

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 22, Τεύχος 3, Μάιος - Ιούνιος 2013

Διμηνιαία έκδοση της

Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28

Τηλ. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee2.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Ν. Αρτέμης
Αναπρόεδρος: Κ. Σιτζόγλου
Γεν. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας
Ταμίας: Θ. Αβραμίδης
Μέλη: Ι. Ευδοκίμίδης
Κ. Κυθιντήρας
Ν. Τριανταφύλλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νικόλαος Αρτέμης
Νικόλαος Γρηγοριάδης
Αννα Καρλοβασίτου
Κωνσταντίνος Σιτζόγλου
Γιόμπος Ρούντολφ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee2.gr info@jneurology.gr

ΣΕΛΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΕΚΤΥΠΩΣΗ - ΒΙΒΛΙΟΔΕΣΙΑ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.gr info@lyhnia.gr

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ ΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
Μαρία Στάμου, Παύλος Νταλός, Ιωάννης Ηλιόπουλος 6
- ▲ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ
Αικατερίνη Ξεκαρδάκη, Ερικό Κοναρί, Παντελεήμων Γιαννακόπουλος, Κωνσταντίνος Μπούρας 15
- ▲ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ-ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
Ελένη Μαυράκη, Χριστίνα Αγγελιοπούλου, Νικόλαος Γαλανόπουλος, Σωτήριος Λαμπρακόπουλος 20

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- ▲ ΠΑΡΕΣΗ ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΑΠΟ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΕΣΩ ΚΑΡΩΤΙΔΑΣ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
Νικήτας Νανίδης, Στέφανος Κορφιάς, Δαμιανός Ε. Σακάς 27

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

- ▲ Δραστηριότητες της ΕΝΕ 40
▲ Νευρολογικά Νέα 44

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Bimonthly Publication of Hellenic Association Of Neurology

10, Alkmanos str., ATHENS
115 28 - GREECE
Tel. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee2.gr info@jneurology.gr

EXECUTIVE BOARD

President: Artemis N.
Vice President: Sitzoglou K.
Secretary: Vadikolias K.
Treasurer: Avramidis T.
Members: Evdokimidis I.
Kylintireas K.
Triantafyllou N.

EDITORIAL BOARD

Artemis Nikolaos
Grigoriadis Nikolaos
Karlovasitou Anna
Sitzoglou Kon/nos
Rudolf Jobst

OWNER

Hellenic Association Of Neurology
10, Alkmanos str., ATHENS
115 28 - GREECE
Tel. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee2.gr info@jneurology.gr

PRODUCTION

Lychnia S.A.
Andravidas 7
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.:210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.gr info@lyhnia.gr

SUBSCRIPTION

Members Free

Contents

REVIEW ARTICLES

- ▲ THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES
AND MULTIPLE SCLEROSIS
Maria Stamou, Paulos Ntalos, Ioannis Heliopoulos 6
- ▲ FINDINGS FROM MRI STUDIES IN LATE ONSET DEPRESSION
*Aikaterini Xekardaki, Eniko Kövari, Panteleimon Giannakopoulos,
Constantin Bouras* 15
- ▲ PRIMARY ANGIITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
*Eleni Mavraki, Christina Agelopoulou, Nikolaos Galanopoulos,
Sotirios Lamprakopoulos* 20

CASE REPORT

- ▲ HYPOGLOSSAL NERVE PARESIS FROM INTERNAL CAROTID
ARTERY DISSECTION: CASE REPORT AND REVIEW
OF THE LITERATURE
Nikitas Nanidis, Stafanos Korfias, Damianos E. Sakas 27

International Advisory Board

Alexis Artzimanoglou

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

Constantin Bouras

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

George Dellatolas

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologie

Ludwig Kappos

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,
University Hospital, Basel, Switzerland

Spyros Kollias

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

Michalis Koutroumanidis

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

Dimitrios S. Monos

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

Nikolaos Rombakis

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

Anton Valavanis

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ κυκλοφορεί κάθε δύο μήνες και αποτελεί το επίσημο όργανο της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας. Με την Υπουργική Απόφαση ΔΥ2α/Γ.Π.οικ 66198/1/6/2006, που δημοσιεύτηκε στο Φ.Ε.Κ. 1034/Β/1-08-2006, προστέθηκε στον κατάλογο των περιοδικών με **Εθνική Αναγνώριση**.

Υψη του περιοδικού

1) Άρθρα ενημερώσεως: Βραχείες ανασκοπήσεις αλλά ακόμα και συνοπτικές παρουσιάσεις άρθρων γενικού νευρολογικού ενδιαφέροντος από έγκυρα περιοδικά του εξωτερικού. Η έκταση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4.000 λέξεις.

2) Ερευνητικές εργασίες: Κλινικές ή εργαστηριακές μελέτες κάθε είδους που έχουν γίνει με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο και περιέχουν στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.000 λέξεις (συμπεριλαμβανομένων πινάκων και εικόνων). Δεν πρέπει να έχει προηγηθεί δημοσίευση τους σε άλλο έντυπο.

3) Ύψη γενικού ενδιαφέροντος: Ειδήσεις που ενδιαφέρουν το νευρολόγο, όπως νέα της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας και συγγενών εταιρειών, ανακοινώσεις συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων, σχόλια. Επίσης γράμματα προς τη σύνταξη με σχόλια για εργασίες που έχουν δημοσιευθεί, κρίσεις και προτάσεις για το περιοδικό ή άλλο θέμα που ο συγγραφέας κρίνει ότι θα είχε ενδιαφέρον για τους αναγνώστες. Τα γράμματα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.000 λέξεις. Στοιχεία βιβλιοκρισίας γίνονται δεκτά μετά από συνεννόηση με τη συντακτική επιτροπή.

Η υποβολή των εργασιών γίνεται μόνο ηλεκτρονικά στη διεύθυνση info@jneurology.gr. Μετά την υποβολή θα λάβετε επιβεβαιωτικό email λήψης και κωδικό καταχώρησης. Σε περίπτωση που δεν λάβετε απάντηση παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη γραμματεία της ΕΝΕ.

Δομή της ύλης

Τα κείμενα θα πρέπει να αποστέλλονται σε μορφή Microsoft Word document.

Σελίδα τίτλου: Περιέχει τον τίτλο, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το ίδρυμα προέλευσης τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία και τον καταμετρημένο αριθμό λέξεων.

Περίληψη: Ανασκοπεί τα κυριότερα σημεία της εργασίας. Δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στο τέλος της παρατίθενται 3-10 λέξεις ευρετηρίου.

Αγγλική περίληψη: Παρουσιάζει σε συντομία την εργασία. Η έκτασή της είναι ως 400 λέξεις. Στην αρχή της γράφονται τα ονόματα των συγγραφέων και ο τίτλος της εργασίας στα αγγλικά.

Βιβλιογραφία: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο (Vancouver) π.χ. Ο Smith¹ ανέφερε ότι.....και τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τον Adams και συν². Αναγράφονται έως και οι 6 πρώτοι συγγραφείς. Στον πίνακα της βιβλιογραφίας περιλαμβάνονται μόνο εκείνες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο και ο πίνακας συντάσσεται με αύξοντα αριθμό που αντιστοιχεί στη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο π.χ.

1. Smith A.K., Electroencephalographic findings in Huntington's chorea. Arch Neurol 88: 322-331, 1981.

2. Adams J.L., Alford K.M., Emery A.E., Lumb E.M.: The genetics of Alzheimer's disease. In Emery A.E.H. and Rimoin D (eds). Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill - Livingstone, Edinburgh, 1989.

Πίνακες: Γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά εμφανίσεως τους στο κείμενο και συνοδεύονται από σύντομη επεξήγηση.

Εικόνες: Αποστέλλονται τα πρωτότυπα σχέδια ή φωτογραφίες καλής ποιότητας 300dpi. Κατά την ηλεκτρονική αποστολή οι εικόνες επισυνάπτονται ως χωριστά αρχεία εικόνας (jpeg, tiff) με αριθμηση συμβατή με τη σειρά εμφάνισης στο κείμενο, πχ image1, image2 κλπ. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα στο κυρίως κείμενο (κύριο αρχείο της εργασίας) αναγράφονται οι τίτλοι των εικόνων και οι τυχόν επεξηγήσεις.

Ιατρική Δεοντολογία: Σε περιπτώσεις ερευνών που αφορούν ανθρώπους, η έρευνα πρέπει να έχει γίνει με βάση τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Σε περιπτώσεις φωτογραφιών ασθενών, θα πρέπει να υπάρχει κάλυψη των χαρακτηριστικών του προσώπου τους ή συγκατάθεση του αρρώστου.

Μαζί με τα υποβαλλόμενα άρθρα πρέπει απαραίτητα να υποβάλλεται, επακριβώς συμπληρωμένο το "Συνοδευτικό έντυπο υποβολής εργασιών", υπόδειγμα του οποίου υπάρχει σε κάθε τεύχος του Περιοδικού.

Το συνοδευτικό έντυπο θα πρέπει να υποβάλλεται είτε ηλεκτρονικά με ενσωματωμένες τις υπογραφές είτε χωριστά με fax στη γραμματεία της ΕΝΕ.

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

Θα πρέπει να συμπληρωθούν ΟΛΑ τα σημεία του εντύπου. Η συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη.

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

- Ερευνητική εργασία Βραχεία εργασία Ανασκόπηση Βραχεία ανασκόπηση
 Ειδικό άρθρο Γράμμα στη σύνταξη Αναδημοσίευση Άρθρου

Τίτλος: _____

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: _____

Διεύθυνση: _____

Τηλέφωνο: _____ FAX: _____ e-mail: _____

Επιβεβαιώστε την πληρότητα της υποβολής του χειρογράφου σας, σημειώνοντας ΟΛΑ τα παρακάτω σημεία

- Τίτλος του άρθρου στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά με μικρά γράμματα
 Ονόματα συγγραφέων στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά (πλήρη ονόματα πχ. Νικόλαος Παπαδόπουλος)
 Κέντρο προέλευσης της εργασίας στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά
 Δομημένη περίληψη στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά
 Έως πέντε λέξεις ευρητηριασμού (κατά προτίμηση από το MeSH Hellas-Βιοϊατρική Ορολογία) στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά
 Όλα τα ονόματα των συγγραφέων στις βιβλιογραφικές παραπομπές (μέχρι 6 και στη συνέχεια "και συν." ή "et al")
 Η βιβλιογραφία στις τελευταίες σελίδες των άρθρων
 Δύο πλήρη αντίγραφα της εργασίας
 Δισκέττα με το κείμενο της εργασίας σε Word

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στη *Νευρολογία*
- Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας ή μέρος αυτών δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε κανένα άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)

Τα θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα και η χρήση τους στην πολλαπλή σκλήρυνση

Μαρία Στάμου¹, Παύλος Νταλός², Ιωάννης Ηλιόπουλος²

¹Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Κλινικής Φαρμακολογίας και Θεραπευτικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

²Νευρολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Περίληψη

Η αληταώδης ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας έχει οδηγήσει στην παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων που αποτελούν τις νεώτερες θεραπείες νοσημάτων, η παθογένεια των οποίων στηρίζεται σε αυτοάνοσο μηχανισμό. Η εφαρμογή των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης αποτελεί κομβικό σημείο στην θεραπεία της. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα είναι διαθέσιμο για τη θεραπεία και άλλα αντισώματα δοκιμάζονται σήμερα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Ωστόσο, η χορήγηση αυτών των μορφών θεραπείας ενέχει τον κίνδυνο ανοσοολογικών αντιδράσεων όπως οξεία αναφυλαξία, λοιμώξεων, και αυτοάνοσων παθήσεων. Επιπλέον, εξαιτίας ελλιπών γνώσεων μας για το ανοσοποιητικό σύστημα προέκυψαν απροσδόκητες συνέπειες όπως για παράδειγμα, το natalizumab ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι α4-ιντεγκρίνης των λευκοκυττάρων, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας, χωρίς να προκαλεί αξιοσημείωτη ανοσοκαταστολή. Σε αυτή την εργασία γίνεται μια ανασκόπηση των βασικών ανοσοολογικών και φαρμακολογικών ιδιοτήτων των μονοκλωνικών αντισωμάτων και της τρέχουσα κλινικής εφαρμογής και ανάπτυξης αυτών στην πολλαπλή σκλήρυνση, με έμφαση στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Λέξεις κλειδιά. μονοκλωνικά αντισώματα, πολλαπλή σκλήρυνση, daclizumab, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab, rituximab.

Therapeutic monoclonal antibodies and multiple sclerosis

Maria Stamou¹, Paulos Ntalos², Ioannis Heliopoulos²

¹Clinical Pharmacology and Therapeutic Graduate Program, Democritus University of Thrace

²Department of Neurology, Democritus University of Thrace

Abstract

Monoclonal antibodies (mAbs) are now established as targeted therapies for malignancies, transplant rejection, autoimmune and infectious diseases. One mab are available for treatment and other antibodies currently being tested in multiple sclerosis (MS) patients. With the introduction of mabs the treatment of MS has entered a new era, both with respect to efficacy and target specificity. However, administration of mAbs carries the risk of immune reactions such as acute anaphylaxis, serum sickness a, infection and other autoimmune diseases. In addition, unexpected consequences arise from our incomplete knowledge of the immune system. For example, natalizumab, a monoclonal antibody targeting α4-integrin on leukocytes increases the risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy, without causing notable immunosuppression. Here we review the immunologic and pharmacologic concepts of mabs and the current status of the clinical development of mAbs in MS, with an emphasis on their efficacy and safety.

