεβαίωση διάγνωσης, τυχόν συνύπαρξη αμυλοειδικής αγγειοπάθειας), αποτέλεσαν μερικά από τα σημεία έντονης συζήτησης, που ακολούθησε μετά την έγκριση στις ΗΠΑ και την αναμονή της απόφασης των Ευρωπαϊκών οργανισμών. Παρά τα προαναφερθέντα, η έγκριση αυτή αποτελεί και την πρώτη στην ιστορία έγκριση αιτιολογικής θεραπείας για τη νόσο Alzheimer και υπό την έννοια αυτή, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα βήμα προς τα εμπρός. Ωστόσο, οι ασθενείς και οι συγγενείς τους θα πρέπει να ενημερώνονται λεπτομερώς από τους θεράποντες γιατρούς, ώστε να μην έχουν μη ρεαλιστικές προσδοκίες από την χρήση του aducanumab.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Νόσος Alzheimer, μονοκλωνικά αντισώματα, β-αμυλοειδές, aducanumab

## THE FIRST DISEASE-MODIFYING TREATMENT FOR ALZHEIMER'S DISEASE. THE DAWN OF A NEW ERA

George P. Paraskevas<sup>1, 4</sup>, Paraskevi Sakka<sup>2, 4</sup>, Elisabeth Kapaki<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> 2<sup>nd</sup> Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" General University Hospital, Athens

<sup>2</sup> Athens Alzheimer's Association and National Observatory for Dementia and Alzheimer's Disease

<sup>3</sup> 1<sup>st</sup> Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens

<sup>4</sup> Coordinating Panel, Branch of Cognitive Disorders and Dementia of the Greek Neurological Society

## Abstract

After almost 20 years, a new drug for Alzheimer's disease, the anti-amyloid monoclonal antibody aducanumab, was approved in the USA by the FDA under the accelerated approval pathway. The consideration of brain amyloid reduction as a surrogate end point indicating efficacy, indications and contraindications (disease stage, verification of the diagnosis, comorbidities, cerebral amyloid angiopathy), the need for a post-approval trial to verify the clinical benefits and financial issues (cost-effectiveness), all triggered discussions and debates worldwide. Despite controversies, this is the first disease-modifying treatment for Alzheimer's disease targeting one of the main neurochemical aspects of the disease and being a step forward in the treatment of this devastating disease. Patients and caregivers should be informed about the potential benefits and side-effects of the treatment, in order to avoid non-realistic expectations about this new treatment.

**Key words:** Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, aducanumab, beta amyloid

## Εισαγωγή

Οι εγκεκριμένοι θεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα στη νόσο Alzheimer (NA) είναι οι αναστολείς της χολινεστεράσης (δονεπεζίνη, ριβαστιγμίνη, γκαλνταντρίνη) και η μεμαντίνη (ρυθμιστής της γλυταμινεργικής νευρομεταβίβασης, για το μέτριο-σοβαρό στάδιο της νόσου)<sup>1</sup>. Οι παραπάνω ουσίες αποτελούν τα κύρια όπλα στη θεραπευτική φάρμακα και θεωρούνται ως «συμπτωματικές» θεραπείες καθώς, η βελτίωση που επιτυγχάνουν σε νοητικές και συμπεριφορικές παραμέτρους της νόσου οφείλεται στην εν μέρει αποκατάσταση νευρομεταβιβαστικών διαταραχών, που αποτελούν το τελικό αποτέλεσμα της νευροεκφυλιστικής διεργασίας.

Παρά τις βελτιώσεις της θεραπευτικής στρατηγικής κατά τα τελευταία χρόνια, όπως η εγκεκριμένη κυκλοφορία σκευασμάτων με μεγαλύτερες δόσεις δονεπεζίνης<sup>2,3</sup> ή ριβαστιγμίνης<sup>4,5</sup>, η συνδυασμένη χορήγηση αναστολέων της χολινεστεράσης με μεμαντίνη από το μέτριο στάδιο και μετά<sup>6</sup>, η επανεμφάνιση του ginkgo biloba σε επίσημες θεραπευτικές οδηγίες ορισμένων χωρών<sup>7</sup> και η σύσταση ως «nutraceutical» της τραμπιπροσάτης<sup>8</sup> και ως «medical food» του Fortasyn Connect<sup>9</sup>, η φαρμακευτική θεραπεία της NA ουσιαστικά δεν έχει αλλιάξει κατά τα τελευταία 18 έτη, παραμένοντας στις «συμπτωματικές» θεραπείες.

Πολλές δοκιμές φαρμάκων που στοχεύουν σε θεμελιώδεις παθολογικούς βιοχημικούς μηχανισμούς της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας της NA έχουν αποτύχει να δείξουν αποτελεσματικότητα ή συνοδεύονταν από ανεπιθύμητες ενέργειες απαγορευτικές για τη χρήση τους. Έτσι, παρά την εκτεταμένη ερευνητική δραστηριότητα, μέχρι τώρα δεν είχε εμφανιστεί κάποια «αιτιολογική» θεραπεία.

## Παθολογική νευροχημεία της νόσου Alzheimer

Δύο είναι τα παθολογικά βιοχημικά χαρακτηριστικά της NA, η ενδοκυττάρια εναπόθεση πρωτεΐνης τ (σε υπερφωσφορυλιωμένη μορφή) σχηματίζοντας τις νευροϊνιδιακές βλάβες<sup>10</sup> και η εξωκυττάρια εναπόθεση αμυλοειδούς (Αβ), σχηματίζοντας τις αμυλοειδικές πλάκες<sup>11</sup>.

Οι αμυλοειδικές πλάκες αποτελούνται από πολυμερισμένο αμυλοειδές, κυρίως Αβ<sub>42</sub>, αλλά η διαδικασία του πολυμερισμού γίνεται σταδιακά, αρχίζοντας από τα ευδιάλυτα μονομερή, που παρουσιάζουν παθολογική αναδίπλωση και σχηματίζουν μικρά ολιγομερή (αρχικά 2- ή 3μερή), εν συνεχεία ενδιάμεσα ολιγομερή (π.χ. 9- ή 12μερή), μεγαλύτερα ολιγομερή (Αβ\*52) (με τη διαλυτότητα να μειώνεται σταδιακά), πρωτοϊνίδια και τελικά πλήρως αδιάλυτο πολυμερισμένο αμυλοειδές<sup>12</sup>. Μονοκλωνικά αντισώματα κατά του αμυλοειδούς μπορούν να συνδέονται με διάφορες μορφές ολιγο- ή/και πολυμερισμένου Αβ<sub>42</sub> με αποτέλεσμα να το κάνουν πιο ευδιάλυτο και να κιντο-

ποιούν την απομάκρυνσή του από το παρέγχυμα, αντιμετωπίζοντας το αμυλοειδικό σκέλος της NA<sup>12,13</sup>. Έτσι τα αντιαμυλοειδικά αντισώματα θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια αιτιολογική θεραπεία για τη νόσο, ωστόσο παρά την σημαντική απομάκρυνση (ενίοτε σχεδόν καθαρισμό του εγκεφάλου από το αμυλοειδικό φορτίο) τα μέχρι πρότινος αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών μιας πλειάδας τέτοιων αντισωμάτων ήταν ασαφή ή αρνητικά<sup>13</sup>.

Φαίνεται όμως, ότι μερικά από τα αντισώματα έχουν κάποια δυναμική και τα περισσότερα στοιχεία μέχρι στιγμής αφορούν στο μονοκλωνικό αντίσωμα aducanumab.

## Δεδομένα αποτελεσματικότητας για το aducanumab

Στοιχεία για την φαρμακολογία και κλινική αποτελεσματικότητα του αντισώματος έχουν περιγραφεί σε συνέδρια<sup>14</sup> και συνοψίζονται σε διαδικτυακούς ιστότοπους διαφόρων φορέων<sup>15</sup>.

Το aducanumab (BIIB037) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG1, που συνδέεται με υψηλή εκλεκτικότητα με έναν επίτοπο του αμυλοειδούς Αβ. Στον εγκέφαλο παρουσιάζει σαφή προτίμηση για Αβ του παρεγχύματος, έναντι αυτού που βρίσκεται στο τοίχωμα των αγγείων. Συνδέεται με τις συσσωρευμένες μορφές του Αβ (ολιγομερή και ινίδια), αλλά όχι με τα μονομερή<sup>15</sup>.

Ήδη από το 2016 και τα δημοσιευμένα δεδομένα της μελέτης PRIME ήταν σαφές ότι το aducanumab προκαλεί πολύ σημαντική μείωση του φορτίου αμυλοειδικών πλάκων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα<sup>16</sup>. Η μελέτη φάσης 3 EMERGE είχε θετικό αποτέλεσμα καθώς οι ασθενείς που ελάμβαναν δόση 10 mg/kg είχαν στατιστικώς σημαντικά οφέλη στο πρωτογενές (CDR-SB) και στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία (MMSE, ADAS-cog, ADCS-ADL-MCI), με μείωση του ρυθμού επιδείνωσης κατά 22%<sup>14,15</sup>. Στη μελέτη φάσης 3 ENGAGE, δεν υπήρξαν θετικά αποτελέσματα στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, ωστόσο ανάλυση υποομάδων κατέδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει την μέγιστη δόση των 10 mg/kg για τουλάχιστον 10 φορές, παρουσίαζαν όφελος παρόμοιο με αυτό της EMERGE<sup>15</sup>. Κατόπιν τροποποίησης των πρωτοκόλλων και σε εκ νέου ανάλυση υπο-ομάδος με μεγαλύτερες αθροιστικές δόσεις σε φορείς APOE4, παρατηρήθηκε πάλι όφελος στην CDR-SB κατά 30% στους ασθενείς της EMERGE και 27% στους ασθενείς της ENGAGE<sup>15</sup>. Παράλληλα, πέραν της μεγάλης μείωσης του αμυλοειδικού φορτίου, υπήρξε και μείωση του φορτίου νευροϊνιδιακών βλαβών σε tau-PET και μείωση της phospho-tau στο ENY<sup>14,15</sup>.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι επιτυγχάνεται κάποιο όφελος (μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της NA) σε ασθενείς με ήπια άνοια ή ήπια νοητική διαταραχή που οφείλεται στη NA (επιβεβαιωμένη με ειδικούς βιοδεί-

κτες, όπως αυτοί του ENY, ή PET αμυλοειδούς), όταν λαμβάνουν την μέγιστη δόση των 10 mg/kg (ιδανικά για τουλάχιστον 10 εγχύσεις ή περισσότερο)<sup>17</sup>.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν σπάνια, συνήθως εύκολα αντιμετωπίσιμα αλλεργικά συμπτώματα κατά την ενδοφλέβια έγχυση, γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, ζάλη και σύγχυση<sup>18</sup>.

Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι το απεικονιστικό φαινόμενο ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormalities) το οποίο είτε με μορφή οιδήματος (ARIA-E), είτε με αιμορραγική μορφή (ARIA-H), αποτελεί πηγή ανησυχίας για τους γιατρούς και τους ασθενείς ή τους συγγενείς τους<sup>14-18</sup>. Είναι σχετικά συχνό φαινόμενο και εμφανίζεται σαν ARIA-E στο 35% (έναντι 3-10% στο placebo) και σαν ARIA-H στο 17-21% (έναντι 1-6% placebo), ενώ σε ομοζυγότες APOE4 το ARIA-E μπορεί να ανέρχεται στο 42-55% (έναντι 20% στο placebo). Στο 24% έως και 35% (έναντι 5% του placebo) είναι συμπτωματικό (κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη/ίλιγγος, συγχυτικοδιέγερση, αποπροσανατολισμός, απότομη επιδείνωση της νοτικής κατάστασης). Στη μεγάλη πλειοψηφία είναι διαχειρίσιμο (και στο 88% υφείται) με την προσωρινή διακοπή και επιβράδυνση της τιτλοποίησης, ή την μόνιμη διακοπή της αγωγής, όμως στο 0,3% μπορεί η κλινική βαρύτητα να είναι σοβαρή<sup>5, 16, 18</sup>. Η πιθανότητα εμφάνισης μειώνεται με την σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης<sup>16</sup>.

### Έγκριση από τον FDA (Food and Drug Administration)

Τα παραπάνω δεδομένα αποτελεσματικότητας, αν και οριακά επαρκή, οδήγησαν στις 7-6-2021 τον FDA στις ΗΠΑ στην έγκριση της χορήγησης aducanumab στη ΝΑ κατά το πρότυπο του «accelerated approval pathway», που ακολουθείται όταν θεωρείται χρήσιμο να χορηγηθεί ένα νέο υποσχόμενο φάρμακο σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών που πάσχουν από μια τόσο καταστροφική νόσο (η οποία μέχρι στιγμής έχει ήπια βελτίωση από τις χορηγούμενες συμπτωματικές θεραπείες), παρά την σχετική αβεβαιότητα ως προς την αποτελεσματικότητα<sup>19</sup>. Ωστόσο, θα απαιτηθεί νέα μελέτη επιβεβαίωσης αποτελεσματικότητας μετά την έγκριση, για πολλά έτη.

Μετά την έγκριση στις ΗΠΑ, ακολούθησε δημοσίευση από την Alzheimer Europe<sup>20</sup> και το Alzheimer<sup>21</sup>, δημοσίευση σχετικού κειμένου από το εκτελεστικό συμβούλιο (executive board) της European Alzheimer Disease Consortium (EADC)<sup>22</sup> και διαδικτυακό σεμινάριο που οργανώθηκε από την Alzheimer Association<sup>23</sup>, ενώ πυροδοτήθηκε διεθνώς έντονη συζήτηση με αντικρουόμενες απόψεις. Η θεώρηση της ελάττωσης του φορτίου αμυλοειδούς ως δείκτη αποτελεσματικότητας, η έλλειψη πλήρους απόδειξης κλινικής αποτελεσματικότητας σε αντίθεση με τις δυντικές ανεπιθύμητες

ενέργειες και το υψηλό κόστος (σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας-κινδύνου), η αναγκαιότητα νέας μελέτης επιβεβαίωσης μετά την έγκριση, οι ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης (στάδιο NA, επιβεβαίωση διάγνωσης, τυχόν συνύπαρξη αμυλοειδικής αγγειοπάθειας), αποτέλεσαν μερικά από τα σημεία έντονης συζήτησης. Με την αφορμή αυτή θα θέλαμε να παραθέσουμε τα εξής:

### Διαδικασία έγκρισης

Η έγκριση την στιγμή αυτή αφορά μόνο στις ΗΠΑ (FDA), έχει γίνει κατά τον «επιταχυνόμενο» τρόπο και η κατασκευάστρια εταιρεία (Biogen) θα πρέπει, μετά την άδεια, να πραγματοποιήσει μελέτη φάσης 4 για να επιβεβαιώσει την κλινική αποτελεσματικότητα. Η εταιρεία υπολογίζει, ότι η διάρκεια αυτής της μελέτης θα μπορούσε να φτάσει και τα 9 έτη, θα είναι φάσης 4 και, ενδεχομένως, ανοικτή και όχι διπλή-τυφή<sup>20</sup>. Ο FDA διατηρεί την δυνατότητα να αποσύρει την έγκριση, σε περίπτωση που τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αποβούν αρνητικά. Ωστόσο μέχρι στιγμής δεν έχει υπάρξει έγκριση για την Ευρωπαϊκή ένωση και την Μεγάλη Βρετανία και δεν είναι γνωστό πότε και αν θα υπάρξει έγκριση από τον EMA (European Medicines Agency). Επίσης δεν είναι ξεκάθαρο αν οι διάφορες τοπικές θεσμικές αρχές των ξεχωριστών κρατών (π.χ. ΕΟΦ) θα δώσουν άδεια χρήσης (και με ποιον τρόπο) ή όχι στο φάρμακο.