Key words. Monoclonal antibodies, πολλαπλή σκλήρυνση, daclizumab, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab, rituximab.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα αποτελούν ισχυρά εργαλεία της βασικής έρευνας και συχνά χρησιμοποιούνται σε διάφορες διαγνωστικές εργαστηριακές δοκιμασίες. Η χρήση ως θεραπευτικά μέσα ξεκίνησε από τον καρκίνο και τις διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις.¹

Αρχικά, η θεραπευτική χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων αντιμετωπίστηκε με σκεπτικισμό εξαιτίας των υψηλών ποσοστών ευαισθητοποίησης έναντι των πρωτεϊνών ποντικού, των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών τους και των δυσκολιών στην παραγωγή τους. Ωστόσο, τα περισσότερα από τα προβλήματα αυτά έχουν ξεπεραστεί και τα μονοκλωνικά αντισώματα αποτελούν μία πολλή υποσχόμενη θεραπεία, καθώς στοχεύουν με εξαιρετική ειδικότητα σε μόρια και κύτταρα άμεσα εμπλεκόμενα στην παθολογία της νόσου.²

Τεχνολογία. Η βασική τεχνολογία των μονοκλωνικών αντισωμάτων επιτεύχθηκε από τους Kohler και Milstein (βραβείο Νόμπελ 1984) και βασίζεται στη συγχώνευση ενός Β-λεμφοκυττάρου ποντικού, το οποίο παράγει ένα συγκεκριμένο αντίσωμα, με ένα καρκινικό κύτταρο με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός «αθάνατου» κυττάρου που εκκρίνει αντίσωμα γνωστής ειδικότητας.³ Αρχικά, η χρήση **μονοκλωνικών αντισωμάτων** ποντικού αντιμετώπισε το πρόβλημα της εμφάνισης υψηλού ποσοστού αλλεργικών αντιδράσεων, εξαιτίας της ισχυρής αντίδρασης έναντι των πρωτεϊνών ποντικού. Αυτό οδήγησε στο σχεδιασμό αντισωμάτων με μεγαλύτερο ποσοστό ανθρώπινης πρωτεΐνης. Τα **χιμαιρικά αντισώματα** αποτελούνται από τη μεταβλητή περιοχή ενός μονοκλωνικού αντισώματος ποντικού συνδεδεμένη με μία ανθρώπινη προέλευσης σταθερή περιοχή. Στοχεύοντας ακόμη περισσότερο στη μείωση της αντιγονικότητας, σχεδιάστηκαν τα **ανθρωποποιημένα (humanized) μονοκλωνικά αντισώματα**: όπου τροποποιώντας γενετικά μόνο εκείνες τις θέσεις (residues) της μεταβλητής περιοχής στην πλευρά σύνδεσης με το **αντιγόνο** (ή δραστηρικής πλευράς) του αντισώματος (Complementarity Determining Regions-CDR), ενώ ταυτόχρονα η υπόλοιπη δομή του αντισώματος είναι παρόμοια με αυτήν του ανθρώπου (εικόνα 1).⁴

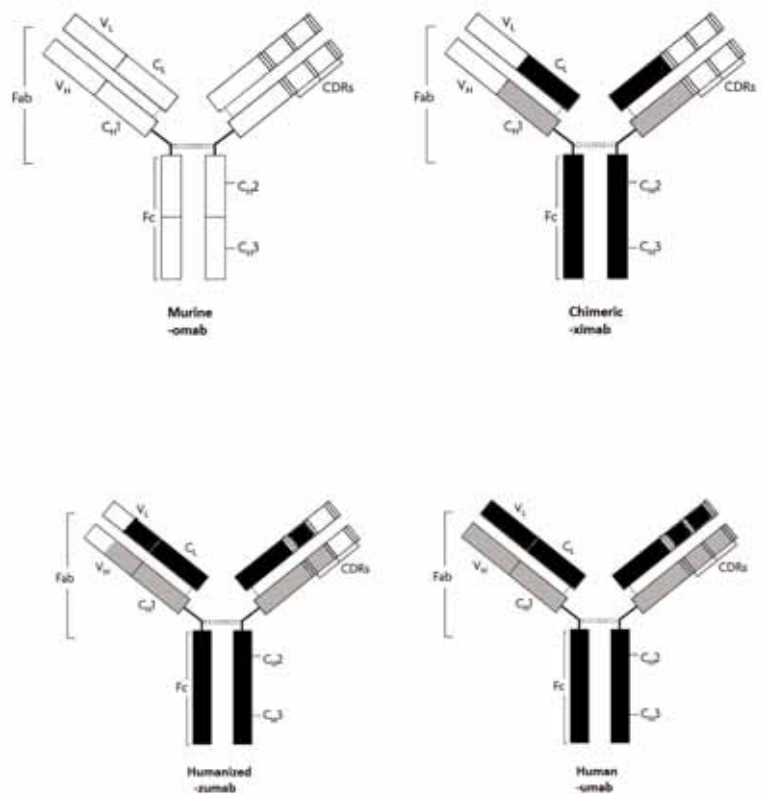
Η δημιουργία **μονοκλωνικών αντισωμάτων αποκλειστικά ανθρώπινης προέλευσης** κατέστη δυνατή με την ανάπτυξη τεχνικών της «τυχαιοποιημένης» χημείας (random chemistry) και ειδικότερα με τη χρήση των πεπτιδικών βιβλιοθηκών βακτηριοφάγων (phage-displayed random peptide libraries) και των διαγονιδιακών ποντικών που εκφράζουν γονίδια ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης.^{5,6}

Ονοματολογία αντισωμάτων. Η ονοματολογία των διάφορων αντισωμάτων βασίζεται στις οδηγίες όπως αυτές φαίνονται στον πίνακα. Για παράδειγμα το πρόθεμα πριν το mab (monoclonal antibody) προσ-

διορίζει το βιολογικό οργανισμό από όπου προέρχεται το αντίσωμα. Το zu-είναι ανθρωποποιημένο, το xi- χιμερικό κλη (βλέπε πίνακα). Έτσι το natalizumab προέρχεται από: lim=immune, zu=humanized, mab .

Αντιγονικότητα. Η μείωση της αντιγονικότητας των μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι σημαντική τόσο για την ασφάλεια της θεραπείας όσο και για την αποτελεσματικότητά της, καθώς η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των χορηγουμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να εξουδετερώσει τη δράση τους ή να οδηγήσει στη γρηγορότερη αποβολή τους από τον οργανισμό. Παρόλο που η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων παρόμοιων με του ανθρώπου συντέλεσε στη μείωση αυτού του προβλήματος, αυτό παραμένει. Πολλοί είναι οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την αντιγονικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Αυτοί είναι: τα χαρακτηριστικά της δομής τους (γλυκοσυλίωση, συσσωμάτωση, λανθασμένη αναδίπλωση) και οι κλινικές παράμετροι (δόση, οδός χορήγησης, συχνότητα χορήγησης). Το γενετικό υπόστρωμα του ασθενούς και η συγχορήγηση φαρμάκων ασκούν επίσης σημαντική επίδραση. Το ζήτημα της αντιγονικότητας χρειάζεται περαιτέρω μελέτη, καθώς μέχρι τώρα δεν υπάρχουν σαφείς παράμετροι που να μπορούν να την προσδιορίσουν αλληλά και να την προβλέψουν.⁷

Βιολογική δράση. Η βιολογική δραστηριότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων επιτυγχάνεται μέσω κυρί-



Εικόνα 1. Οι διάφοροι τύποι μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Πίνακας. Ο τρόπος ονοματολογίας των μονοκλωνικών αντισωμάτων.

(<http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-science/united-states-adopted-names-council/naming-guidelines/naming-biologics/monoclonal-antibodies.page>).

u= human	
o= mouse	
a= ratz	
zu= humanised	
i= primate	
e= hamster	
xi= chimera	
axo= rat or mouse	
xizu= the combination of humanised and chimeric chains	
Viral	-vir-
Bacterial	-bac-
Immune	-lim-
Infectious lesions	-les-
Cardiovascular	-cir-
Antifungal	-fung-
Neurological	-ner-
Interleukins	-kin-
Musculoskeletal	-mul-,
Bone	-os-
Toxin as target	-toxa-
Tumours	
Colon,	-col-
Melanoma	-mel-
Mammary	-mar-
Testis	-got-
Ovary	-gov-
Prostate	-pr(o)-
Miscellaneous	-tum-
mAbs- MS	
target, source, mAb	generic
lim, zu, mab	natalizumab
lim zu mab	daclizumab
tum xi mab	rituximab
tum zu mab	alemtuzumab

ως της ειδικής σύνδεσης της μεταβλητής περιοχής του *αντιγονοσυνδεδεμένου θραύσματος* (antigen binding fragment-Fab) στον επίτοπο του στόχου, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και δευτεροπαθείς δράσεις μέσω του *κρυσταλλώσιμου θραύσματος* (crystallizable fragment-Fc). Οι μηχανισμοί αυτοί ποικίλλουν και μπορούν εν μέρει να τροποποιηθούν κατά τη διάρ-

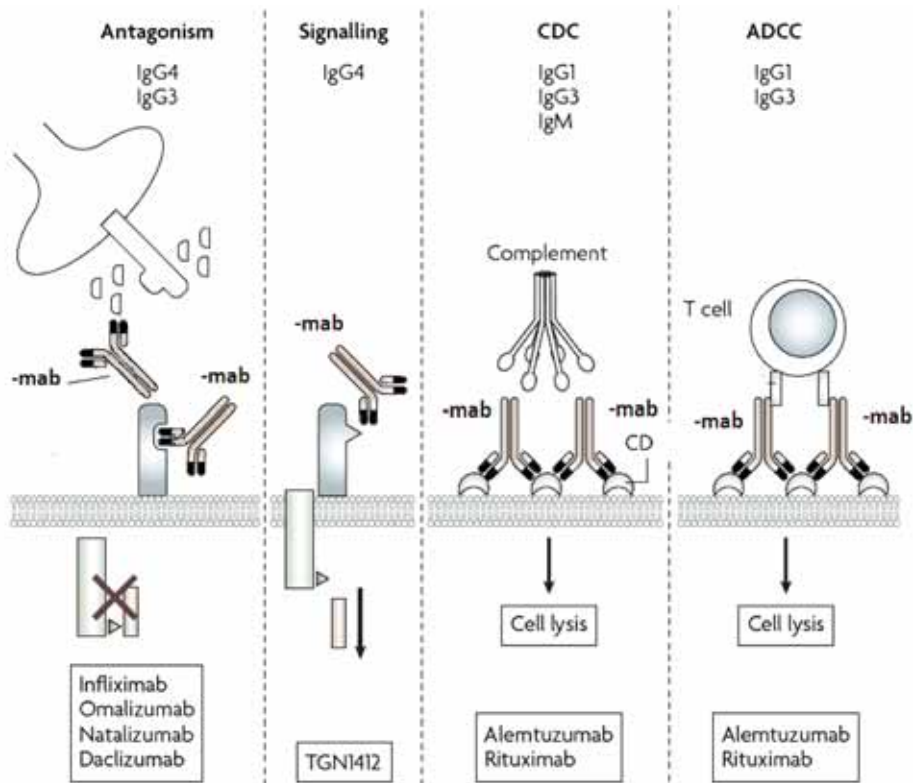
κεια της διαδικασίας της δημιουργίας τους. Η σύνδεση ενός μονοκλωνικού αντισώματος είτε αποκλείει (block), είτε μεταμφιέζει (mask) το στόχο. Αποτέλεσμα είναι στην πρώτη περίπτωση η αναστολή μιας συγκεκριμένης λειτουργίας και στη δεύτερη περίπτωση η άμεση επαγωγή μιας *σηματοδοτικής ακολουθίας* (signaling) του κυττάρου. Επιπλέον, τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να προκαλέσουν τη λύση ενός κυττάρου-στόχου διαμέσου της *κυτταρομεσοληθτικής κυτταροτοξικότητας είτε της εξαρτώμενης από αντίσωμα* (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), είτε της *εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα* (complement-dependent cytotoxicity, CDC) και μέσω του σταθερού τους τμήματος Fc. Η πρώτη περίπτωση κυτταροτοξικότητας αναφέρεται στη λύση κυττάρων-στόχων τα οποία έχουν στην επιφάνειά τους ένα συνδεδεμένο αντίσωμα. Η λύση επέρχεται από κύτταρα τα οποία συνδέονται με το αντίσωμα αυτό μέσω του Fc υποδοχέα. Η δεύτερη περίπτωση κυτταροτοξικότητας επιτυγχάνεται με την επιστράτευση των συστατικών του συμπληρώματος και την ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος από το αντίσωμα επιφανείας (εικόνα 2). Τέλος, τα θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη στοχευμένη μεταφορά χημικά συζευγμένων τοξινών, προφαρμάκων, ραδιοουκλεοτιδίων και άλλων βιολογικών μορίων.⁸

Δομή. Η πλειονότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων, τα οποία εφαρμόζονται στην κλινική πράξη, είναι IgG ανοσοσφαιρίνες και το σταθερό τμήμα τους είναι τύπου IgG1. Τα μονοκλωνικά αντισώματα ισότυπου IgG1 δρουν είτε με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος είτε με την κυτταροτοξικότητα διαμέσου του Fc υποδοχέα. Επειδή τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG2 και IgG4 δεν έχουν τη ικανότητα να συνδεθούν αποτελεσματικά με το συμπλήρωμα, επιλέγονται μόνο όταν η λειτουργία αυτή δεν απαιτείται. Τα με ισότυπο IgG3 χρησιμοποιούνται σε σπάνιες περιπτώσεις επειδή είναι ευάλωτα στην πρωτεόλυση. Μονοκλωνικά αντισώματα των τάξεων IgM και IgA επίσης σπάνια χρησιμοποιούνται λόγω της μειωμένης προσβασιμότητας σε εξωαγγειακές περιοχές. Τέλος, ένα ακόμη χαρακτηριστικό που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι η συγγένεια του μονοκλωνικού αντισώματος με το μόριο-στόχο. Συμπερασματικά, η τάξη και ο ισότυπος του αντισώματος επηρεάζει τη βιολογική του δράση, καθώς ενεργοποιούνται διαφορετικοί μηχανισμοί.⁹

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

NATALIZUMAB

Το Natalizumab είναι το πρώτο εγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα σε Ευρώπη και ΗΠΑ για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας μορφής ΠΣ.



Εικόνα 2. Ο μηχανισμός δράσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά (βασισμένο στο Nature Rev Drug Discov.2010;9:325-338).

Είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο αντίσωμα έναντι της α4 αλυσού της α4β1 υπομονάδας της ιντεγκρίνης. Αποτελείται από ένα σταθερό τμήμα IgG4k ανθρώπινης προέλευσης, το οποίο επιλέχθηκε γιατί δεν επάγει κυτταροπαθολογικές δράσεις, και από τις CDRs ενός αντι-α4β1 αντισώματος ποντικού. Ο γενετικός ανασυνδυασμός του παρέχει το πλεονέκτημα της μειωμένης αντιγονικότητας (95% ανθρώπινης προέλευσης) και της 100% διατήρησης της δεσμευτικής του ικανότητας.

Μηχανισμός δράσης. Η α4β1-ιντεγκρίνη εκφράζεται σε όλα τα λευκοκύτταρα (ηεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, μακροφάγα), εκτός από τα ουδετερόφιλα. Το Natalizumab είναι ένας ανταγωνιστής της α4β1 ιντεγκρίνης με διπλή αντιφλεγμονώδη δράση. Πρώτον, αναστέλλει τη φλεγμονή στους ιστούς μέσω αναστολής της αλληλεπίδρασης των λευκοκυττάρων που εκφράζουν την α4 ιντεγκρίνη με τα μόρια προσκολλητικότητας VCAM, τα οποία ανευρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο ενδοθήλιο κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Δεύτερον, η σύνδεση του Natalizumab με την α4β1-ιντεγκρίνη έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της μετανάστευσης ανοσοκυττάρων διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στις περιοχές του εγκεφαλικού παρεγχύματος όπου υπάρχει φλεγμονή.^{10, 11}

Κλινικές μελέτες. Η μελέτη-κλειδί του Natalizumab είναι η με ακρωνύμιο AFFIRM. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη με εικονικό φάρμακο μελέτη, όπου 942 ασθε-

νείς με ενεργό υποτροπιάζουσα ΠΣ, έλαβαν αγωγή είτε με 300mg Natalizumab ή εικονικό φάρμακο IV, κάθε 4 εβδομάδες και για χρονικό διάστημα 2 ετών. Οι ασθενείς υπό Natalizumab εμφάνισαν στα τελικά σημεία της μελέτης: 88% ελάττωση της συχνότητας των υποτροπών στον 1 χρόνο και 42% του ρυθμού εξέλιξης της αναπηρίας στα 2 χρόνια. Στη MRI παρατηρήθηκε ελάττωση κατά 92% των ενεργών εστιών, κατά 83% της συσσώρευσης νέων ή της αύξησης βλαβών στην T2 ακολουθία και τέλος κατά 78% των βλαβών στην T1 ακολουθία. Ο βαθμός ατροφίας του εγκεφάλου ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα του Natalizumab τον πρώτο χρόνο αλλά στο δεύτερο χρόνο ήταν σε λιγότερο βαθμό σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.¹²