Η έγκριση του FDA αναφέρει, ότι ενδεικτικό/υποκατάστατο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (surrogate endpoint) θα μπορούσε να θεωρηθεί η ελάττωση του φορτίου αμυλοειδούς από το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Υπήρξε (δικαιοδογημένα) εντονότατη αντίδραση σε αυτό. Πράγματι, η βιοχημική-απεικονιστική-παθολογοανατομική αποτελεσματικότερη ελάττωση του φορτίου αμυλοειδούς δεν προδικάζει και κλινική αποτελεσματικότητα, καθώς το φορτίο αμυλοειδικών πλάκων δεν συνδέεται με την κλινική βαρύτητα της νόσου, ενώ άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, ή εμβόλια, που σχεδόν εξαφανίζουν το αμυλοειδές δεν έδειξαν κλινικό όφελος<sup>12, 13</sup>. Λόγω του αναμφισβήτητου κύρους και της αξιοπιστίας του FDA, το παραπάνω δεν μπορεί να θεωρηθεί ως λάθος, αλλά να ληφθεί υπόψιν μέσα στην ευρύτερη λογική της έγκρισης με τον «επιταχυνόμενο» τρόπο. Η όποια έγκριση, προφανώς, δεν μπορεί να στηρίζεται μόνο στη ικανότητα του aducanumab να ελαττώνει το φορτίο του αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, αλλά να στηρίζεται στα κλινικά οφέλη του φαρμάκου.

### Ενδείξεις

Στο δημοσιευμένο SPC του φαρμάκου αναφέρεται ως ένδειξη η νόσος Alzheimer γενικά χωρίς κάποια άλλη αναφορά στη βαρύτητα της νόσου. Οι μελέτες φάσης 3 αφορούσαν ασθενείς με ήπια άνοια NA ή ήπια νοτική διαταραχή οφειλόμενη στη ΝΑ. Αυτό

σημαίνει ότι η όποια αποτελεσματικότητα αφορά στα πρώιμα-ήπια στάδια και όχι ασθενείς με άνοια NA μέτριου ή σοβαρού σταδίου<sup>23</sup>. Επομένως η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου θα πρέπει να γίνει σε όλους τους ασθενείς (και εν συνεχεία να παρακολουθείται) με επαρκή νευροψυχολογικό έλεγχο. Επιπρόσθετα, πέραν της δομικής απεικόνισης με MRI εγκεφάλου, η διάγνωση της NA θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με βιοδείκτες<sup>23</sup>. Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι είτε αυτοί του PET αμυλοειδούς (που αυτή τη στιγμή δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα), είτε του ENY.

Στο ENY το βιοχημικό αποτύπωμα της NA απαιτεί ΚΑΙ παθολογικές τιμές αμυλοειδούς ( $A\beta_{42}$  ή, καλύτερα  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ) ΚΑΙ παθολογικές τιμές phospho-tau<sup>24, 25</sup>. Χαμηλό αμυλοειδές μόνο, μπορεί να ανευρεθεί σε ασθενείς του φάσματος Alzheimer (πολύ πρώιμα ασυμπτωματικά στάδια)<sup>25</sup>, αλλά επίσης και σε ασθενείς με αγγειακή νοτική διαταραχή<sup>26</sup>, συμπεριλαμβανομένου του CADASIL<sup>27</sup>, στο 45% των ασθενών με άνοια σωματίων Lewy<sup>28, 29</sup> και σπανιότερα σε άλλες νευροεκφυλιστικές άνοιες. Δεδομένου ότι κάποιοι ασθενείς με τις παραπάνω οντότητες μπορεί να εμφανιστούν με άτυπες κλινικές εικόνες, μιμούμενες NA, είναι προφανής η αξία της επιβεβαίωσης του πλήρους βιοχημικού αποτυπώματος της NA και όχι μόνο χαμηλού αμυλοειδούς. Επιπρόσθετα οι παραπάνω βιοδείκτες στο ENY θα πρέπει να μετρούνται σε εξειδικευμένα εργαστήρια με συμμετοχή σε διεθνή προγράμματα ακριβείας, και με δικές τους διαχωριστικές τιμές, που να προέρχονται από καλά καθορισμένη ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων και όχι από την βιβλιογραφία<sup>30</sup>. Ομοίως το PET αμυλοειδούς θα πρέπει να εκτελείται σε ειδικευμένα νευροαπεικονιστικά κέντρα.

### **Αναμενόμενο όφελος**

Τα κλινικά οφέλη του aducanumab ανεδείχθησαν στατιστικώς σημαντικά μόνο στη μελέτη EMERGE, αλλά όχι στην ENGAGE<sup>14, 15, 17</sup>. Στην τελευταία, ανάληψη υποομάδων έδειξε παρόμοια οφέλη με της EMERGE σε εκείνους που έπαιρναν την μέγιστη δόση των 10 mg/d για τουλάχιστον 10 εγχύσεις. Επομένως, η κλινική αποτελεσματικότητα αυτή την στιγμή είναι πιθανολογούμενη και όχι απόλυτα αποδεδειγμένη πέραν πάσης αμφιβολίας, απαιτεί δε την επίτευξη της μέγιστης δόσης των 10 mg/kg για ικανό (αλλά όχι καλά προσδιορισμένο) χρονικό διάστημα. Πέραν αυτού, η πιθανολογούμενη αποτελεσματικότητα έγκειται σε μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της τάξης του 22% κατά μέσο όρο, ή λίγο μεγαλύτερη (αλλά όχι πάνω από 30%) σε επιλεγμένες υποομάδες ασθενών.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες, αντενδείξεις**

Αναμφίβολα, η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι οι ARIA και μπορεί να εμφανιστούν οποτεδήποτε κατά την θεραπεία με συνολικό ποσοστό (ARIA-E και ARIA-H) της τάξης του 41% (έναντι 10% στο placebo),

ενώ στο 10% των μπορεί να υποτροπιάσουν<sup>18</sup>. Το γεγονός αυτό απαιτεί διενέργεια αρχικής MRI εγκεφάλου υποχρεωτικά πριν την έναρξη της αγωγής (εντός του τελευταίου έτους), αυτομάτως αποκλείοντας τους ασθενείς με βηματοδότη, μεταλλική βαλβίδα στην καρδιά, ή άλλο μεταλλικό αντικείμενο μη συμβατό με την μαγνητική τομογραφία.

Στο SPC του φαρμάκου σημειώνεται ότι η ασφάλεια χορήγησης δεν είναι γνωστή σε περίπτωση ανεύρεσης (στην αρχική προ-θεραπείας MRI) οποιασδήποτε επιφανειακής σιδήρωσης, ή  $\geq 10$  μικροαιμορραγίες ή ιστορικού μίας ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας  $>1$  cm εντός του τελευταίου έτους<sup>18</sup>. Απαιτούνται ως εκ τούτου περισσότερα δεδομένα ασφάλειας για την ένδειξη ή αντένδειξη του aducanumab σε ασθενείς με NA και συνοδό αμυλοειδική αγγειοπάθεια<sup>23</sup>.

Μετά την έναρξη της αγωγής οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά συνεχώς για την εμφάνιση συμπτωμάτων που παραπέμπουν σε ARIA, ιδιαίτερα δε για τις πρώτες 8 εγχύσεις, δεδομένου ότι το ARIA τείνει να εμφανίζεται πιο συχνά (αλλά όχι αποκλειστικά) στους πρώτους μήνες. Επί απουσίας συμπτωμάτων θα διενεργηθεί προληπτικά MRI πριν την 7<sup>η</sup> και την 12<sup>η</sup> έγχυση. Σε περίπτωση συμπτωμάτων, μετά την κλινική αξιολόγηση διενεργείται MRI και ο ασθενής παρακολουθείται κλινικά και απεικονιστικά όπως χρειαστεί.

Συνήθως η απεικονιστική βαρύτητα του ARIA είναι μικρή-μέτρια και σε λιγότερο ποσοστό σοβαρή. Σε απεικονιστικά σοβαρά ARIA-H, η θεραπεία σταματά και ο ασθενής παρακολουθείται κλινικά και απεικονιστικά, η δε θεραπεία δύναται θεωρητικά να ξαναρχίσει με πολύ προσοχή, μόνο εάν υπάρχει ένδειξη σταθεροποίησης (όχι αύξηση μεγέθους ή αριθμού βλαβών), ωστόσο στις κλινικές μελέτες η θεραπεία διεκόπη μόνιμα σε τέτοιους ασθενείς. Ομοίως, σε ασθενείς με ARIA-E και ήπιο-μέτριο ARIA-H, η θεραπεία δύναται να ξαναρχίσει με προσοχή, μετά από την αρχική περίοδο παρατήρησης-απεικονιστικής σταθεροποίησης. Ωστόσο στις κλινικές μελέτες η θεραπεία διεκόπη προσωρινά σε ασθενείς με μέτριο-σοβαρό ARIA-E ή μέτριο ARIA-H. Σε περίπτωση προσωρινής μόνο διακοπής, η επανέναρξη γίνεται από το δοσολογικό σημείο που είχε σταματήσει. Στο SPC του φαρμάκου τονίζεται ότι δεν υπάρχουν συστηματικά δεδομένα ασφάλειας για την συνέχιση της χορήγησης σε μέτριο-σοβαρό ARIA, τονίζεται όμως επίσης ότι τα οφέλη της δόσης 10 mg/kg πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν κανείς αποφασίζει να διακόψει την περαιτέρω τιλοποίηση<sup>18</sup>. Από τα παραπάνω καταλαβαίνει κανείς ότι οι ARIA απαιτούν προσοχή και συνεχή επαγρύπνηση, καθιστώντας απαραίτητη την εμπλοκή νευρολόγων με σημαντική προηγούμενη εμπειρία σε θέματα άνοιας και νόσου Alzheimer.

### **Τρόπος χορήγησης - κόστος**

Το aducanumab χορηγείται με μία IV έγχυση ~1

ώρας κάθε 4 εβδομάδες (και όχι νωρίτερα από 21 μέρες) με σταδιακή τιτλοποίηση (Εγχύσεις 1 και 2: 1 mg/kg, εγχύσεις 3 και 4: 3mg/kg, εγχύσεις 5 και 6: 6 mg/kg και από την 7η έγχυση και μετά 10 mg/kg). Η έγχυση καλή είναι να γίνεται από εξειδικευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, που παρακολουθεί τον ασθενή για τυχόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η σταδιακή τιτλοποίηση, εκτός των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, ελαττώνει και την πιθανότητα του ARIA. Το ετήσιο κόστος χρήσης του φαρμάκου για τις ΗΠΑ, ξεπέρασε κάθε πρόβλεψη, υπολογιζόμενο σε \$56.000<sup>21</sup>, χωρίς να συμπεριλαμβάνεται το κόστος για το προσωπικό και τις υποδομές που απαιτούνται για τις εγχύσεις, το κόστος για το προσωπικό που θα πραγματοποιεί τους νευροψυχολογικούς ελέγχους, το κόστος προσδιορισμού των βιοδεικτών και οι επαναλαμβανόμενες MRI. Σαφώς τίθεται θέμα αποζημίωσης από τα ασφαλιστικά συστήματα, προσθέτοντας ένα μεγάλο φορτίο στους διαχειριστές της οικονομίας της υγείας, δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΝΑ είναι ικανού αριθμού (πολύ περισσότεροι από την πολυπληθή σκλήρυνση, που επίσης έχει φάρμακα με IV έγχυση) και προβλέπεται να γίνουν ακόμα περισσότεροι στο εγγύς μέλλον. Επομένως, στην διαδικασία αποζημίωσης θα πρέπει να προβληφθεί όχι μόνο το κόστος του φαρμάκου, αλλά και του προσδιορισμού βιοδεικτών, των επαναλαμβανόμενων MRI, η επέκταση των χώρων για να καλυφθούν οι ανάγκες των εγχύσεων και το επιπρόσθετο προσωπικό, που θα απαιτηθεί για τους νευροψυχολογικούς ελέγχους και τις εγχύσεις.

### Συμπέρασμα

Το aducanumab σίγουρα δεν αποτελεί το φάρμακο που έφερε το θαύμα ή την ριζική θεραπεία για τη ΝΑ, όπως περιεγράφηκε σε κάποια MME ή έγινε λανθασμένα αντιληπτό από κάποιες οικογένειες ασθενών. Δεν απευθύνεται σε όλους τους ασθενείς με ΝΑ, ενώ η χορήγησή του δεν είναι απλή, απαιτεί τεκμηριωμένη διάγνωση και προσοχή-επαγρύπνηση, ενώ και το κόστος είναι (δικαιολογημένα) υψηλό. Από την άλλη μεριά, η έγκριση του aducanumab δεν αποτελεί μόνο την πρώτη έγκριση φαρμάκου για την ΝΑ μετά από ~18 χρόνια. Αποτελεί και την πρώτη στην ιστορία έγκριση αιτιολογικής θεραπείας για τη ΝΑ και υπό την έννοια αυτή, παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα βήμα προς τα εμπρός. Συχνά οι εξελίξεις έρχονται σταδιακά. Άλλωστε και άλλα μονοκλωνικά αντισώματα για τα οποία υπάρχουν ενδείξεις ενδεχόμενης αποτελεσματικότητας, όπως το lecanemab (BAN2401), το gantenerumab σε μεγαλύτερες δόσεις και το donanemab ήδη δοκιμάζονται ή ετοιμάζονται για δοκιμή, σε διπλές τυφλές μελέτες διαφόρων φάσεων<sup>17</sup>. Αισιοδοξούμε, ότι ένας καινούργιος δρόμος (αυτός των αιτιολογικών θεραπειών) ανοίγεται, που προοδευτικά θα οδηγήσει σε πολύ αποτελεσματικότερες θεραπείες για αυτή την