Στη δεύτερη μελέτη φάσης III (με το ακρωνύμιο SENTINEL), 1171 ασθενείς με τουλάχιστον μία υποτροπή τον τελευταίο χρόνο ενώ ήταν σε θεραπεία με interferon-beta-1a, τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία προσθέτοντας είτε 300 mg natalizumab είτε εικονικό φάρμακο, κάθε 4 εβδομάδες για διάστημα 2 ετών. Η συνδυασμένη θεραπεία συσχετίστηκε με χαμηλότερη ετήσια συχνότητα υποτροπών (0.35) έναντι της θεραπείας με interferon-beta-1a (0.75), με λιγότερες νέες βλάβες ή ελάττωση του μεγέθους βλαβών στην T2 ακολουθία και κατά 24% ελάττωση του σχετικού κινδύνου διατήρησης της εξέλιξης της αναπηρίας.^{13, 14}

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αναμενόμενα οφέλη της θεραπείας με το natalizumab είναι αναγκαίο να σταθμίζονται με τη σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια

την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, η οποία είναι και δυνητικά θανατηφόρος.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leucoencephalopathy, PML). Το 2005 το Natalizumab αποσύρθηκε από την κυκλοφορία εξαιτίας δύο περιπτώσεων προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με ΠΣ οι οποίοι βρίσκονταν υπό αγωγή με Natalizumab σε συνδυασμό με ιντερφερόνη-β1α μετά από 28 και 37 δόσεις αντίστοιχα. Μία τρίτη περίπτωση PML ταυτοποιήθηκε μετά το θάνατο ασθενούς με νόσο Crohn που λάμβανε Natalizumab.¹⁵

Αυτή η λευκοεγκεφαλοπάθεια είναι μια προοδευτική απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος που οφείλεται στη φλεγμονή των ολιγοδενδροκυττάρων η οποία προκαλείται από τον ιό JC. Η κλινική της εικόνα περιλαμβάνει προοδευτική άνοια, κινητική δυσλειτουργία και απώλεια της όρασης, με θανατηφόρα συνήθως κατάληξη. Η PML είναι σπάνια νόσος, ωστόσο λανθάνουσα JCV λοίμωξη είναι διαδεδομένη με 80% οροθετικότητα σε υγιείς φορείς. Η εμφάνισή της σχετίζεται με ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος και συναντάται τυπικά σε πάσχοντες από HIV, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα και σε θεραπευόμενους με ανοσοκατασταλτική αγωγή.¹⁶ Να σημειωθεί ότι ένα ποσοστό 5-10% οροαρνητικών JCV, μετατρέπονται σε θετικούς, έτσι σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται σε ασθενείς υπό Natalizumab η επανάληψη της εξέτασης κάθε έξη μήνες.

Ο συχνότητα της PML μετά από αγωγή με Natalizumab κυμαίνεται από 0.56% σε ασθενείς αρνητικούς για αντισώματα JCV ορού και χωρίς προηγούμενη χορήγηση με ανοσοκατασταλτικών, και 1-24 εγχύσεις φαρμάκου, και φτάνει έως 11/1000 σε 25-48

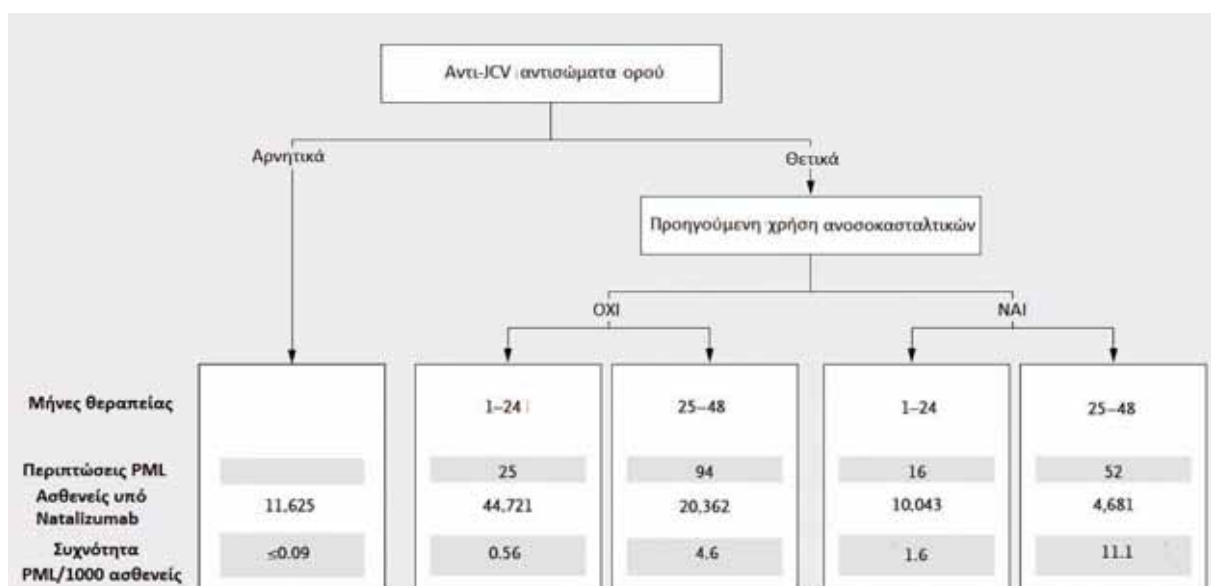
εγχύσεις φαρμάκου σε ασθενείς θετικούς για αντισώματα JCV ορού και προηγούμενη χορήγηση με ανοσοκατασταλτικών (σχήμα 1).¹⁷

Μέχρι τον Σεπτέμβριο 2012, η συχνότητα εμφάνισης της PML ήταν 1/550 στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη 1/229 με ποσοστό θνητότητας 37 % και 8,6% αντίστοιχα.¹⁸

Από το 2006 το Natalizumab επανακυκλοφορεί και έχει εγκριθεί από τον EMA ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας ΠΣ με αυστηρό περιορισμό μόνο στην ραγδαίως εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα μορφή. Στις ΗΠΑ το Natalizumab διατίθεται μέσω ενός ειδικού προγράμματος διανομής και η ασφάλειά του μελετάται ακόμη.

Δεδομένου του κινδύνου εμφάνισης PML, είναι αναγκαίο οι κλινικοί γιατροί να ακολουθούν σαφείς οδηγίες για την επιλογή των ασθενών και κατάλληλο πρόγραμμα παρακολούθησής τους. Έχει προταθεί από μία διεθνή ομάδα ειδικών ένας διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος 3 βημάτων για το πότε ένας ασθενής εμφανίζει συμπτώματα και σημεία μη υποδηλωτικά ΠΣ. Το 1^ο βήμα είναι ο τακτικός κλινικός έλεγχος του ασθενούς, 2^ο βήμα είναι ο έλεγχος του εγκεφάλου με MRI, και 3^ο βήμα αποτελεί η ανάλυση του ENY για την ανίχνευση DNA του ιού. Η MRI είναι ευαίσθητη εξέταση για την PML αλλά στερείται ειδικότητας, ενώ η ανάλυση του ENY για DNA JCV δεν συνιστάται λόγω μειωμένης ευαισθησίας και προγνωστικής αξίας. Τέλος, κάθε υπόνοια PML θα πρέπει να συνιστά την άμεση διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.

Αντισώματα έναντι natalizumab. Σε μικρό ποσοστό ασθενών στους οποίους χορηγείται θεραπευτική αγωγή με natalizumab ανιχνεύονται αντι-natalizumab αντισώματα στον ορό, τα οποία μειώνουν την αποτε-



Σχήμα 1. Συχνότητα εμφάνισης PML σε σχέση με τη διάρκεια χορήγησης του natalizumab, τα αντισώματα ορού έναντι του JCV και την προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά.

λεσματικότητα του φαρμάκου και συνδέονται με μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την έγχυση.¹⁹

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εκδηλωθούν σπάνια, ενώ ο κίνδυνος σοβαρών συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι μικρότερος από 1%.

ALEMTUZUMAB

Το Alemtuzumab (Campath-1H) είναι ένα ανθρωποποιημένο αντι-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα με IgG1 σταθερό τμήμα. Είναι εγκεκριμένο σε Ευρώπη και ΗΠΑ για τη θεραπεία της χρόνιας και ανθεκτικής στην φλουδαραβίνη λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και αναμένεται η έγκριση για την πολλαπλή σκλήρυνση.

Μηχανισμός δράσης. Το Alemtuzumab στρέφεται εναντίον του CD52, μιας γλυκοπρωτεΐνης της κυτταρικής επιφάνειας με άγνωστη λειτουργία που εκφράζεται κυρίως στα T- και B- λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα. Αποτελεί έναν αποτελεσματικό στόχο καθώς εκφράζεται σε αφθονία στα ώριμα λεμφοκύτταρα και απουσιάζει από τα πρόδρομα λεμφικά κύτταρα. Επίσης ο υποδοχέας CD52 δεν επηρεάζεται σε περίπτωση διασταυρούμενης αντίδρασης. Το Alemtuzumab ασκεί κυτταροτοξική δράση (με CDC και ADCC δράσεις) στα κύτταρα-στόχους οδηγώντας σε μικρό χρονικό διάστημα σε έντονη λευκοπενία.²⁰

Κλινικές μελέτες. Η αρχική μελέτη σε δευτεροπαθώς προιούσα μορφή πολλαπλή σκλήρυνση ήταν αρνητική. Σε μία πολικεντρική μελέτη φάσης II (CAMMS223) έγινε σύγκριση χορήγησης δύο δόσεων Alemtuzumab (24 και 12 mg/IV) με interferon β1a 44 μg. Το Alemtuzumab χορηγήθηκε IV στην αρχή της μελέτης, στους 12 μήνες και στους 24 μήνες σε κάποιους ασθενείς. Μετά από 2 χρόνια θεραπείας ο κίνδυνος εξέλιξης της αναπηρίας μειώθηκε κατά 88% στην ομάδα υψηλής δόσης Alemtuzumab ασθενών και κατά 66% στη χαμηλή δόση. Βελτίωση της αναπηρίας δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα που ελάμβανε ιντερφερόνη. Παράλληλα, στα 2 χρόνια θεραπείας δεν παρουσίασε υποτροπή της νόσου το 84.8% των ασθενών που λάμβανε Alemtuzumab σε χαμηλή δόση, το 90.6% αυτών που ελάμβανε Alemtuzumab σε υψηλή δόση και το 60.4% των θεραπευόμενων με ιντερφερόνη β.²¹

Δύο μελέτες φάσης III δημοσιεύθηκαν πρόσφατα (Νοέμβριος 2012).

Η μελέτη με το ακρωνύμιο CARE-MS 1 συμπεριέλαβε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπευτική αγωγή. Σε αυτήν γίνεται σύγκριση του Alemtuzumab (δοσολογικό σχήμα: 12 mg IV /HM x 5 και μετά 12 μήνες 12 mg IV /HM x 3) με interferon β1a (44 μg x 3/εβδομάδα/ΥΔ). Στα δύο χρόνια η ετήσια συχνότητα υποτροπών ήταν 0.39 για την ιντερφερόνη και 0.18 για το Alemtuzumab, με ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 30% (μη στατιστικό σημαντικό-μικρό μέγεθος μελέτης). Το ποσοστό των νέων

βλαβών και της αύξησης του όγκου βλαβών στην MRI δεν είχε διαφορά όπως και η μείωση του μεγέθους των T2 βλαβών. Το ποσοστό ασθενών που ήταν χωρίς κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ήταν 74% έναντι 56% της interferon β1a (p < 0.0001).²²

Σε μια άλλη μελέτη με το ακρωνύμιο CARE-MS 2, εξετάστηκε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα μορφή και οι οποίοι παρουσίαζαν ραγδαία εξέλιξη της νόσου, ενώ ήταν σε αγωγή (83% IFN-β, 34% glatiramer, (18% και τα δύο) και 3% natalizumab). Το δοσολογικό σχήμα ήταν το ίδιο με την CARE-MS 1, αν και αρχικά υπήρχε και μια τρίτη ομάδα ασθενών με 24 mg Alemtuzumab. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον δύο υποτροπές τα δύο τελευταία χρόνια (μία τουλάχιστον τον τελευταίο).

Στα δύο χρόνια η ετήσια συχνότητα υποτροπών ήταν 0.52 για την ιντερφερόνη και 0.26 για το Alemtuzumab, επίσης τουλάχιστον μία υποτροπή παρουσίασε το 51% της ομάδας ιντερφερόνης και το 35% της ομάδας του Alemtuzumab που σημαίνει ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 42% (p= 0.0084). Επίσης υπεροχή του Alemtuzumab παρουσιάστηκε και στους δείκτες του MRI εκτός στη μείωση του μεγέθους των T2 βλαβών, όπως και στην CARE-MS 1. Επίσης η βαθμολογία στην EDSS βελτιώθηκε κατά -0.17 στο Alemtuzumab ενώ αυξήθηκε κατά +0.24 στην ιντερφερόνη.²³

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεραπεία με Alemtuzumab μπορεί να προκαλέσει σοβαρές οξείες και χρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η έγχυση του φαρμάκου οδηγεί σε μια οξεία αντίδραση απελευθέρωσης κυττοκινών, που εκδηλώνεται με πυρετό, κεφαλαλγία, αδιαθεσία, εξάνθημα (90% των ασθενών). Η αντίδραση αυτή μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν την έγχυση του φαρμάκου. Παρά την έντονη μείωση των λεμφοκυττάρων, το Alemtuzumab δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Ωστόσο, σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης δευτεροπαθών αυτοάνοσων παθήσεων, όπως θυρεοειδοπάθεια (Graves), η ιδιοπαθής θρομβοκυττοπενία και το σύνδρομο Goodpasture (νεφροπάθεια) σε ποσοστά στην τριετία 29.9, 1.3 και 0.3% αντίστοιχα. Λοιμώξεις ήπιες ή μέτριες σοβαρότητας παρουσίασε το 67% των ασθενών με Alemtuzumab αντί 45% ασθενείς με ιντερφερόνης 16% ασθενών της ομάδας της Alemtuzumab εμφάνισαν ερπητικές λοιμώξεις σε σύγκριση με 2% ασθενών της ομάδας της ιντερφερόνης. Επίσης 3 θάνατοι στις δύο αυτές μελέτες στο σκέλος του Alemtuzumab (2 τροχαίο και 1 από σήψη σε ασθενή με σοβαρή υποτροπή στο εγκεφαλικό στέλεχος). Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην πρόκληση των παραπάνω δεν είναι σαφείς. Για το λόγο αυτό, παρόλο που τα αποτελέσματα από τη χρήση του Alemtuzumab είναι εντυπωσιακά, είναι αναγκαίο να ληφθούν μέτρα για την παρακολούθηση ή την αποφυγή των δευτεροπαθών αυτοάνοσων διαταραχών πριν από τη χρήση του.²⁴

RITUXIMAB

Το Rituximab (Mabthera) είναι ένα χιμαιρικό IgG1κ μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα CD20 των Β-λεμφοκυττάρων. Έχει εγκριθεί από τον EMA και τον FDA για τη θεραπεία του Β-non-Hodgkin λεμφώματος.

Μηχανισμός δράσης. Η σύνδεση του Rituximab με τον υποδοχέα CD20 προκαλεί τη λύση των κυττάρων-στόχων μέσω κυτταροτοξικότητας και πιθανώς μέσω επαγωγής της απόπτωσης. Το CD20 εκφράζεται αποκλειστικά στα Β-λεμφοκύτταρα, από το στάδιο του πρώιμου προ-Β κυττάρου μέχρι το στάδιο του ενεργοποιημένου ώριμου κυττάρου. Ωστόσο, τα πλάσμακυτταρα και τα βλαστοκύτταρα δεν εκφράζουν το CD20 στην επιφάνειά τους. Το Rituximab μειώνει αποκλειστικά τον πληθυσμό των Β-λεμφοκυττάρων, χωρίς να επηρεάζει την επανάκτηση των Β κυττάρων ή την παραγωγή αντισωμάτων. Σε ασθενείς με ΠΣ μειώνει τα περιφερικά Β κύτταρα κατά 100% και κατά 90% στο ENY χωρίς να επηρεάζονται οι συγκεντρώσεις των αντισωμάτων έναντι της μυελίνης στον ορό ή οι ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY.

Όλο και περισσότερα στοιχεία ενισχύουν την άποψη ότι τα Β λεμφοκύτταρα και τα αντισώματα είναι απαραίτητα για την παθογένεση πολλών αυτοάνοσων παθήσεων συμπεριλαμβανομένων και της ΠΣ. Στην ΠΣ η εντός του ΚΝΣ (ενδοθηκική) σύνθεση ανοσοσφαιρινών και οι οποίες εμφανίζονται ως ολιγοκλωνικές ζώνες αποκλειστικά στο ENY, αποτελεί ισχυρό στοιχείο μιας εντοπισμένης στο ΚΝΣ εξάπλωσης Β λεμφοκυτταρικής.

Κλινικές μελέτες. Σε μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσης II μελέτη (HERMES) χορηγήθηκαν σε 104 ασθενείς 1000 mg Rituximab την 1^η και την 15^η ημέρα. Τα αποτελέσματα ήταν μείωση του ποσοστού υποτροπιών στην 24η και 48η εβδομάδα και της εμφάνισης βλαβών με πρόληψη σκιαστικού στην MRI.²⁵ Στην επόμενη φάσης II/III μελέτη (OLYMPUS) σε ασθενείς με πρωτοπαθή προϊούσα μορφή ΠΣ δεν φάνηκε κάποια αποτελεσματικότητα στη εξέλιξη της αναπηρίας.²⁶

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Rituximab δεν αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, παρά το γεγονός ότι η εξάλειψη των Β κυττάρων είναι σχεδόν πλήρης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την έγχυση και είναι πυρετός, ρίγος, υπόταση, δύσπνοια, παρατηρούμενα κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Κατά περίπτωση χορηγούνται προληπτικά αντισταμινικά ή κορτικοειδή. Δύο περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί σε πάσχοντες από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, υπό Rituximab, ενώ προηγουμένως λάμβαναν ισχυρή ανοσοκατασταλτική αγωγή. Τέλος, αντισώματα έναντι των χιμαιρικών αντισωμάτων παρατηρήθηκαν στο 25% των περιπτώσεων χωρίς να επηρεάζει τη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Το Rituximab δεν μελετήθηκε περαιτέρω στην ΠΣ, αλλα με βάση τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των παραπάνω μελετών του, τα νεώτερα ανθρωποποιημένα anti-CD20 mAbs, ocrelizumab και ofatumumab είναι σε τρέχοντες μελέτες (βλέπε παρακάτω).

OCRELIZUMAB ΚΑΙ OFATUMUMAB

Αυτά τα πλήρως ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα πιθανόν να είναι καλύτερα ανεκτά σε σχέση με τα χιμαιρικά και με ελάχιστες αντιδράσεις έγχυσης.

Μηχανισμός. Προκαλούν ερήμωση των Β-λεμφοκυττάρων και επαγωγή της ADCC και ελάττωση CDC, ιδιότητες οι οποίες τα καθιστούν περισσότερο αποτελεσματικά.²⁷

Κλινικές μελέτες. Το *ocrelizumab* μελετήθηκε σε φάσης II μελέτη, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ocrelizumab 600 mg/IV, ocrelizumab 2000 mg/IV, Ιντερφερόν-β1α IM και εικονικό φάρμακο, για χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων. Το ocrelizumab στα δύο σχήματα έδειξε υπεροχή και στην MRI και στη συχνότητα υποτροπιών (-80% στα 600 mg, και -73% στα 2000 mg) σε σχέση με την Ιντερφερόν και το εικονικό φάρμακο. Ανεπιθύμητες ενέργειες: σοβαρές λοιμώξεις καταγράφηκαν εξίσου και στο εικονικό φάρμακο. Ένας θάνατος από πνευμονία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και πολυοργανική ανεπάρκεια και ένας θάνατος από έμφραγμα μυοκαρδίου (ή πνευμονική εμβολή).²⁸ Σε εξέλιξη είναι οι παρακάτω μελέτες: α) διπλή τυφή μελέτη σε υποτροπιάζουσα ΠΣ, με ocrelizumab 600 mg/IV και εικονικό-Rebif 44 μg συγκρινόμενο με εικονικό- ocrelizumab 600 mg/IV και Rebif 44 μg (αναμένεται να ολοκληρωθούν το 2015) [NCT01247324 και NCT01412333] και β) μελέτη φάσης III σε ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ, χωρίς προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία με 600 mg ή εικονικό φάρμακο (αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2017) [NCT01194570].

Το *ofatumumab* δοκιμάζεται σε διπλή τυφή μελέτη με εικονικό φάρμακο, σε υποτροπιάζουσα μορφή, σε δόση 3 mg υποδορίως αυξανόμενη σε 60 mg σε διάστημα 24 εβδομάδων (αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2016) [NCT01457924].

DACLIZUMAB

Το Daclizumab (anti-IL2Ra ή anti-CD25) στρέφεται εναντίον του επιτόπου Tac της α αλυσού του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 (IL2Ra). Ο επιτόπος Tac επιλέχθηκε ως στόχος, καθώς η IL2Ra εκφράζεται ελάχιστα στα φυσιολογικά Τ λεμφοκύτταρα, ενώ υπερεκφράζεται στα ενεργοποιημένα ή παθολογικά Τ λεμφοκύτταρα, όπως αυτά σε πάσχοντες με νεοπλασίες του λεμφικού ιστού, σε απόρριψη αλλογενούς μοσχεύματος και σε αυτοάνοσα νοσήματα. Το ανθρωποποιημένο anti-CD25 μονοκλωνικό αντίσωμα αποτελείται από τις CDR ποντικού και από ένα σταθερό τμήμα IgG1 ανθρώπινου προέλευσης.

Το Daclizumab έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της Τ-λευχαιμίας των ενηλίκων προκαλούμενης από τον ανθρώπινο Τ-λεμφοτροπικό ιό 1 (HTLV-1) και για την πρόληψη της απόρριψης αλληλογενούς νεφρικής μεταμόσχευσης. Η αποτελεσματικότητα του μελετάται σε περιπτώσεις επιπλοκής ραγοειδίτιδας, HTLV-1-σχετιζόμενη μυελοπάθειας, αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας, μέτριου βαθμού απλαστικής αναιμίας και ψωρίασης.

Μηχανισμός δράσης. Η χρήση της αντι-CD25 θεραπείας στα αυτοάνοσα νοσήματα ως ανασταλτική της αναπαραγωγής των αυτοαντιδρώντων Τ λεμφοκυττάρων. πιθανώς να μην αποτελεί τον μοναδικό μηχανισμό δράσης του Daclizumab. Τα αποτελέσματα μελετών οδήγησαν σε μια εντυπωσιακή παρατήρηση: σταθερή εξάπλωση των NK κυττάρων, που εκφράζουν τον δείκτη CD56 NK cells σε υψηλά επίπεδα. Η αύξηση των CD56 NK κυττάρων συσχετίστηκε με μείωση των βλαβών στην MRI, υπογραμμίζοντας τη συμμετοχή τους στις δράσεις της αντι-CD25 θεραπείας. Τα CD56 NK κύτταρα έχουν ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες, πέρα από τις γνωστές αντιιικές και αντικαρκινικές τους δράσεις. Μελέτες έδειξαν ότι τα CD56 NK κύτταρα μπορούν να λύσουν τα ενεργοποιημένα αυτόλογα Τ κύτταρα. Η εξάπλωση των CD56 NK κυττάρων οφείλεται στο λειτουργικό μπλοκάρημα του υψηλής συγγένειας υποδοχέα του συμπλέγματος IL-2Rα/β/γ αλυσών στα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα, ενώ το ενδιάμεσο συγγένειας IL-2R σύμπλεγμα στα NK κύτταρα, που δεν περιλαμβάνει την IL-2Rα αλυσίδα, δεν επηρεάζεται.

Κλινικές μελέτες. Η μελέτη φάσης IIb (ακρωνύμιο SELECT) έδειξε ετήσια συχνότητα υποτροπών 0.46 στο εικονικό φάρμακο, 0.21 (-54%) στο Daclizumab 150 mg και 0.23 (-50%) στο Daclizumab 300 mg. Επίσης η ποιότητα ζωής (MSIS-29 Physical Score) στην 52η εβδομάδα, χειροτέρευσε κατά +3 μονάδες στο εικονικό φάρμακο, ενώ βελτιώθηκε κατά -1.1 στο Daclizumab 150 mg και χειροτέρευσε +1.4 στο Daclizumab 300 mg. Σημαντικά ήταν και αποτελέσματα στην MRI (-70% ελάττωση νέων βλαβών στην T2).²⁹

Η μελέτη φάσης III σε 1800 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ συγκρίνει το Daclizumab 150 mg υποδόρια/4 εβδομάδες με Ιντερφερόνη-β1α IM/εβδομάδα (ακρωνύμιο DECIDE).³⁰

Παρενέργειες. Σε γενικές γραμμές, το Daclizumab ήταν καλά ανεκτό σε ασθενείς με ΠΣ και καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει αναφερθεί από τις κλινικές μελέτες. Παρόμοια ποσοστά λοιμώξεων παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Daclizumab και με το εικονικό φάρμακο. Έγινε αναφορά για ποικίλες δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις (εξανθήματα, δερματίτιδα), οι οποίες βελτιώνονται με τη συνήθη θεραπεία όπως και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Εντοπίστηκαν δύο περιπτώσεις παροδικής ηεμφαδενόπαθειας και εγκεφαλικής αγγείτιδας αντίστοιχα.^{31, 32}

Συμπερασματικά στο βαθμό που είναι κατανοητή η ανοσοπαθολογία της πολλαπλής σκλήρυνση σήμερα, η επιλογή θεραπευτικής αγωγής με μονοκλωνικά αντισώματα αποτελεί μια εξειδικευμένη και αποτελεσματική θεραπεία. Ταυτόχρονα εξαιτίας ελλειψών γνώσεων μας για το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά και τη νόσο μπορεί να προκύπτουν απροσδόκτες συνέπειες όπως για παράδειγμα η ανάπτυξη προοδευτικής πολλαπλασιαστικής λευκοεγκεφαλοπάθειας, χωρίς να προκαλείται αξιοσημείωτη ανοσοκαταστολή.

Βιβλιογραφία

1. Reichert JM, Rosensweig CJ, Faden LB, Dewitz MC. Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nat Biotechnol* 2005;23:1073-78.
2. Liu EH, Siegel RM, Harlan DM, O'Shea JJ. T cell-directed therapies: lessons learned and future prospects. *Nature Immunology* 2007;8:25-30.
3. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-97. (*The original manuscript describing the breakthrough of hybridoma technology and the production of mAbs*).
4. Jain M, Kamal N, Batra SK. Engineering antibodies for clinical applications. *Trends Biotechnol* 2007;25:307-16.
5. Lonberg, N. Human antibodies from transgenic animals. *Nature Biotech.* 2005;23:1117-1125.
6. Monos D, Heliopoulos J, Argyris E, Cordopatis P, Zompra A, Kamoun M. Analysis of the CD2 and spliceosomal Sm B/B' polyproline-arginine motifs defined by a monoclonal antibody using a phage-displayed random peptide library. *J Mol Recognit.* 2006;196:535-41.
7. Hwang WY, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods* 2005;36: 3-10.
8. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, Andrew J. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature Rev Drug Discov.* 2010;9:325-338.
9. Dubel, S. (ed.) *Handbook of Therapeutic Antibodies. Volume I: Technologies, Volume II: Emerging Developments, Volume III: Approved Therapeutics* (Wiley, Weinheim, 2007). (A comprehensive three volume multiple-author text on therapeutic antibodies).
10. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:510-18.
11. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992;356:63-66.
12. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of

- natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899–910.
13. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911–23.
 14. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999;53:466–72.
 15. Kappos L, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.
 16. Tan CS, Koralnik JJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):425-37.
 17. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870-80.
 18. Deiß A, Brecht I, Haarmann A, Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2013 update. *Expert Rev. Neurother*. 2013;13(3):313–335.
 19. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007; 69:1391–403.
 20. Wiendl H, Kieseier B. Multiple sclerosis: Reprogramming the immune repertoire with alemtuzumab in MS. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:125-126.
 21. Coles AJ. Alemtuzumab improved multiple sclerosis functional composite scores and delayed time to first relapse at 2-year interim analysis compared to subcutaneous interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: S166.
 22. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. (CARE-MS I investigators). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28.
 23. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. (CARE-MS II investigators). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39.
 24. Ontaneda D, Cohen JA. The benefits and risks of alemtuzumab in multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(3):189-91.
 25. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al.; for the HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2008;358:676–688.
 26. Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2010 update. *Expert Rev. Neurother*. 2010;10(5):791–809.
 27. Morschhauser F, Marlton P, Vitolo U et al. Interim results of a Phase III study of ocrelizumab, a new humanised anti-CD20 antibody in patients with relapsed/refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. Presented at: *The 49th ASH Annual Meeting and Exposition*. Atlanta, GA, USA, 8–11 December 2007.
 28. Kappos L, Li D, Calabresi PA et al. Ocrelizumab in relapsing–remitting multiple sclerosis: a Phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378(9805):1779–1787
 29. Wynn D, Kaufman M, Montalban X et al.; CHOICE investigators. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a Phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon β. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):381–390.
 30. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K et al. Primary results of the SELECTION trial of daclizumab HYP in relapsing multiple sclerosis. Presented at: *28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*. Lyon, France, 169, 10–13 October 2012.
 31. Bielekova B. Daclizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10:55-67.
 32. Ohayon J, Oh U, Richert N, Martin J, Vortmeyer A, McFarland H, Bielekova B. CNS vasculitis in a patient with MS on daclizumab monotherapy. *Neurology* 2013;80:453-7.

Ευρήματα από μελέτες μαγνητικής τομογραφίας σε κατάθλιψη όψιμης έναρξης

*Aikaterini Xekardaki, Eniko Kovari, Panteleímon Giannakopoulos, Κωνσταντίνος Μπούρας
Department of Mental Health and Psychiatry, Faculty of Medicine, University Hospitals of Geneva, University of Geneva, Switzerland.*

Περίληψη

Η κατάθλιψη όψιμης έναρξης χαρακτηρίζεται από ένα πρώτο επεισόδιο μετά την ηλικία των 65 ετών στους ηλικιωμένους ασθενείς. Από την εποχή του Gaupp που ήταν ο πρώτος που εισήγαγε το ρόλο των αγγειακών βλαβών στη συναισθηματική απορρύθμιση και κατάθλιψη, πολλή έρευνα έχει γίνει στο πεδίο αυτό. Η χρήση της μη επεμβατικής μαγνητικής τομογραφίας στην απεικόνιση των αλληλαγών φαιάς και λευκής ουσίας έχει διευκολύνει την έρευνα τις τελευταίες δεκαετίες. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους παραμένει ακόμη ασαφής. Θα περιγράψουμε τα πιο σημαντικά νευροαπεικονιστικά ευρήματα όπως προκύπτουν από την έρευνα τις τελευταίες δεκαετίες. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία προτείνει τρία κύρια παθοφυσιολογικά μονοπάτια : 1. Οξεία αγγειακή βλάβη μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο που οδηγεί στη διακοπή ανιούσων οδών από το μεσεγκέφαλο και το εγκεφαλικό στέλεχος 2. Συσσώρευση αγγειακού φορτίου αντικατοπτριζόμενη από τη διάσπαση ινών των δεματίων της λευκής ουσίας και τις γνωστικές διαταραχές 3. Νευροτοξικότητα της κατάθλιψης όπως συμβαίνει και στις λοιπές χρόνιες ιατρικές καταστάσεις έχοντας ως συνέπεια την απώλεια όγκου στον ιππόκαμπο. Θα αναφερθούμε συνοπτικά στη συν-νοσηρότητα της κατάθλιψης με την αγγειακού τύπου και τη νόσο του Alzheimer. Παρά το μεγάλο αριθμό μελετών μαγνητικής τομογραφίας η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της όψιμης κατάθλιψης παραμένει ακόμη δύσκολη. Η από κοινού χρήση της μη επεμβατικής μαγνητικής τομογραφίας και της παθολογοανατομίας που παραμένει σπάνια στον τομέα αυτό θα μπορούσε να μας βοηθήσει στην εξαγωγή συμπερασμάτων για την υποκείμενη παθοφυσιολογία της νόσου.