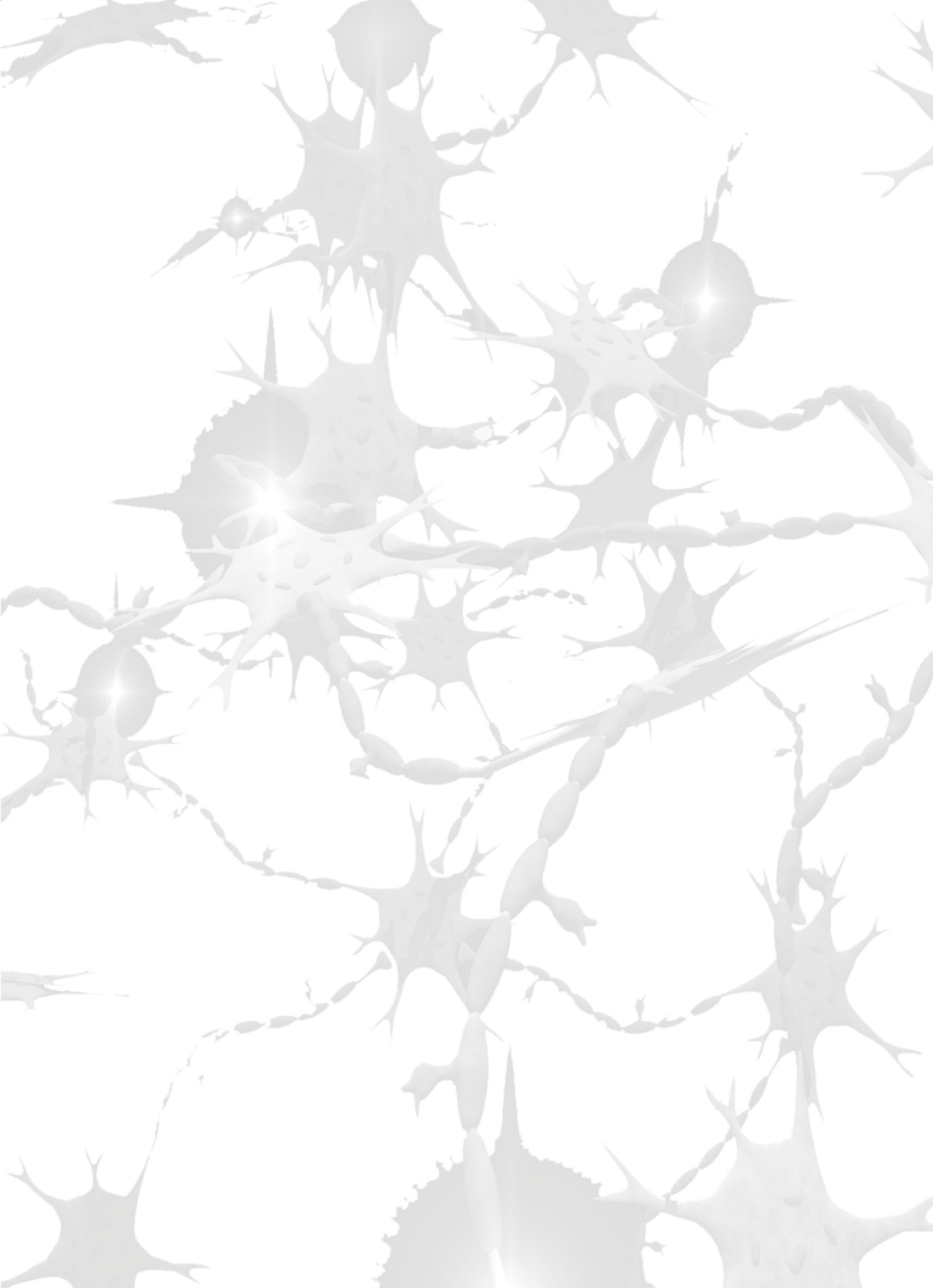
πανδημική σοβαρή νόσο. Μέχρι τότε, οι ασθενείς και οι συγγενείς τους θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα θέματα ενδείξεων, αντενδείξεων, αποτελεσματικότητας, τρόπου χορήγησης, ανεπιθύμητων ενεργειών και κόστους, ώστε να μην έχουν μη ρεαλιστικές προσδοκίες από την χρήση του aducanumab.

### Βιβλιογραφία

1. Καπάκη Ε, Παρασκευάς ΓΠ. Σύγχρονη θεραπευτική θεώρηση της νόσου Alzheimer και άλλων ανοϊκών διαταραχών. Ανατύπωση 2004. Αθήνα, ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις.
2. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010;32:1234-1251.
3. Sabbagh M, Han S, Kim S, Na HR, Lee JH, Kandiah N, et al. Clinical Recommendations for the Use of Donepezil 23 mg in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease in the Asia-Pacific Region. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016;6:382-395.
4. Grossberg G, Cummings J, Frölich L, Bellelli G, Molinuevo JL, Krahnke T, Strohmaier C. Efficacy of higher dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch on instrumental activities of daily living in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2013 Sep;28(6):583-591.
5. Molinuevo JL, Frölich L, Grossberg GT, Galvin JE, Cummings JL, Krahnke T, Strohmaier C. Responder analysis of a randomized comparison of the 13.3 mg/24 h and 9.5 mg/24 h rivastigmine patch. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:9.
6. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:889-898.
7. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, Ng LL, Mamun K, Merchant RA, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS Neurosci Ther* 2019;25:288-298.
8. Kocis P, Tolar M, Yu J, Sinko W, Ray S, Blennow K, et al. Elucidating the Aβ42 anti-aggregation mechanism of action of tramiprosate in Alzheimer's disease: integrating molecular analytical methods, pharmacokinetic and clinical data. *CNS Drugs*. 2017;31(6):495-509.
9. Cummings J, Passmore P, McGuinness B, Mok V, Chen C, Engelborghs S, et al. Souvenaid in the



- management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:73.
10. Kosik KS, Greenberg SM. Tau protein and Alzheimer's disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL (eds) *Alzheimer's Disease*. Raven Press Ltd, New York, 1994:335-344.
  11. Dickson DW. The pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:321-339.
  12. Panza F, Lozupone M, Dibello V, Greco A, Daniele A, Seripa D, et al. Are antibodies directed against amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) oligomers the last call for the A $\beta$  hypothesis of Alzheimer's disease? *Immunotherapy*. 2019;11(1):3-6.
  13. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Imbimbo BP. Amyloid- $\beta$  immunotherapy for Alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann Neurol*. 2019;85(3):303-315.
  14. Budd-Haeberlein S, Von Hein C, Tian Y, Chalkias S, Muralidharan KK, et al. EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. *Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference: 4-7 December 2019; San Diego*.
  15. <https://www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab>
  16. Sevigny J, Chiao P, Bussi re T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50-56.
  17. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:95.
  18. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf).
  19. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>.
  20. <https://www.alzheimer-europe.org/News/Science-watch/Monday-07-June-2021-Alzheimer-Europe-welcomes-FDA-decision-to-approve-aducanumab>.
  21. <https://www.alzforum.org/news/research-news/aducanumab-approved-treat-alzheimers-disease>.
  22. [https://videnscenterfordemens.dk/sites/default/files/paragraph/field\\_file/Statement%20Approval%20Aducanumab%20EADC.pdf](https://videnscenterfordemens.dk/sites/default/files/paragraph/field_file/Statement%20Approval%20Aducanumab%20EADC.pdf).
  23. Dialogue: Current Perspectives on Aducanumab. Recorded on June 21, 2021. [https://www.alz.org/research/for\\_researchers/grants/research-webinars](https://www.alz.org/research/for_researchers/grants/research-webinars).
  24. Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimer's Dement* 2017;13:274-84.
  25. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018, 14, 535-562.
  26. Wallin A, Kapaki E, Boban M, Engelborghs S, Hermann DM, Huisa B, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease - A consensus report. *BMC Neurol*. 2017;17(1):102.
  27. Formichi P, Parnetti L, Radi E, Cevenini G, Dotti MT, Federico A. CSF Biomarkers Profile in CADA-SIL-A Model of Pure Vascular Dementia: Usefulness in Differential Diagnosis in the Dementia Disorder. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010:959257.
  28. Paraskevas GP, Bougea A, Constantinides VC, Bourboulis M, Petropoulou O, Kapaki E. In vivo Prevalence of Alzheimer Biomarkers in Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):289-296.
  29. Paraskevas GP, Constantinides VC, Pyrgelis ES, Kapaki E. Mixed Small Vessel Disease in a Patient with Dementia with Lewy Bodies. *Brain Sci*. 2019;9(7):159.
  30. Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2018;19:244-328.



δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

Βιβλιοπαρουσιάσεις  
κυκλοφόρησαν και σας ενημερώνουμε



ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

## Η Ανάμνηση του χώρου

*Ιωάννης Θ. Ευδοκιμίδης*

**Βιβλιοκριτική παρουσίαση**

*Θεόδωρου Σ. Κωνσταντινίδη*

## The Recollection of Space

*Ioannis Th. Evdokimidis*

**A book review**

*By Theodoros S. Constantinidis*



Ο Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Ι. Θ. Ευδοκιμίδης εξέδωσε στις εκδόσεις Παρισιάνου ένα μικρό και εξαιρετικά ενδιαφέρον βιβλίο διερευνώντας το κεντρικό ερώτημα του βιβλίου, το οποίο είναι: «γιατί η γειτονιά της παιδικής μας ηλικίας μας φαίνεται, τώρα που μεγαλώσαμε, εξαιρετικά μικρή;» [1].