Λέξεις-Κλειδιά: Κατάθλιψη όψιμης έναρξης, Κατάθλιψη μετά ΑΕΕ, Κατάθλιψη και Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Findings from MRI studies in late onset depression

*Aikaterini Xekardaki, Eniko Kövari, Panteleimon Giannakopoulos, Constantin Bouras
Department of Mental Health and Psychiatry, Faculty of Medicine, University Hospitals of Geneva, University of Geneva, Switzerland.*

Abstract

Late onset depression is characterised by a first episode of depression after the age of 65 years old in elderly patients. Since the era of Gaupp who was the first to introduce the role of vascular lesions in emotional dysregulation and depression a lot of research has been performed in the field. The use of non-invasive MRI techniques for grey and white matter changes has facilitated research during the past decades. The underlying pathophysiological mechanism of depression in the elderly still remains unclear. We will describe most important neuroimaging research performed in the field during the last decades. Existing literature proposes three main pathways: 1. Acute vascular damage through stroke resulting to an interruption of projections ascending from midbrain and brainstem. 2. Vascular burden accumulation reflected by white matter fiber tract disruption and cognitive changes. 3. Neurotoxicity of depression as in other medical chronic diseases having as a consequence a hippocampal volume loss.

We will briefly refer to the comorbidity of late-life depression with vascular dementia and Alzheimer's disease. Despite the large number of MRI studies it is difficult to draw concrete conclusions concerning the underlying pathophysiological mechanisms of LOD.

Literature of neuropathology in this field remains sparse. The need for more neuropathological data as well the integration of psychosocial factors in the explanation model remains indispensable.

Key words: Late Onset Depression, Post Stroke Depression, Depression and MRI

Εισαγωγή

Η παθοφυσιολογία των διαταραχών διάθεσης στην προχωρημένη ηλικία είναι το προϊόν γενετικών προδιαθέσεων, επιγενετικών επιρροών και νευροβιολογικών ανωμαλιών. Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή θεωρείται η δεύτερη αιτία ασθενειών μετά από τις ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις. Η κατάθλιψη όψιμης αρχής (Late Onset Depression) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους ενήλικους άνω των 65 ετών. Μερικοί συγγραφείς καθορίζουν την αρχή της διαταραχής στην ηλικία 60 ετών. Η έννοια LOD περιγράφηκε αρχικά από Gaupp και το 1905 για να περιγράψει τη σχέση μεταξύ των αγγειακών βλαβών και της κατάθλιψης (1). Ο Alexopoulos εισήγαγε την έννοια «της αγγειακής κατάθλιψης» κατά τη διάρκεια των τελευταίων δέκα ετών περιγράφοντας τη συννοσηρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με το φορτίο βλάβης των μικρών και μεγάλων αγγείων (2). Επιδημιολογικά στοιχεία αποκάλυψαν επιπολασμό 3.4% της αγγειακής κατάθλιψης σε έναν πληθυσμό 2.6 εκατομμυρίων Αμερικανών ενηλίκων ηλικίας 50 ετών και άνω (3). Από τότε, διάφορες μελέτες έχουν γίνει για να αξιολογήσουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των αγγειακών βλαβών και κατάθλιψης. Σε αυτήν την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προτείνουμε τρεις διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς για να εξηγήσουμε την αλληλεπίδραση αγγειακών βλαβών και κατάθλιψης. Ο πρώτος συσχετίζεται με την υψηλότερη συχνότητα της κατάθλιψης μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (4). Η οξεία εγκεφαλική βλάβη παίζει έναν κύριο ρόλο στη συναισθηματική ρύθμιση ανάλογα με τη θέση του εγκεφαλικού μέσω της διακοπής των ανιούσων οδών από το μεσεγκέφαλο και το εγκεφαλικό στέλεχος προκαλώντας μια μειωμένη βιολογική διαθεσιμότητα των βιολογικών αμινών (5). Οι λειτουργικές αναπηρίες μετά από το εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνονται να συμβάλλουν όπως σε άλλες χρόνιες ιατρικές παθήσεις στην αρχή της κατάθλιψης (6). Ο δεύτερος μηχανισμός συνδέει την προοδευτική συσσώρευση μικροαγγειακών και μακροαγγειακών βλαβών στη μεγάλη ηλικία με τις γνωσιακές και συναισθηματικές διαταραχές. Ο τρίτος μηχανισμός εστιάζεται στις νευροτοξικές συνέπειες της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους. Συνδέεται με τις νευροενδοκρινείς αλληλαγές που είναι όμοιες με αυτές που εμφανίζονται μετά από τη χρόνια έκθεση στο στρες, όπως οι ανωμαλίες του άξονα υποθαλάμου, υπόφυσης, επινεφριδίων. Στο τέλος θα αναφερθούμε συνοπτικά στην συννοσηρότητα κατάθλιψης και άνοιας.

Νευροαπεικονιστικά ευρήματα στην όψιμη έναρξη κατάθλιψης

1. Κατάθλιψη μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο:

Η μετά εγκεφαλικό επεισόδιο κατάθλιψη (Post Stroke Depression -PSD) έχει συνδεθεί με τη φτωχή γνωσιακή και λειτουργική αποκατάσταση, την κοινωνική απόσυρση μετά από το εγκεφαλικό, καθώς επί-

σης και την αυξημένη θνησιμότητα (7). Η κλινική έκφραση της κατάθλιψης διαφέρει σημαντικά σύμφωνα με το χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων μετά το εγκεφαλικό. Οι πρόωρες μορφές, λιγότερο από 6 μήνες μετά από το επεισόδιο, παρουσιάζουν συμπτώματα όπως την ανησυχία, το άγχος, τη μείωση της λίμπιντο, ενώ οι όψιμες μορφές εκδηλώνονται μέσω της κοινωνικής απομόνωσης και της απάθειας (8). Πολλοί ερευνητές έχουν ενδιαφερθεί για την υποκείμενη παθοφυσιολογία της κατάθλιψης μετά από το εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω της κακής πρόγνωσης αυτών των ασθενών. Η θέση της βλάβης θεωρείται ότι παίζει έναν κύριο ρόλο στην ανάπτυξη και την πρόγνωση της μετά εγκεφαλικού κατάθλιψης. Η διάσπαση των ανιούσων οδών από το εγκεφαλικό στέλεχος και το μεσεγκέφαλο από την ισχαιμία προκαλεί μια μειωμένη βιολογική διαθεσιμότητα των βιογονικών αμινών. Οι κλινικές εκδηλώσεις διαφέρουν ανάλογα με την εντόπιση. Ερευνητές προσπάθησαν να κατανοήσουν καλύτερα τη σχέση της θέσης βλαβών και της κλινικής εκδήλωσης της κατάθλιψης. Ο Robinson ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη συσχέτιση των αριστερών βλαβών και της παρουσίας κατάθλιψης σε ένα δείγμα 103 ασθενών που η ομάδα του παρακολούθησε κατά τη διάρκεια δύο ετών (9). Από τότε διάφορες ομάδες ερευνητών έχουν προσπαθήσει να διευκρινίσουν το ρόλο της θέσης της εγκεφαλικής βλάβης στην κατάθλιψη PSD. Ο Carson διεξήγαγε μια μεταανάλυση 48 αρχικών μελετών και δεν βρήκε καμία συσχέτιση μεταξύ της θέσης της βλάβης και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (10). Ο Vataja περιέγραψε έναν θετικό συσχετισμό των βλαβών στο προμετωπιαίο φλοιό και στις υποφλοιώδεις δομές, του μεγέθους όγκου και της κατάθλιψης (11). Τα συγκρουόμενα αποτελέσματα φαίνονται να οφείλονται στη διαφορετική μεθοδολογία που χρησιμοποιείται σε αυτές τις μελέτες. Η πρόβλεψη των ασθενών από την κοινότητα ή το νοσοκομείο φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο σύμφωνα με τον Bhogal (12). Η πολυπλοκότητα της υποκείμενης παθοφυσιολογίας της κατάθλιψης μετά από το εγκεφαλικό επεισόδιο ενισχύεται από την επίπτωση άλλων τύπων βλαβών, όπως η λευκοαραιώση, οι μικροαιμορραγίες και τα μικρά υποφλοιώδη έμφρακτα (13, 14). Πιο πρόσφατες μέθοδοι όπως το SPECT χρησιμοποιήθηκαν από τον Onoda για να ερευνηθεί την εγκεφαλική αιματική ροή στους ασθενείς που υπέφεραν από απάθεια μετά από το εγκεφαλικό επεισόδιο (15). Από τη μελέτη τους προέκυψε μια θετική συσχέτιση των βλαβών στα αριστερά βασικά γάγγλια με την υποαιμιακή αμφοτερόπλευρα στα βασικά γάγγλια.

2. Συσσώρευση αγγειακών βλαβών και γνωσιακά ελλείμματα:

Η έννοια «της αγγειακής κατάθλιψης» χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον Αλεξόπουλο και τους συνεργάτες του για να περιγράψουν την όψιμη έναρξη κατάθλιψης στους ηλικιωμένους ελλείψει βλάβης (2). Η

συσσώρευση της αγγειακής παθολογίας θεωρείται υπεύθυνη για την αρχή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά τα 65 έτη, ελλείψει ψυχιατρικού ιστορικού. Έχει προταθεί το ότι οι μικρές αγγειακές βλάβες μπορεί να επηρεάζουν τις μετωπιαίες και υποφλοιώδεις περιοχές οδηγώντας σε μια προοδευτική διάσπαση των μονοαμινεργικών μονοπατιών που ενοχοποιούνται στην παθογένεση της κατάθλιψης. Οι μελέτες νευροαπεικόνισης που έχουν γίνει μέχρι τώρα για να διερευνηθούν αυτήν την υπόθεση έστρεψαν κυρίως το ενδιαφέρον τους στις βλάβες της λευκής ουσίας και τη σχέση τους με τα συνακόλουθα γνωσιακά ελλείμματα. Οι διάχυτες αλλοιώσεις στη λευκή ουσία (περιοχές υψηλού σήματος στην T2 ακολουθία χαρακτηρισμένες ως λευκοαραίωση) που βρέθηκαν στους ηλικιωμένους θεωρήθηκαν ότι αντικατοπτρίζουν τη διάσπαση των ινών της οδού που ενώνει το ραβδωτό σώμα με το μετωπιαίο φλοιό. Ο Herrmann βρήκε τέσσερις φορές υψηλότερο επιπολασμό περικολιλιακών αλλοιώσεων λευκής ουσίας στην όψιμη αρχής κατάθλιψη όταν συγκρίνεται με την κατάθλιψη με πρώιμη έναρξη (16). Η πολυκεντρική μελέτη LADIS έδειξε μια ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ των βαθύτερων βλαβών της λευκής ουσίας και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τις περικολιλιακές (17). Σε πρόσφατες προοπτικές μελέτες διασταύρωσης βρήκαμε παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με την συχνότητα των βλαβών λευκής ουσίας σε όψιμη έναρξης κατάθλιψη με πρόωρη έναρξη. Βρήκαμε έναν υψηλότερο βαθμό λευκοαραίωσης στους ασθενείς όψιμης έναρξης καθώς επίσης και μειωμένες επιδόσεις στην επεισοδιακή μνήμη σε σύγκριση με την κατάθλιψη πρώιμης έναρξης (18). Έχει γίνει πολλή συζήτηση σχετικά με τη σχέση της λευκοαραίωσης και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου δεδομένης της συχνής συσχέτισης τους (19). Η λευκοαραίωση αντιστοιχεί σε μια ευρεία ποικιλία παθολογοανατομικών βλαβών όπως η αθηροσκλήρωση, η περιαγγειακή απομυελίνωση, η ισχαιμία, η απώλεια μυελίνης και αξόνων, η γλιόωση (20). Πρόσφατες μελέτες των βλαβών λευκοαραίωσης σε όψιμη έναρξης κατάθλιψη χρησιμοποίησαν την απεικόνιση με ταυστή διάχυσης (Diffusion tensor imaging, DTI). Η μαγνητική τομογραφία διάχυσης είναι μια μέθοδος που προσμετράει τον τρόπο της τοπικής κινητικότητας των μορίων του νερού. Είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που μας πληροφορεί για τη γεωμετρία της μικροδομής των εσωτερικών ιστών μετρώντας τη μέση διάχυση των μορίων του νερού. Οι συνθεστέρα χρησιμοποιημένες παράμετροι είναι η κλασματική ανισοτροπία (FA), η μέση διαχυτικότητα (MD), η αξονική και ακτινική διαχυτικότητα (RD) (21, 22). Οι βλάβες λευκοαραίωσης περιγράφονται με χαμηλότερο FA σε σχέση με τη λοιπή λευκή ουσία όπως το δικτυωτό σώμα, η αγκιστροειδής δεσμίδα, η επιμήκης δεσμίδα και τα φλοιονωτιαία δεμάτια από τους επιστήμονες (23, 24). Τα ευρήματα αυτά είναι δύσκολα ερ-

μηνεύσιμα και δεν βοηθούν στο να εξηγήσουν πως οι βλάβες αυτές προκαλούν την αρχή της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους.

3. Νευροτοξικότητα της κατάθλιψης:

Η απώλεια όγκου στον ιππόκαμπο όπως αυτό έχει περιγραφεί μέσω της τρισδιάστατης μαγνητικής μορφομετρικής ανάλυσης (voxel based morphometry, VBM) είναι το σημαντικότερο δομικό εύρημα. Είναι αποτέλεσμα της κατάθλιψης ή ο μικρός όγκος προδιαθέτει στην κατάθλιψη; Παρά το σημαντικό αριθμό μελετών με MRI η απάντηση παραμένει ακόμα ασαφής. Οι ασθενείς με κατάθλιψη όψιμης έναρξης έχουν βρεθεί για να έχουν ένα μικρότερο μέγεθος στον ιππόκαμπο αμφοτερόπλευρα όταν συγκρίνονται με την κατάθλιψη πρόωρης έναρξης (22). Η διάρκεια της ασθένειας, η φτωχή έκβαση, καθώς επίσης και ο αυξημένος κίνδυνος υποτροπής έχουν συνδεθεί με τον μειωμένο όγκο στον ιππόκαμπο. Η κατάθλιψη πρώιμης έναρξης, καθώς επίσης και η μείζοντα ανθεκτική κατάθλιψη έχουν συνδεθεί με μειωμένο όγκο ιπποκάμπου (25, 26). Μια μεταανάλυση 32 μελετών έδειξε ότι η αυτή η μείωση όγκου συσχετίζεται κυρίως με διάρκεια της ασθένειας μεγαλύτερη από δύο έτη και μια υψηλότερη συχνότητα καταθλιπτικών επεισοδίων (27).

4. Κατάθλιψη όψιμης έναρξης και άνοια αγγειακού τύπου και Alzheimer :

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη συνοσηρότητα της άνοιας και της κατάθλιψης όψιμης και πρώιμης έναρξης. Υπάρχει διαφωνία μεταξύ των ερευνητών για το αν η κατάθλιψη είναι παράγοντας κινδύνου για την άνοια, πρώιμο σύμπτωμα ή αντίδραση στη γνωσιακή και λειτουργική αναπηρία (28-30). Τα αποτελέσματα των μελετών όσον αφορά το ρόλο που παίζει η κατάθλιψη στην άνοια παραμένουν αντιφατικά. Αυτό οφείλεται στο μικρό μέγεθος των δειγμάτων πληθυσμού, στα σύντομα διαστήματα παρακολούθησης της γνωσιακής εξέλιξης των ασθενών, και στις διαφορές προέλευσης του πληθυσμού (κοινότητα ή νοσοκομείο). Ο Ohanna μελέτησε έναν πληθυσμό 51 ασθενών με όψιμη έναρξης κατάθλιψη που διαγνώστηκαν με άνοια ένα χρόνο μετά από τη διάγνωση της κατάθλιψης. Η σύγκριση του με έναν ισάριθμο πληθυσμό με κατάθλιψη όψιμης έναρξης που δεν ανέπτυξε άνοια μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης έδειξε ότι η χρονική διάρκεια του πρώτου επεισοδίου κατάθλιψης και το θετικό οικογενειακό ιστορικό ήταν προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης προς άνοια (31). Ο Barnes μελέτησε την παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης στη μέση και όψιμη ηλικία και την εξέλιξη σε άνοια σε έναν πληθυσμό 13535 ατόμων. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 81 έτη κατά την είσοδό τους στη μελέτη το 2003 και παρακολούθηθηκαν κατά τη διάρκεια 6 ετών. Από αυτούς 14.1 % είχαν καταθλιπτικά συμπτώματα στη μέση ηλικία, 9.2% στην όψιμη ηλικία και 4.2% και στις δυο ηλικιακές περιόδους. Κατά την

παρακολούθησή τους 20% των ατομών χωρίς κατάθλιψη ανέπτυξε Alzheimer σε αντίθεση με 31.4% για τους ασθενείς με όψιμη κατάθλιψη και 23.5% για τους ασθενείς με συμπτώματα στη μέση ηλικία. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι η παρουσία χρόνιας κατάθλιψης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας αγγειακού τύπου, ενώ η όψιμη κατάθλιψη συνοδεύεται από 2 φορές αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη Alzheimer (32). Πρόσφατα ο Richard μελέτησε τη συσχέτιση της κατάθλιψης με την ήπια γνωστική διαταραχή σ' ένα δείγμα 2160 ηλικιωμένων. Βρήκε ότι η παρουσία κατάθλιψης συσχετιζόταν με αυξημένο ρίσκο άνοιας αλλά όχι ήπιας γνωστικής διαταραχής. Οι ασθενείς που έπασχαν από ήπια γνωστική διαταραχή και κατάθλιψη είχαν μεγαλύτερο ρίσκο να εκδηλώσουν αγγειακού τύπου άνοια (33).

Συζήτηση

Έγινε ανασκόπηση των κυριότερων νευροαπεικονιστικών μελετών στη βιβλιογραφία σχετικά με την όψιμη αρχής κατάθλιψη. Παρά το μεγάλο αριθμό μελετών με MRI και των ευρημάτων που αναφέρθηκαν η υποκείμενη παθοφυσιολογία της παραμένει ακόμα ασαφής. Τα παθολογοανατομικά στοιχεία παραμένουν λιγοστά. Στην περίπτωση κατάθλιψης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο ο Brodaty και λοιποί πρότεινε ότι η θέση των βλαβών και η προοδευτική συσσώρευση τους παίζουν τον κύριο ρόλο στην παθοφυσιολογία της (34). Περισσότερα παθολογοανατομικά στοιχεία πρέπει να παρατεθούν προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα συμπεράσματα της μαγνητικής τομογραφίας. Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες και οι διαταραχές προσωπικότητας πρέπει να ενσωματωθούν στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η δυσκολία διασαφήνισης των αιτιών ενισχύεται από άλλους παραγόντες όπως οι τογονιδίωμα, η επιγενετική, η νευρογένεση, η κυτταρική πλαστικότητα, οι νευροενδοκρινείς αλληλαγές μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνονται στην παθογένεση της κατάθλιψης και πρέπει να ληφθούν υπόψη. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να προσπαθήσουν να περιλάβουν το ρόλο των παραγόντων αυτών στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης όψιμης αρχής μαζί με περισσότερα παθολογοανατομικά στοιχεία. Αυτό θα μας επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση της νόσου και το σχεδιασμό θεραπευτικών στρατηγικών στο μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gaupp RE. Depressive states in older age (in German). *Medizinische Wochenschrift*. 1905;52:1531-7.
2. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(10):915-22.
3. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Palomino A, Alberich S, Gutierrez A, Haidar K, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics. *International clinical psychopharmacology*. 2010;25(4):241-5. Epub 2010/06/24.
4. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40(10):1018-20.
5. Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, et al. Poststroke depression: mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med*. Epub 2012/02/22.
6. Aben I, Verhey F. Depression after a cerebrovascular accident. The importance of the integration of neurobiological and psychosocial pathogenic models. *Panminerva medica*. 2006;48(1):49-57. Epub 2006/04/25.
7. Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36(10):2296-301.
8. Paradiso S, Ohkubo T, Robinson RG. Vegetative and psychological symptoms associated with depressed mood over the first two years after stroke. *Int J Psychiatry Med*. 1997;27(2):137-57.
9. Robinson RG. Post-stroke mood disorders. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1986;21(4):83-9.
10. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000;356(9224):122-6.
11. Vataja R, Leppavuori A, Pohjasvaara T, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Poststroke depression and lesion location revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16(2):156-62.
12. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke*. 2004;35(3):794-802.
13. Tang WK, Chen YK, Lu JY, Chu WC, Mok VC, Ungvari GS, et al. Cerebral microbleeds and symptom severity of post-stroke depression: a magnetic resonance imaging study. *Journal of affective disorders*. 2011;129(1-3):354-8. Epub 2010/09/08.
14. Tang WK, Lu JY, Chen YK, Chu WC, Mok V, Ungvari GS, et al. Association of frontal subcortical circuits infarcts in poststroke depression: a magnetic resonance imaging study of 591 Chinese patients with ischemic stroke. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2011;24(1):44-9. Epub 2011/01/05.
15. Onoda K, Kuroda Y, Yamamoto Y, Abe S, Oguro H, Nagai A, et al. Post-stroke apathy and hypoperfusion in basal ganglia: SPECT study.

- Cerebrovascular diseases. 2011;31(1):6-11. Epub 2010/10/29.
16. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):619-24. Epub 2007/08/25.
 17. O'Brien JT, Firbank MJ, Krishnan MS, van Straaten EC, van der Flier WM, Petrovic K, et al. White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(10):834-41.
 18. Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, Baudois S, Weber K, Hofer F, et al. Neuroanatomical and neuropsychological features of elderly euthymic depressed patients with early- and late-onset. *Journal of the neurological sciences*. 2010;299(1-2):19-23. Epub 2010/09/21.
 19. Dalby RB, Chakravarty MM, Ahdidan J, Sorensen L, Frandsen J, Jonsdottir KY, et al. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression. *Psychological medicine*. 2010;40(8):1389-99. Epub 2009/11/10.
 20. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43(9):1683-9.
 21. Xekardaki A, Giannakopoulos P, Haller S. White Matter Changes in Bipolar Disorder, Alzheimer Disease, and Mild Cognitive Impairment: New Insights from DTI. *Journal of aging research*. 2011;2011:286564. Epub 2011/12/22.
 22. Lloyd AJ, Ferrier IN, Barber R, Gholkar A, Young AH, O'Brien JT. Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared. *Br J Psychiatry*. 2004;184:488-95. Epub 2004/06/03.
 23. Colloby SJ, Firbank MJ, Thomas AJ, Vasudev A, Parry SW, O'Brien JT. White matter changes in late-life depression: a diffusion tensor imaging study. *Journal of affective disorders*. 2011;135(1-3):216-20. Epub 2011/08/25.
 24. Steffens DC, Taylor WD, Denny KL, Bergman SR, Wang L. Structural integrity of the uncinate fasciculus and resting state functional connectivity of the ventral prefrontal cortex in late life depression. *PloS one*. 2011;6(7):e22697. Epub 2011/07/30.
 25. Saylam C, Ucerler H, Kitis O, Ozand E, Gonul AS. Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 2006;28(1):82-7. Epub 2006/01/06.
 26. Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological psychiatry*. 2005;57(8):935-7. Epub 2005/04/12.
 27. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2009;34(1):41-54. Epub 2009/01/07.
 28. Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of neurology*. 2004;61(8):1290-3. Epub 2004/08/18.
 29. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, 3rd, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(3):345-57. Epub 2008/11/05.
 30. Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *Journal of the neurological sciences*. 2009;283(1-2):139-42. Epub 2009/04/07.
 31. Ohanna I, Golander H, Barak Y. Does late onset depression predispose to dementia? A retrospective, case-controlled study. *Comprehensive psychiatry*. 2011;52(6):659-61. Epub 2011/01/05.
 32. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(5):493-8. Epub 2012/05/09.
 33. Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA neurology*. 2013;70(3):374-82. Epub 2013/04/20.
 34. Brodaty H, Withall A, Altendorf A, Sachdev PS. Rates of depression at 3 and 15 months poststroke and their relationship with cognitive decline: the Sydney Stroke Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2007;15(6):477-86. Epub 2007/06/05.

Πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος -Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ελένη Μavrάκη¹, Χριστίνα Αγγελοπούλου¹, Νικόλαος Γαλανόπουλος², Σωτήριος Λαμπρακόπουλος¹

1. Νευρολογικό Τμήμα Ε.Σ.Υ. Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

2. Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Περίληψη

Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΠΑΚΝΣ) είναι μια σπάνια πάθηση, άγνωστη αιτιολογίας, που προσβάλλει τα μικρά και μέσου μεγέθους αγγεία του ΚΝΣ. Εμφανίζεται με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από το ΚΝΣ και η σοβαρότητα και η εξέλιξή της, εμφανίζει μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών. Η διάγνωση και διαχείριση της ΠΑΚΝΣ αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό. Δεν υπάρχουν ικανοποιητικά μη επεμβατικά μέσα για τη διάγνωση και δεν έχουν γίνει τυχαίοποιημένες μελέτες θεραπειών. Η αγγειογραφία εμφανίζει περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα. Βέβαιη διάγνωση της νόσου και αποκλεισμός άλλων καταστάσεων, μπορεί να γίνει με βιοψία εγκεφάλου και λεπτομηνίγγων. Καθώς η νόσος όμως είναι τμηματική, φυσιολογική βιοψία δεν μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση. Η ΠΑΚΝΣ απαιτεί άμεση και επιθετική αντιμετώπιση με ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Συστήνονται κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφamide, σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχουν δοκιμαστεί αντί-TNF παράγοντες με καλά αποτελέσματα.

Αντικείμενο του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την εμφάνιση, τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΠΑΚΝΣ.

Λέξεις-Κλειδιά: πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος, αγγειογραφία εγκεφάλου

Primary angiitis of the central nervous system

Eleni Mavraki¹, Christina Aggelopoulou¹, Nikolaos Galanopoulos², Sotirios Lamprakopoulos¹

1. Department of Neurology of University General Hospital of Alexandroupolis

2. Department of Rheumatology of University General Hospital of Alexandroupolis

Abstract

The primary angiitis of the central nervous system (PACNS) is a rare disorder with unknown etiology which affects the small and the medium vessels of CNS. It appears with a wide range of clinical patterns from the CNS and its severity and development seems to be different among the patients. The diagnosis and management of PACNS is a challenge for the clinician. There aren't efficient non-invasive modalities for diagnosis and no randomized trials of treatments have been done. The cerebral angiography appears limited specificity and sensitivity. Definite diagnosis of the disease and exclusion of other disorders which presented with similar findings, can be done with brain and leptomeninges biopsy. As the disease is partial, normal biopsy can't exclude the diagnosis. PACNS demand immediate and aggressive confrontation with strong immunosuppressive therapy. It is recommended steroids and cyclophosphamide in monotherapy or in combination. In resistant cases it has been tried anti-TNF factors with good results.

The purpose of this article is to review the literature concerning the clinical presentation, diagnosis and treatment approach of PACNS.

Keywords: primary angiitis of the central nervous system, vasculitis, cerebral angiography

Εισαγωγή

Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος (ΠΑΚΝΣ) είναι μια σπάνια πάθηση, άγνωστης αιτιολογίας, με επίπτωση 1-2,4 περιπτώσεις ανά 10⁶ ανά έτος, σε Ευρώπη και Αμερική. Πρόκειται για πολυεστιακή, φλεγμονώδη προσβολή του μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγείων του ΚΝΣ, χωρίς στοιχεία συστηματικής ή δευτεροπαθούς αγγειίτιδας (1,2,3). Προσβάλλει όλες τις ηλικιακές ομάδες (μέση ηλικία διάγνωσης 42 έτη) και δεν είναι σαφές εάν επικρατεί κάποιο φύλο (4).

Τα διαγνωστικά κριτήρια των Calabrese και Mallek (1988), παραμένουν ευρέως αποδεκτά μέχρι σήμερα: 1) Παρουσία ενός ανεξήγητου, μετά από μια αρχική βασική διερεύνηση, νευρολογικού ελλείμματος. 2) Παρουσία χαρακτηριστικών αγγειίτιδας στο ΚΝΣ στην κλασική αγγειογραφία ή σε ιστοπαθολογικά ευρήματα. 3) Απουσία στοιχείων συστηματικής αγγειίτιδας ή οποιαδήποτε διαταραχής που θα μπορούσε να προκαλέσει ή να μιμηθεί τα αγγειογραφικά ή τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της πάθησης (3).

Σημαντικό βήμα στη διάγνωση της ΠΑΚΝΣ είναι η γενική αποδοχή του συνδρόμου αναστρέψιμου σπασμού των εγκεφαλικών αγγείων (Reversible Cerebral Vasoconstrictive Syndrome), διαταραχή που μιμείται συχνότερα την ΠΑΚΝΣ.

Ο όρος «άτυπη ΠΑΚΝΣ» έχει χρησιμοποιηθεί αναφερόμενος σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια ούτε της ΠΑΚΝΣ ούτε του συνδρόμου RCVS. Χρησιμοποιήθηκε σε περιπτώσεις που τα απεικονιστικά ευρήματα από τη μαγνητική και την αγγειογραφία δεν επιβεβαιώθηκαν από τη βιοψία. Σήμερα τα περιστατικά αυτά τα ταξινομούμε ως «πιθανή ΠΑΚΝΣ».