Όπως σημειώνει στον πρόλογο του βιβλίου ο Ανδρέας Παπανικολάου, η αίσθηση των μικρότερων χώρων-αντικειμένων της παιδικής μας ηλικίας, όταν τα ξαναβλέπουμε μετά από πολλά χρόνια στην ενήλικη ζωή μας, αποτελεί «γνωστό και πάγκοινο φαινόμενο», παραθέτοντας και τις πρώτες τρεις γραμμές της παρακάτω στροφής του ποιήματος του Γιώργου Σεφέρη:

– Γυρεύω τον παλιό μου κήπο·  
τα δέντρα μού έρχονται ως τη μέση  
κι οι λόφοι μοιάζουν με πεζούλια  
κι όμως σαν ήμουνα παιδί  
έπαιζα πάνω στο χορτάρι  
κάτω από τους μεγάλους ίσκιους  
κι έτρεχα πάνω σε πηλαγίες  
ώρα πολλή λαχανιασμένος.

*Γιώργος Σεφέρης «Ο γυρισμός του ξενιτεμένου».*

Αρκεί όμως η απλή αίσθηση ότι είναι «πάγκοινο φαινόμενο» για την περαιτέρω διερευνητική του επεξήγηση; Ο συγγραφέας, όπως το αποδεικνύει η αμέσως επόμενη ενέργειά του, απαντάει έμπρακτα όχι. Αυθόρμητα, χωρίς ιδιαίτερη θεματοποίηση του μεθοδολογικού ερωτήματος, συντάσσει ένα ερωτηματολόγιο με 8 κατηγορίες χώρων ζωής της παιδικής ηλικίας (οικία-εσωτερικό, οικία-εξωτερικό, σχολείο, γειτονιά, άλλοι χώροι της γειτονιάς, καλοκαίρι-οικία, καλοκαίρι-χώροι, άνθρωποι), με τη βοήθεια του οποίου λαμβάνει ημιδομημένη συνέντευξη από 80 άτομα, με αναλογία αντρών:γυναικών 1:1. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι επεξηγήσεις των ερωτήσεων αναφέρονται στο παράρτημα, που αποτελεί το 7<sup>ο</sup> και τελευταίο κεφάλαιο του βιβλίου. Στη συνέχεια, συγκρίνει σε κάθε κατηγορία τον αριθμό των εξεταζομένων που η παιδική μνήμη των χώρων της ζωής τους ήταν μεγαλύτερη από την παρούσα ενήλικη αντίληψη των ίδιων χώρων (εφεξής μνήμη > αντίληψη) ή ίση με αυτή, με την εικονική ισοπίθανη κατανομή τους (δηλαδή οι μισοί με τη διαφορά μνήμη > αντίληψη και οι υπόλοιποι μισοί μνήμη = αντίληψη) και εφαρμόζει μη παραμετρική στατιστική σύγκριση ( $\chi^2$ ) μεταξύ τους (πρέπει να σημειώσουμε ότι τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων αυτών διενήργησε η νευροψυχολόγος κ. Φωτεινή Χρηστίδη). Εντυπωσιακή στο σημείο αυτό είναι η διόρθωση Bonferroni των πολλαπλών συγκρίσεων, δεδομένου ότι δεν εφαρμοζόταν ακόμη και στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μάλιστα στην πλειοψηφία τους, με αποτέλεσμα ο FDA να το καταστήσει υποχρεωτικό για αυτές, μόλις το 2017 [2]. Με την αυστηρή λοιπόν αυτή μέθοδο διόρθωσης των πολλαπλών συγκρίσεων η στατιστικά σημαντική διαφορά αναδεικνύεται στο σύνολο των εξεταζομένων για τις κατηγορίες σχολείο, καλοκαίρι-οικία, καλοκαίρι-χώροι, ενώ για την οικία-εσωτερικό και την οικία-εξωτερικό, μόνο στα αγόρια (μνήμη > αντίληψη διαπιστώθηκε στο 80% των ανδρών και το 20% των γυναικών, ενώ στο σύνολό τους ήταν 60% και 40% αντίστοιχα). Στις κατηγορίες όμως καλοκαίρι-οικία και καλοκαίρι-χώροι η διαφορά μνήμη > αντίληψη διαπιστώθηκε στο 80% και 83% αντίστοιχα, στο σύνολο των εξεταζομένων, ανεξάρτητα του φύλου τους. Εξηγήσεις για τις διαφορές του φύλου και της κύριας οικίας ή των χώρων των διακοπών δίνονται στα επόμενα κεφάλαια.

Με τις παρατηρήσεις αυτές ο συγγραφέας καταλήγει ότι το φαινόμενο της διαφοράς της παιδικής μνήμης από την παρούσα ενήλικη αντίληψη αφορά την πλειοψηφία του δείγματος και στα κεφάλαια 2, 3 και 4 επεξεργάζεται ενδελεχώς την πιθανή του εξήγηση.

Η ανάμνηση του χώρου προϋποθέτει την αντίληψή του. Πως γίνεται λοιπόν η αντίληψη του χώρου; Ποιό σύστημα αναφοράς χρησιμοποιεί ο άνθρωπος για να προσδιορίσει τις αποστάσεις των αντικειμένων μεταξύ τους και του εαυτού του από αυτά; Τα συστήματα αναφοράς είναι τρία: το εγωκεντρικό (egocentric), με το οποίο οι αποστάσεις υπολογίζονται από το σώμα μας, το αλληλοκεντρικό (allocentric), όπου οι αποστάσεις υπολογίζονται μεταξύ των αντικειμένων και το ιδιοθητικό ή αδρανειακό (idiothetic or inertial), με το οποίο κάποιο αυθαίρετο σημείο τίθεται ως αρχικό και υπολογίζεται η απόσταση από αυτό, όπως π.χ. η πλοήγηση στο σκοτάδι, όπου σαν αρχικό σημείο ορίζεται μια οποιαδήποτε θέση του σώματος και στη συνέχεια υπολογίζεται η απόσταση και κατεύθυνση από αυτό. Τις τέσσερις τελευταίες δεκαετίες προσδιορίστηκαν δύο διακριτές εγκεφαλικές οδοί επεξεργασίας των αισθητηριακών πληροφοριών (αρχικά των οπτικών και στη συνέχεια των ακουστικών): η ραχιαία και η κοιλιακή, που επεξεργάζονται τη χωρική εντόπιση των αντικειμένων (where) και την αναγνώριση της ταυτότητας τους (what), αντίστοιχα [3, 4]. Η ραχιαία οδός, η οποία πορεύεται βρεγματικά, με επίκεντρο τις περιοχές 7 και 7a κατά Brodmann, σχετίζεται με το εγωκεντρικό σύστημα αναφοράς και τον αισθητικό-κινητικό μετασχηματισμό των αισθητηριακών δεδομένων, όπως π.χ. απαιτείται στις κινήσεις σύλληψης (grasping) ή στόχευσης (reaching) ενός αντικειμένου. Αντίθετα, η κοιλιακή οδός, η οποία πορεύεται κροταφικά, με επίκεντρο τις περιοχές 19 και 37, σχετίζεται με το αλληλοκεντρικό σύστημα αναφοράς, τουλάχιστον για το στατικό χώρο (με ακίνητο το άτομο-παρατηρητή) και αφορά την αντιληπτική αναγνώριση των αντικειμένων.