Παθογένεια

Η παθογένεια της ΠΑΚΝΣ είναι άγνωστη. Όπως και σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις ή αυτοάνοσες παθήσεις, στην εκδήλωση της ΠΑΚΝΣ εννοχοποιούνται λοιμώξεις. Το μυκόπλασμα, ο ιός της ανεμοβλογιάς-έρπητα, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο Epstein-Barr, χλαμύδια, ο ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου, έχουν θεωρηθεί υπεύθυνοι για τη δημιουργία αγγειίτιδας, χωρίς ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΑΚΝΣ, να μπορεί να αποδειχθεί η σχέση της νόσου με τους παραπάνω ή άλλους λοιμώδεις παράγοντες (5,6,7). Η κοκκιωματώδης φύση, στις περιοχές βλάβης της αγγειίτιδας, στις περισσότερες περιπτώσεις, υποδεικνύει μια Th-1 διαμεσοθαβούμενη απάντηση (8). Οι Th-1 σχετιζόμενες κυτοκίνες μπορεί να προκαλέσουν αγγειακή φλεγμονή στην ΠΑΚΝΣ, όπως υποδεικνύουν αρκετά πειραματικά μοντέλα. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και η ιντερλευκίνη 6 μπορεί επίσης να συνεισφέρουν στη φλεγμονώδη αγγειίτιδα της ΠΑΚΝΣ (9).

Κλινικές εκδηλώσεις

Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζεται με **υποξεία** εκδήλωση, **διάχυτης** βλάβης του ΚΝΣ. Οξεία εμφάνιση είναι πολύ ασυνήθιστη.

Σε μία από τις μεγαλύτερες σειρές, με 101 ασθενείς (4), τα πιο συχνά αρχικά συμπτώματα είναι: πονοκέφαλος (63%) και νοητική διαταραχή (50%). Οι πονοκέφαλοι είναι αρχικά χαμηλής έντασης και προοδευτικά επιδεινούνται. Εστιακά συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται αργότερα στην πορεία της νόσου και περιλαμβάνουν ημιπάρεση (44%), αφασία (28%), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (28%), αταξία (19%), σπασμούς (16%), δυσarthρία (15%) και διαταραχή όρασης ή ελάττωση οπτικής οξύτητας (11%). Ασυνήθιστες εκδηλώσεις (<10%) περιλαμβάνουν: ενδοκράνια αιμορραγία, σύνδρομο αμνησίας, εκδηλώσεις από το νωτιαίο μυελό, παρκινσονισμό, ζάλη, ίλιγγο ή παράλυση κρνιακών νευρών. Παρόμοια ευρήματα παρουσιάζουν και άλλες δημοσιευμένες σειρές ασθενών (1,10).

Μορφές ΠΑΚΝΣ

Βάσει των διαθέσιμων κλινικών, απεικονιστικών, αγγειογραφικών και παθολογοανατομικών δεδομένων, διακρίνονται τέσσερις υποτύποι της νόσου(11):

1. Κοκκιωματώδης αγγειίτιδα ΚΝΣ: Αποτελεί την κλασική μορφή της νόσου. Εκδηλώνεται με πονοκέφαλο και νευρολογική σημειολογία εστιακή και διάχυτη. Η MRI εγκεφάλου είναι παθολογική ενώ η εξέταση του ENY αποκαλύπτει ευρήματα άσηπτης μηνιγγίτιδας, σε πάνω από 90% των ασθενών. Ψευδώς αρνητική βιοψία αναφέρεται στο 25-50%(12). Η ακτινολογικά κατευθυνόμενη και η συνδυασμένη παρεγχυματική και λεπτομηνιγγική βιοψία αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας. Η αγγειογραφία είναι τυπικά φυσιολογική, αντικατοπτρίζοντας το μικρό μέγεθος των προσβεβλημένων αγγείων.

2. Λεμφοκυτταρική ΠΑΚΝΣ: Διακρίνεται από την κοκκιωματώδη από την παρουσία περισσότερο λεμφοκυτταρικής παρά κοκκιωματώδους αγγειίτιδας στη βιοψία.

3. Αγγειογραφικά βέβαιη ΠΑΚΝΣ: Χαρακτηρίζεται από παθολογική αγγειογραφία εγκεφάλου και παθολογικό ENY (που αποκλείει παράλληλα λοιμώξη ή κακοήθεια), αλλά συνήθως φυσιολογική βιοψία ΚΝΣ. Επιπρόσθετα με τις κεφαλαλγίες και τη διάχυτη διαταραχή του ΚΝΣ, εμφανίζονται εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και εγκεφαλικά έμφρακτα. Τα ευρήματα αυτά δικαιολογούνται από την προσβολή του μέσου μεγέθους αγγείων του ΚΝΣ. Το σύνδρομο RCVS είναι η κύρια πάθηση που πρέπει να αποκλεισθεί. Το φυσιολογικό ENY και η αντιστρεψιμότητα των αγγειογραφικών ανωμαλιών με επανάληψη της αγγειογραφίας, επιβεβαιώνουν τη διάγνωση του RCVS.

4. Ογκόμορφη ΠΑΚΝΣ: Δεν υπάρχουν ειδικά χαρακτηριστικά που να μπορούν να χρησιμοποιη-

θούν για την αξιόπιστη διάκριση της ογκόμορφης ΠΑΚΝΣ. Η πλήρης ανάλυση του υλικού της βιοψίας και ο αποκλεισμός εναλλακτικής διάγνωσης είναι επιβεβλημένα. Αναθεώρηση της διάγνωσης, ακόμα και με επανάληψη της βιοψίας, συνίσταται όταν αποτύχει επιθετική ανοσοκατασταλτική θεραπεία (11).

Εγκεφαλική αγγειίτιδα σχετιζόμενη με β-αμυλοειδές

Η αγγειοπάθεια αυτή χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση πεπτιδίου αμυλοειδούς στο μέσο και έξω χιτώνα του τοιχώματος των αγγείων του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των μηνίγγων (13). Αναφέρθηκε στο ένα τρίτο ομάδας ασθενών με ΠΑΚΝΣ, η διάγνωση των οποίων έγινε με βιοψία του ΚΝΣ (14). Σε μελέτη 101 ασθενών με ΠΑΚΝΣ, σε 49 από τους οποίους έγινε βιοψία εγκεφάλου (αναζητήθηκε η παρουσία εναπόθεσης αμυλοειδούς) αναφέρθηκε θετική σε 8 περιπτώσεις. Οι ασθενείς αυτοί είχαν μεγαλύτερη ηλικία, αυξημένη συνοσηρότητα, περισσότερο οξεία έναρξη νόσου, συχνότερη προσβολή γνωσιακών λειτουργιών και συχνότερη ενίσχυση των λεπτομηνίγγων στην MRI εγκεφάλου (15). Παρόλο που η ανοσοκατασταλτική θεραπεία ελέγχει τα χαρακτηριστικά της αγγειίτιδας, η εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια παραμένει αμετάβλητη, γεγονός που συνηγορεί στη φτωχή πρόγνωση. Αρκετές προσεγγίσεις, όπως αντισώματα έναντι αμυλοειδούς β και tramiprosate, έχουν δοκιμαστεί σε προκλινικές μελέτες, ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για κλινική αποτελεσματικότητα σε ανθρώπους (16).

Εργαστηριακός έλεγχος

Δεν υπάρχει ειδική εργαστηριακή εξέταση που να θέτει ή να αποκλείει τη διάγνωση της ΠΑΚΝΣ. Ο εργαστηριακός έλεγχος στόχο έχει τον αποκλεισμό παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με προσβολή των αγγείων του ΚΝΣ, όπως λοιμώξεων ή φλεγμονωδών καταστάσεων. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως φλεγμονής είναι συνήθως φυσιολογικές. Δεν ανιχνεύεται ρευματοειδής παράγοντας ή αυτοαντισώματα. Οι τιμές των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών και των πλάσμάτων του συμπληρώματος βρίσκονται σε φυσιολογικά όρια. Δεν ανιχνεύεται η παρουσία κρυσσφαιρινών ενώ φυσιολογική είναι και η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο έχουν οι εργαστηριακές δοκιμασίες για τον αποκλεισμό λοιμώξεων που σχετίζονται με προσβολή του ΚΝΣ όπως σύφιλη, φυματίωση, ηπατίτιδα Β και C, ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου, της *Borrelia burgdorferi*, κутταρομεγαλοϊός, ιός ανεμοβλογιάς-έρπητα, κ.ά.

Ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού

Η ανάλυση του ΕΝΥ είναι επιβεβλημένη και έχει ως κεντρικό ρόλο, τον αποκλεισμό υπαραχνοειδούς αιμορραγίας καθώς και φλεγμονωδών ή νεο-

πλασματικών καταστάσεων που προσβάλλουν τις μηνίγγες (17).

Στο 80-90% των ασθενών με επιβεβαιωμένη ΠΑΚΝΣ αναφέρθηκαν παθολογικά, μη ειδικά ευρήματα (18). Τυπικά ευρήματα περιλαμβάνουν: άσηπτη μηνιγγίτιδα με μέτρια λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση (μέσος όρος λευκών στο ΕΝΥ <20[0-575] κύτταρα/mL), φυσιολογική γλυκόζη, αυξημένη συγκέντρωση πρωτεϊνών (μέσος όρος <120[5-1034] mg/Dl) και ενίοτε παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών και αυξημένης σύνθεσης IgG. Σημαντική είναι η αναζήτηση λοιμώδους παράγοντα και η κυτταρολογική ανάλυση του ΕΝΥ για αποκλεισμό μεταστατικής μηνιγγικής νόσου.

Αγγειογραφικός έλεγχος

Τα συνθέστερα ευρήματα από τον αγγειογραφικό έλεγχο στους ασθενείς με ΠΑΚΝΣ αποτελούν οι στενώσεις και οι διατάσεις των ενδοκράνιων αγγείων, που μπορεί να είναι ομαλές ή ανώμαλες, εμφανίζονται τυπικά αμφοτερόπλευρα και αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως <beading> (δίκην κομπολογιού). Ακολουθούν οι πολλαπλές αποφρακτικές βλάβες και οι έκκεντρες ή περιμετρικής κατανομής ανωμαλίες των αγγείων καθώς και η απεικόνιση βλαβών που θυμίζουν την παρουσία μάζας. Ωστόσο και οι βλάβες δίκην κομπολογιού δεν είναι ειδικές. Εμφανίζονται και σε διαταραχές εκτός αγγειίτιδας όπως: αθηροσκληρωτική νόσος, αγγειόσπασμο, λοιμώξεις, κακοήθειες, ακτινική αγγειοπάθεια (19). Η ειδικότητα της αγγειογραφίας ανέρχεται σε 30% και καθιστά την εκτίμηση όλων των ευρημάτων απαραίτητη για τη διάγνωση και τη βιοψία εγκεφάλου συχνά αναγκαία (11).

Ως προς την ευαισθησία, η ικανότητα της αγγειογραφίας εγκεφάλου είναι πολύ περιορισμένη σε αγγεία διαμέτρου μικρότερης από 500 μm, με αποτέλεσμα η νόσος να μην είναι αγγειογραφικά ανιχνεύσιμη όταν περιορίζεται στα μικρά αγγεία. (20,21). Σε ασθενείς με βιοψιακά διαπιστωμένη ΠΑΚΝΣ η ευαισθησία εκτιμάται από 30 έως 60% σε διάφορες μελέτες (20,21).

Μαγνητική τομογραφία

Η MRI εγκεφάλου έχει ευαισθησία 90-97% σε περιστατικά με ΠΑΚΝΣ, χωρίς ωστόσο να έχει ικανοποιητική ειδικότητα. Τυπικά απεικονίζονται βλάβες στην υποφλοιώδη λευκή ουσία, στην εν τω βάθει λευκή ή/και φαιά ουσία ή/και στο φλοιό, συχνότερα με τη μορφή εμφράκτων(>50%), συχνά πολλαπλών, που αφορούν περιοχές κατανομής αρτηρίας ή κλάδων της. Βλάβες νωτιαίου μυελού αφορούν <5% (22,23,24,25,26). Πολλαπλά υποφλοιώδη έμφρακτα μπορεί να εμφανισθούν σε μορφή που επηρεάζει τα μικρά αγγεία, όπου σε αυτήν την περίπτωση η αγγειογραφία μπορεί να είναι φυσιολογική. Οι βλάβες που εμφανίζονται υπέρπυκνες σε

T2 και Flair ακολουθίες, είναι μη ειδικές και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από σειρά παθολογικών καταστάσεων. Ογκόμορφες βλάβες εμφανίζονται σε ποσοστό 5%. Πρόσληψη των λεπτομνίγγων συναντάται στο 8% και πρέπει να αποτελεί στόχο για βιοψία. Η μαγνητική αγγειογραφία έχει περιορισμένη ευαισθησία (αποκλείει διαταραχές των μεγάλων ενδοκράνιων αγγείων). Στη διάγνωση της προσβολής του εγκεφάλου από τη νόσο μπορεί να προσφέρει η magnetic resonance spectrum δείχνοντας μείωση της συγκέντρωσης N-acetyl-aspartate στις περιοχές της βλάβης (27). Στη διάγνωση μπορεί να συμβάλει επίσης και η υψηλής ανάλυσης MRI, προσφέροντας πληροφορίες για τη δομή του τοιχώματος των ενδοκράνιων αγγείων. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες σε φλεγμονώδεις και μη, αγγειακές διαταραχές, για να καθοριστεί η ειδικότητα της μεθόδου (28,29).

Βιοψία των λεπτομνίγγων και του εγκεφαλικού παρεγχύματος

Θεωρείται η περισσότερο αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος στην αποκάλυψη των ασθενών με ΠΑΚΝΣ. Παθολογοανατομικά η προσβολή του εγκεφαλικού παρεγχύματος χαρακτηρίζεται από την παρουσία γιγαντοκυττάρων τύπου αντίδρασης στην παρουσία ξένου σώματος ή τύπου Langerhans καθώς και νεκρωτικής ή λεμφοκυτταρικής αγγειίτιδας. Στην περίπτωση προσβολής των μικρού μεγέθους αγγείων του εγκεφαλικού φλοιού και των λεπτομνίγγων η ΠΑΚΝΣ φέρει το όνομα της κοκκιωματώδους αγγειίτιδας του ΚΝΣ (30). Η τυπική εικόνα της κοκκιωματώδους αγγειίτιδας του ΚΝΣ βρίσκεται σε ποσοστό <50% των βιοψιών του ΚΝΣ. Η αρνητική βιοψία του εγκεφάλου δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΠΑΚΝΣ λόγω του ότι η βλάβη των αγγείων είναι τμηματική και εστιακή και το δείγμα πιθανόν να μην έχει ληφθεί από περιοχή βλάβης (31). Σε μια νεκροτομική μελέτη, ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε ποσοστό 25%. Η αξιοπιστία της ιστολογικής εξέτασης αυξάνει όταν η βιοψία γίνει από περιοχές με ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο. Σε απουσία τέτοιων ευρημάτων η βιοψία γίνεται συνήθως από τον κροταφικό λοβό του μη επικρατούντος εγκεφαλικού ημισφαιρίου (13).