Ήδη από το 1948 ο Edward Tolman [5] πρότεινε το γνωσιακό χάρτη των αντικειμένων του χώρου και την πλοήγηση μέσα σ' αυτόν, ως το πρότυπο αντίληψης του χώρου, αλληλά και της μνημονικής καταχώρησης και ανάκλησής του. Ο χάρτης αυτός στηρίζεται κυρίως στην επιλογή κάποιων τοποσήμων (landmarks), με συλλογική αξία (π.χ. η εκκλησία ή το σχολείο) ή προσωπική (π.χ. κάποια προσωπικά μας αντικείμενα), τα οποία μαζί με τις αποστάσεις από το σώμα μας ή μεταξύ τους, στους κύριους όμως άξονες συντεταγμένων του χώρου (x, y, z ή βορράς-νότος, ανατολή-δύση και διαγώνιοι) συνοψίζουν

την αντίληψη του χώρου, παραβλέποντας τον υπόλοιπο άπειρο αριθμό των αισθητηριακών δεδομένων. Η σύνοψη αυτή καταγράφεται και αποθηκεύεται στη μνήμη και από αυτή ανακατασκευάζεται κατά τη μνημονική ανάκληση, με τα αναπόφευκτα όμως σφάλματα-ελλείψεις που συνεπάγεται η ανακατασκευή. Ως εκ τούτου είναι σαφές ότι η αντίληψη δεν αποτελεί μηχανισμό φωτογραφικής αναπαράστασης του κόσμου, πολύ δε λιγότερο η μνήμη.

Το 1971 οι John O'Keefe και Lynn Nadel [6] πρότειναν τα κύτταρα θέσης (place cells) του ιπποκάμπου ως το νευρωνικό υπόστρωμα του γνωσιακού χάρτη. Αυτή όμως ήταν μόνο η αρχή. Ακολούθησε η ανακάλυψη των κυττάρων κατεύθυνσης της κεφαλής (head direction cells), των κυττάρων πλέγματος (grid cells), των συνδυαστικών κυττάρων πλέγματος-κατεύθυνσης της κεφαλής, των οριακών κυττάρων (border cells) και των κυττάρων ταχύτητας (speed cells) [7]. Τα τρία πρώτα είναι τα σημαντικότερα. Τα κύτταρα θέσης του ιπποκάμπου εκφορτίζουν σε ορισμένες μόνο θέσεις μιας περιοχής του χώρου, όμως οι θέσεις αυτές αλληλίζουν (επαναχαρτογράφηση των κυττάρων θέσης) με αλλαγές του περιβάλλοντος χώρου, π.χ. φόντο, χρώμα, φωτεινότητα. Τα κύτταρα κατεύθυνσης της κεφαλής εκφορτίζουν ανάλογα με την κατεύθυνση της κεφαλής και τη γωνιακή ταχύτητα περιστροφής της και βρίσκονται στο υπόθεμα (subiculum) και τις γειτονικές του περιοχές (presubiculum, parasubiculum). Τα κύτταρα πλέγματος βρίσκονται στον έσω ενδορρινικό φλοιό και εκφορτίζουν σε πολλαπλές θέσεις στο χώρο, τις οποίες αν τις ενώσουμε μεταξύ τους σχηματίζουν, ανά κύτταρο, εξαγώνο. Το μέγεθος του εξαγώνου είναι επιμερισμένο σε διαφορετικούς πληθυσμούς κυττάρων πλέγματος (modules), με τα μικρότερα μεγέθη στο ραχιαίο τμήμα του έσω ενδορρινικού φλοιού και τα μεγαλύτερα στον κοιλιακό. Τόσο τα κύτταρα κατεύθυνσης της κεφαλής όσο και τα κύτταρα πλέγματος έχουν σταθερό πρότυπο εκφόρτισης και δεν επηρεάζονται από το περιβάλλον. Η συνδυασμένη λειτουργία όλων αυτών είναι αρκετά πολύπλοκη και απαιτεί ενδελεχή ανάγνωση των πρωτότυπων δημοσιεύσεων για την καλή κατανόησή τους, η οποία όμως ανταμείβει γενναιόδωρα τον αναγνώστη με τη διανοητική γοητεία που συνεπάγεται. Η εκτεταμένη και λεπτομερής γνώση των κυτταρικών μηχανισμών αντίληψης του χώρου, που αποκτήθηκε τα τελευταία 50 χρόνια, χάριν της προόδου στην έρευνα της πειραματικής νευροφυσιολογίας, στέφθηκε με το βραβείο Nobel ιατρικής και φυσιολογίας το 2014, το οποίο απονεμήθηκε στους John O'Keefe, Edvard Moser και May-Britt Moser. Η συνδυασμένη δράση όλων των ανωτέρω τύπων κυττάρων και οι μεταξύ τους ριπές ρυθμικών εκφορτίσεων συγχρονισμένης φάσης συνιστούν το νευροφυσιολογικό μηχανισμό αντίληψης του χώρου, πλοήγησης μέσα σ' αυτόν και σχηματισμού της επεισοδιακής (αυτοβιογραφικής) μνήμης [8, 9]. Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι στις ίδιες περιοχές οργανώνεται και το υποκειμενικό βίωμα του χρόνου [7, 8].

Το αντίλημμα του χώρου, που συνιστά την τελική κατάληξη των προαναφερθέντων νευρωνικών μηχανισμών, υφίσταται μικρές οι μεγάλες παραμορφώσεις, ανάλογα με την κινητική κατάσταση του υποκειμένου:

- Ακίνητος παρατηρητής και παθητικός αποδέκτης των αισθητηριακών δεδομένων.
- Πληθογούμενος στο χώρο.

Στην πρώτη περίπτωση ισχύει ο εκθετικός νόμος του Stevens:

$$\psi(l) = \kappa l^{\alpha} \quad [10]$$

όπου  $\psi$  = το μέγεθος του αντιλήμματος,  $l$  = το μέγεθος του αισθητηριακού ερεθίσματος,  $\kappa$  = ένας (πολυπαραμετρικός) συντελεστής, ο οποίος λειτουργεί σαν σταθερά αναλογικότητας μεταξύ των  $\psi$  και  $l$ ,  $\alpha$  = εκθέτης καθοριστικός της υποεκτίμησης ( $\alpha < 1$ ), ισότητας ( $\alpha = 1$ ) ή υπερεκτίμησης ( $\alpha > 1$ ) του αισθητηριακού ερεθίσματος συγκριτικά με το αντίλημμα.

Το κρίσιμο μέγεθος της ψυχοφυσικής αυτής εξίσωσης είναι ο εκθέτης. Σε ένα πείραμα [11] εκτίμησης του μήκους μιας απόστασης στον εγγύς χώρο (ή αλλιώς περιπροσωπικό χώρο, peripersonal space, δηλαδή ως εκεί που φτάνει το χέρι μας), ο εκθέτης υπολογίστηκε 1.04, άρα πολύ κοντά στο 1, άρα αρκετά ακριβής σαν μηχανισμός οπτικής αντίληψης. Η οπτική όμως μνημονική ανάκληση της απόστασης υπερεκτιμούσε την απόσταση, ώστε ο εκθέτης στο νόμο του Stevens λάμβανε τιμή 1.81, δηλαδή σχεδόν ταυτόσημη με την τιμή 1.04<sup>2</sup> (=1.082). Δηλαδή η μνήμη πολλαπλασιάζει τις αντιληπτικές παραμορφώσεις. Ωστόσο, το πιο σταθερό εύρημα αυτού του τύπου αποτελεί η υπερεκτίμηση του μήκους ή απόστασης μικρότερων των

10cm και η υποεκτίμησή τους όταν είναι μεγαλύτερα των 20 m (δηλαδή στον πέρα χώρο, extrapersonal space, που οριοθετείται από εκεί που φτάνει το χέρι μας και πέρα).

Στη δεύτερη περίπτωση σχηματισμού του αντιλήμματος, δηλαδή της πλοήγησης στο χώρο, οι παράγοντες που τον επηρεάζουν παραμορφωτικά και συνακόλουθα επηρεάζουν παρόμοια την αυτοβιογραφική μνήμη, είναι σημαντικά περισσότεροι και τους συνοψίζουμε παρακάτω:

- Η πολυπλοκότητα του περιβάλλοντος την πλοήγηση χώρου, με αυξημένη π.χ. πυκνότητα φυσικών ή τεχνητών τοποσήμων οδηγεί σε υπερεκτίμηση της διαδρομής.
- Η ηλικία. Τα παιδιά προεφηβικής ηλικίας υποεκτιμούν τα χωρικά δεδομένα.
- Η συναισθηματική κατάσταση. Η καλή διάθεση μας οδηγεί σε υποεκτίμηση, π.χ. η διαδρομή μας φαίνεται μικρότερη.
- Η σκοπιμότητα της δράσης. Η ύπαρξη σκοπού που αποφέρει όφελος για το υποκείμενο οδηγεί επίσης σε υποεκτίμηση.
- Η καταβολή προσπάθειας. Η κόπωση π.χ. μας οδηγεί στην υπερεκτίμηση μιας διαδρομής ως μεγαλύτερης.
- Η μετρική με βάση το σώμα μας. Το *ύψος του σώματος* όταν είναι μικρό, όπως στα παιδιά, οδηγεί σε υποεκτίμηση, ανάλογα με τη γωνία θέασης που σχηματίζεται μεταξύ του εδάφους και των ματιών. Ο *διασκελισμός* του μικρού παιδιού οδηγεί σε υπερεκτίμηση της διαδρομής, συγκριτικά με αυτόν του ενήλικα. Πειραματικά ο ρόλος του διασκελισμού αποδείχτηκε στα μυρμήγκια *Cataglyphis* της ερήμου Σαχάρας, όπου η επιμήκυνση των άκρων τους επιμήκυνε και τη διανυόμενη απόσταση τροφής-φωλιάς, ενώ με τα κανονικά άκρα τους τη διένυαν επακριβώς. Ομοίως ο *ρυθμός* όπως το βάδισμα συγκριτικά με το τρέξιμο. Η *τεθλασμένη έναντι της ευθείας πορείας* της διαδρομής έχει ανάλογη επίδραση. Ομοίως υπερεκτίμηση έχει και η αυξημένη *ενεργειακή κατανάλωση* θερμίδων και ιδίως γλυκόζης-υδατανθράκων.

Τις παραμορφώσεις αυτές της αντίληψης η μνήμη τις αυξάνει ακόμη περισσότερο, αφού θα *επιλέξει* να αποθηκεύσει ένα υποσύνολο των αισθητηριακών δεδομένων, από αυτά θα *αφαιρέσει* όσα δεν κρίνει σημαντικά, στη συνέχεια θα *ερμηνεύσει* την εικόνα εντάσσοντάς την και ταξινομώντας την στο κατάλληλο περιβαλλοντικό πλαίσιο, αυξάνοντας έτσι πάντα το περίγραμμά της (boundary extension) και τέλος *ολοκληρώνοντας* όλα τα δεδομένα με την ένταξή τους σε ένα νοηματοδοτικό χωροχρονικό πλαίσιο.

Από το σύνολο των παραπάνω αναλύσεων προκύπτει ότι η διαμόρφωση της αντίληψης και συνακόλουθα της μνήμης του χώρου είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το σώμα μας (ενσώματη γνώση, embodied cognition), τόσο σαν παρουσία του σώματος όσο και σαν δράση του μέσα στον κόσμο (ενδρασιακή αντίληψη, enactive perception), αλλά και ενταγμένο μέσα στο φυσικό, κοινωνικό και πολιτισμικό του περιβάλλον (ενθεσιακή αντίληψη, embedded perception, όπως η διαφορά αντρών γυναικών στις κατηγορίες οικία-εσωτερικό, οικία-εξωτερικό, ως προς τη μνήμη > αντίληψη).

Η έκθεση όλων των προαναφερθέντων με αφηγηματική γλαφυρότητα, περίτεχνη λεπτολόγηση και υποδειγματική σαφήνεια, αποτελούν τα κύρια προτερήματα του παρόντος βιβλίου του Ομότιμου καθηγητή Γιάννη Θ. Ευδοκίμиду.

Να σημειωθεί πως και σε αυτή την περίπτωση αναδεικνύεται το πρόβλημα της ενιαίας και αποδεκτής μετάφρασης των διαφόρων ανατομικών και λοιπών όρων στα ελληνικά. Θα ήταν εξαιρετικά ευχάριστο όχι μόνο να γίνει αποδεκτή η ελληνική ορολογία Νευροεπιστημών που έχει προτείνει ο σεβαστός Ομότιμος καθηγητής Αζαρίας Καραμανλίδης, αλλά θα ήταν πρόσκληση/πρόκληση προς τις συναφείς Νευροεπιστημονικές εταιρείες να συνδιαμορφώσουν ένα αποδεκτό από τη Νευροεπιστημονική κοινότητα γλωσσάριο όρων.

## Βιβλιογραφία

1. Ευδοκίμиду Θ. Ιωάννης. Η ανάμνηση του χώρου. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα, 2019.
2. Food and Drug Administration. Multiple endpoints in clinical trials. Guidance for industry. January 2017. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/multiple-endpoints-clinical-trials-guidance-industry>. Τελευταία επίσκεψη ιστοτόπου 6/1/2021.

3. Ungerleider L.G. & Mishkin M. Two cortical visual systems. In D.J. Ingle, Goodale M.A. & Mansfield R.J.W. (Eds.) Analysis of Visual Behavior pp. 549-586. Cambridge, MA: MIT Press, 1982.
4. Goodale M.A., Milner D. Separate visual pathways for perception and action. Trends Neurosci. 1992;15:1: 20-25.
5. Tolman E.C. Cognitive maps in rats and men. The Psychological Review 1948;55:4:189-20.
6. O'Keefe J. & Nadel L. The Hippocampus as a Cognitive Map. Clarendon Press, Oxford, 1978.
7. Moser E.I., Moser M-B. & McNaughton B.L. Spatial representation in the hippocampal formation: a history. Nat Neurosci. 2017;20:11:1448-1464.
8. Buzsáki G. and Moser E. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. Nat Neurosci. 2013;16:2:130-138.
9. Hasselmo M.E. and Stern C.E. Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time. Neuroimage. 2014;85:0 2: 656-666.
10. [https://en.wikipedia.org/wiki/Stevens%27s\\_power\\_law](https://en.wikipedia.org/wiki/Stevens%27s_power_law). Επίσκεψη ιστοτόπου: 6/1/2021.
11. Kerst S.M. & Howard J.H. Memory psychophysics for visual area and length. Memory & Cognition 1978;6:3:327-335.

**Θεόδωρος Σ. Κωνσταντινίδης**

Δρ. Νευρολόγος, Κόρινθος



δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

## 2021-2022

- ❖ **1-3 Σεπτεμβρίου 2021: 7<sup>th</sup> European Stroke Organization Conference (ESOC), virtual**
- ❖ **10-12 Σεπτεμβρίου 2021: 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Σπάνιων Παθήσεων & Ορφανών Φαρμάκων, Αθήνα**
- ❖ **24-26 Σεπτεμβρίου 2021: 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **3-7 Οκτωβρίου 2021: XXV World Congress of Neurology (WCN 2021), Rome, Italy**
- ❖ **13-15 Οκτωβρίου 2021: 37<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Διαδικτυακό**
- ❖ **9-12 Νοεμβρίου 2021: 6<sup>th</sup> Nasche/UEMS Scientific Meeting – New Frontiers in Open Innovation, Αθήνα**
- ❖ **11-14 Νοεμβρίου 2021: 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **9-11 Δεκεμβρίου 2021: 7<sup>th</sup> ENEA Workshop: Cushing's Disease, Dubrovnik, Croatia**
- ❖ **16-19 Δεκεμβρίου 2021: 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας, Υβριδικό, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **24-27 Φεβρουαρίου 2022: WCN 2022, Kuala Lumpur, Malaysia**
- ❖ **13-18 Μαρτίου 2022: XVII World Congress of Neurosurgery WFNS, Bogota, Colombia**
- ❖ **4-6 Μαΐου 2022: 8<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference (ESOC), Lyon, France**
- ❖ **25-28 Ιουνίου 2022: 8<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology, Vienna, Austria**
- ❖ **9-13 Ιουλίου 2022: 14<sup>th</sup> European Epilepsy Congress, Geneva, Switzerland**