Διαφορική διάγνωση

Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η διαφοροποίηση της ΠΑΚΝΣ από τα **σύνδρομα αναστρέψιμου σπασμού των εγκεφαλικών αγγείων [reversible cerebral vasoconstriction syndromes (RCVS)]** και τη **νόσο Moya-moya**. Τα σύνδρομα αναστρέψιμου σπασμού των εγκεφαλικών αγγείων χαρακτηρίζονται από επίμονο αναστρέψιμο σπασμό των αγγείων, με οξείας έναρξης, υποτροπιάζοντα για ημέρες ή εβδομάδες, έντονο πονοκέφαλο, ο οποίος πιθανόν να συνοδεύεται από νευρολογικές εκδηλώ-

σεις όπως διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών ή επίμονο νευρολογικό έλλειμμα (32,33). Στα σύνδρομα αυτά περιλαμβάνονται μια σειρά καταστάσεις όπως: η φαρμακογενής αγγειοπάθεια, η αγγειοπάθεια μετά από τοκετό, ο ημικρανικού τύπου αγγειόσπασμος ή ημικρανική αγγειίτιδα και το σύνδρομο Call-Fleming. Δεν εμφανίζουν πάντοτε ευνοϊκή πορεία καθώς πιθανόν να συνοδεύονται από ΑΕΕ ή/και αιμορραγία στον εγκεφαλικό φλοιό ή/και υπαρχνοειδή αιμορραγία (33). Σε επανάληψη του αγγειογραφικού ελέγχου λίγες εβδομάδες μετά τον αρχικό έλεγχο, υποχώρηση των ευρημάτων συνηγορεί υπέρ της παρουσίας των συνδρόμων αυτών (32). Στη διαφοροποίηση της ΠΑΚΝΣ από το RCVS η υψηλής ανάλυσης μαγνητική τομογραφία μπορεί να καταδείξει πρόσληψη σκιαγραφικού από το τοίχωμα των προσβεβλημένων αγγείων, με την ενίσχυση του σήματος στο τοίχωμα των αγγείων της βλάβης να παρατηρείται μόνον στους ασθενείς με ΠΑΚΝΣ (34).

Η νόσος Moya-moya εμφανίζει σημαντική ομοιότητα με την ΠΑΚΝΣ στις κλινικές εκδηλώσεις, τα ευρήματα από την MRI και το ENY (35,36). Στην αγγειογραφία χαρακτηριστική είναι η ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου γύρω από τις μεγάλες αρτηρίες του κύκλου του Willis, καθώς και η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας μέσω των φακοραβδωτών αρτηριών, η διάταση των αρτηριών των λεπτομνίγγων καθώς και οι πολλαπλές αναστομώσεις οι οποίες τροφοδοτούνται από την οφθαλμική αρτηρία, την έξω καρωτίδα, τις σπονδυλικές και τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες (37,38,39).

Η ΠΑΚΝΣ πρέπει επίσης να διαφοροποιηθεί από καταστάσεις όπως:

1. **Λοιμώξεις** όπως: σύφιλη, φυματίωση, ηπατίτιδα Β και C, ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου, της *Borrelia burgdorferi*, κυτταρομεγαλοϊός, ιός ανεμοβλογιάς-έρπητα, κ.ά.

2. **Αγγειίτιδες:** οζώδης πολυαρτηρίτιδα, ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες όπως η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και η κοκκιωματώση Wegener, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet και άλλες συστηματικές παθήσεις όπως συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, σύνδρομο Sjogren, κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα.

3. Πολλαπλή σκλήρυνση, ADEM

3. **Εμβολή:** λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα ή αθηροσκληρωτική νόσο

6. **Κακοήθειες** όπως πρωτοπαθές ενδοαγγειακό λέμφωμα ΚΝΣ, εγκεφαλική γλιωμάτωση

7. Διαχωριστικό ανεύρυσμα εγκεφαλικών αγγείων

8. Σαρκοείδωση: στο 5% των ασθενών η νόσος συνοδεύεται από κοκκιωματώδεις μάζες του εγκεφάλου καθώς και από εγκεφαλοπάθεια ή προσβολή των μνίγγων

9. Νόσο CADASIL, γενετική πάθηση χαρακτηριζόμενη από ημικρανία, ισχαιμικά αγγειακά εγκεφα-

λικά και άνοια.

10. Το σύνδρομο Susac: απόφραξη αμφιβληστροειδικών αρτηριών- απώλεια όρασης, αισθητικονευρική απώλεια ακοής και υποξεία εγκεφαλοπάθεια (40,41).

10.Τη μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια με επεισόδια που θυμίζουν ΑΕΕ, σπασμούς ή άνοια (MELAS) (42).

11.Το σύνδρομο αγγειοπάθειας του εγκεφαλικών και αμφιβληστροειδικών αγγείων που οδηγεί σε ΑΕΕ και άνοια (43).

Θεραπεία

Οι θεραπευτικές συστάσεις βασίζονται σε αναδρομικές μελέτες, μικρές σειρές περιστατικών και απόψεις ειδικών, καθώς και συμπεράσματα δεδομένων από έρευνες πάνω σε άλλες συστηματικές αγγειίτιδες, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες ή προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με ΠΑΚΝΣ.

Η ΠΑΚΝΣ απαιτεί άμεση αντιμετώπιση με ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό πιθανόν με κυκλοφωσφαμίδη (44,45). Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών ανάλογα με τη βαρύτητα των εκδηλώσεων μπορεί να γίνει με ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (συνήθιστα 15 mg/kg ΒΣ /24ωρο για τρεις διαδοχικές ημέρες) ή από το στόμα 1-2 mg/kg ΒΣ πρεδνιζολόνης/24ωρο (44,45,46). Η κυκλοφωσφαμίδη θα χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις με τη μορφή ενδοφλεβίων ώσεων 600-750 mg/m² το μήνα για 6 διαδοχικούς συνήθως μήνες ή από το στόμα 1,5-2 mg/kg ΒΣ (44,45,46). Η διάρκεια της χορήγησης της κυκλοφωσφαμίδης είναι συνήθως 3-6 μήνες, ανάλογα με την πορεία της νόσου. Μετά την υποχώρηση των σοβαρών εκδηλώσεων της νόσου, για διατήρηση ύφεσης μπορεί να αντικατασταθεί από άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως αζαθειοπρίνη 2 mg/kg ΒΣ ή mycophenolate mofetil αρχικά των 1000 mg και στη συνέχεια 2000 mg την ημέρα από το στόμα (47,48). Η μεθοτρεξάτη προσφέρεται επίσης (49,45). Η χορήγησης της με κορτικοστεροειδή σε ομάδα ασθενών συνοδεύτηκε από ύφεση της νόσου ένα τρίμηνο μετά την έναρξη της θεραπείας, η οποία διατηρήθηκε σε διητή παρακολούθηση (49). Φαίνεται ότι χορήγηση συνδυασμού κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης πλεονεκτεί έναντι χορήγησης μόνον κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση των σοβαρών εκδηλώσεων της νόσου. Επίσης, χορήγηση μόνον κορτικοστεροειδών σχετίστηκε με υψηλό ποσοστό υποτροπών (49). Σε δύο ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις, ανθεκτικές στη χορήγηση συνδυασμού κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης, αναφέρθηκε ανταπόκριση στη χορήγηση αντι-TNF-α. Στον πρώτο ασθενή χορηγήθηκε infliximab (5 mg/kg ΒΣ ενδοφλεβίως) ενώ στον δεύτερο etanercept (25 mg

δύο φορές την εβδομάδα υποδορίως) (50). Αναφέρθηκε επίσης η επιτυχής χορήγηση infliximab σε έναν ασθενή στον οποίον ήταν αδύνατη η διατήρηση της ύφεσης της νόσου με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (44).

Βιβλιογραφία

1. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1189.
2. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 317.
3. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:20.
4. Salvarani C, Brown RD, Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigant SD, Miller DV, Giannini C, Meschia JF, Huston J, 3rd, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis, analysis of 101 patients. *Ann. Neurol.* 2007;62:442-451
5. Alexander JJ, Lasky AS, Graf WD. Stroke associated with central nervous system vasculitis after West Nile virus infection. *J Child Neurol* 2006; 21:623.
6. Outteryck O, Senechal O, Berteloot D. Cerebral vasculitis secondary to Varicella-Zoster virus infection. *Rev. Neurol (Paris)* 2005;161: 836
7. Bhat G, Mathur DS, Saxena GN, et al. Granulomatous angiitis of the central nervous system associated with herpes zoster. *J Assoc Physicians India* 2002; 50:977.
8. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol. Clin.* 1997;15: 805-819
9. K, Douni E, Bauer J, Lassmann H, Kollias G, Probert L. Exclusive tumor necrosis factor (TNF) signaling by the p75TNF receptor triggers inflammatory ischemia in the CNS of transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.USA.* 2003;100:709-714
10. Scolding NJ, Jayne DR, Zajicek JP, Meyer PAR, Wraight EP, Lockwood CM. The syndrome of cerebral vasculitis, recognition, diagnosis and management. *Q. J. Med.* 1997; 90: 61-73
11. Hajj-Ali, RA, Singhal, AB, Benseler S, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10: 561-72
12. Caps TR, Moore PM, Fauci AS. Isolated angiitis of the central nervous system. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med* 1983;74:97-105
13. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994; 14:341.

14. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1671-7.
15. Golde TE, Shneider LS, Koo EH. Anti- β 2-microglobulin therapeutics in Alzheimer's disease: the need for a paradigm shift. *Neuron* 2011; 69: 203-13
16. Hajj-Ali, RA, Singhal, AB, Calabrese, LH. Reversible Cerebral Vasoconstrictive Syndrome [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl 9).
17. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, et al. Rapidly progressive primary central nervous system vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 349-58
18. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662
19. Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, et al. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50:925.
20. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, et al. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233:878.
21. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, et al. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:75.
22. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1732.
23. Singh S, John S, Joseph TP, Soloman T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003; 47: 127-134.
24. Campi A, Benndorf G, Filippi M, et al. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
25. Kinsella JA, O'Brien W, Mullins GM, et al. Primary angiitis of the central nervous system with diffuse cerebral mass effect and giant cells. *J Clin Neurosci*. 2010 May; 17(5):674-6.
26. YU Xiao-lin, LIU Ai-fen, MA Lin, et al. Primary angiitis of the central nervous system: a case report *Chinese Medical Journal* 2011; 124(17): 2782-2785
27. Kuker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 23-29
28. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 2009; 72: 627-34
29. Lie JT. Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1992; 23:164.
30. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15:805.
31. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34.
32. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 2009; 9: 256-67.
33. Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, Krings T, et al. Vessel Wall MRI to Differentiate Between Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Central Nervous System Vasculitis: Preliminary Results. *Stroke*. 2011 Dec 8.
34. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J Neurol*. 2010; 257(5):816-9.
35. Baik JS, Lee MS. Movement disorders associated with Moyamoya disease: a report of 4 new cases and a review of the literatures. *Mov Disord*. 2010 Jul 30; 25(10): 1482-6
36. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7: 1056-1066, 2008.
37. Takahashi JC, Miyamoto S. Moyamoya disease: recent progress and outlook. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50: 824-832, 2010.
38. Kim DS, Jang DK, Huh PW, et al. Ischaemic stroke after acute intracranial haemorrhage in patients with moyamoya disease: six new cases and a short literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jun; 153(6):1253-61.
39. Do TH, Fisch C, Evoy F. Susac syndrome: report of four cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:382.
40. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003; 61:1783.
41. Dimauro S, Hirano M. Pedaling from genotype to phenotype. *Arch Neurol* 2006; 63:1679.
42. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 2007; 39:1068.
43. Guillevin L, Pagnoux C. When should immunosuppressants be prescribed to treat

- systemic vasculitides? Intern Med 2003; 42:313.
44. Pizzanelli C, Catarsi E, Pelliccia V, et al. Primary angiitis of the central nervous system: report of eight cases from a single Italian center. J Neurol Sci. 2011 Aug 15;307(1-2):69-73.
 45. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. Br J Rheumatol 1997; 36: 1290.
 46. Sen ES, Leone V, Abinun M, et al. Treatment of primary angiitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. Rheumatology (Oxford). 2010 Apr; 49(4): 806-11.
 47. Chenevier F, Renoux C, Marignier R, et al. Primary angiitis of the central nervous system: response to mycophenolate mofetil. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Oct;80(10): 1159-61.
 48. Goertz C, Wegner C, Brück W, Berlit P. Primary angiitis of the CNS with pure spinal cord involvement: a case report. J Neurol. 2010;257(10):1762-4.
 49. Moore PM (2000) Vasculitis of the central nervous system. Curr Rheumatol Rep 2: 376–382
 50. Salvarini C, Robert DB Jr, Calamia KT, Huston J, Meschi a JF, Giannini C, Miller Dr, Hund er GG. Efficacy of tumor necrosis factor alpha a blockage in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. Arthritis Care & Research 2008; 59: 291-96

Πάρηση υπογλωσσίου νεύρου από διαχωρισμό της έσω καρωτίδας: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

*Νικήτας Νανίδης, Στέφανος Κορφιάς, Δαμιανός Ε. Σακάς
Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝ Ευαγγελισμός*

Περίληψη

Ένας άνδρας 43 ετών παρουσιάστηκε με δεξιά μετωπιαία και κροταφική κεφαλαλγία, δυσγευσία, και δυσφαγία από εβδομάδος. Κατά την εξέταση σημειώθηκε περιφερική πάρεση του δεξιού υπογλωσσίου νεύρου. Η μαγνητική τομογραφία διέγνωσε διαχωρισμό εξωκράνιας μοίρας της δεξιάς έσω καρωτίδας αρτηρίας. Το υπογλώσσιο νεύρο, λόγω της ανατομικής γειτνιάσής του με την έσω καρωτίδα αρτηρία, είναι ευάλωτο σε συμπίεση από ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα.

Λέξεις ευρετηριασμού: πάρεση υπογλωσσίου νεύρου, διαχωρισμός έσω καρωτίδας, δυσγευσία, υπαραχνοειδής αιμορραγία.

Hypoglossal nerve paresis from internal carotid artery dissection: Case report and review of the literature

*Nikitas Nanidis, Stefanos Korfiatis, Damianos E. Sakas
Department of Neurosurgery, University of Athens, General Hospital Evangelismos, Athens*

ABSTRACT

A 43 year old man presented with right frontal and temporal headache, dysgeusia, and dysphagia a week before visiting the hospital. During clinical examination we noted a peripheral paresis of the right hypoglossal nerve. Magnetic resonance imaging diagnosed a dissection of the extracranial section of the right internal carotid artery. The hypoglossal nerve, due to its anatomical adjacency to the internal carotid artery, is prone to compression from an intramural hematoma.

Key words: hypoglossal nerve paresis, internal carotid dissection, dysgeusia, subarachnoid hemorrhage.

Παρουσίαση Περιστατικού

Άνδρας 43 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, απευθύνθηκε στα επείγοντα Νευρολογικά ιατρεία νοσοκομείου της Αττικής με αναφερόμενα από εβδομάδος επεισόδια άηλγους του δεξιού ημίσεως του τριχωτού της κεφαλής και του δεξιού μετώπου. Τα επεισόδια αυξάνονταν σε συχνότητα με την πάροδο των ημερών, διαρκούσαν λίγα λεπτά, ενώ κατά την ημέρα της εξέτασης αριθμούσαν σε πέντε ανά εικοσιτετράωρο. Ο ασθενής παρατήρησε επίσης δυσκολία στη σίτιση, αίσθηση αιμωδίας στο δεξιό άνω ήμισυ του βλεννογόνου του στόματος, και πικρή γεύση στη γλώσσα. Δεν ανέφερε κάκωση ή βίαια ενέργεια επί της κεφαλής ή του τραχήλου, αλλά μόνο την άρση μεγάλου φορτίου τρεις εβδομάδες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Μετά από την εξέταση από Νευρολόγο διενεργήθηκε επείγουσα αξονική τομογραφία εγκεφάλου η οποία περιέγραφε στρογγυλό μόρφωμα περί τα 0.5 cm στη θέση της έκφυσης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, με πιθανότερη διάγνωση **από τον ακτινολόγο** αυτή του αρτηριακού ανευρύσματος.

Ο ασθενής παραπέμφθηκε στη συνέχεια επείγοντως στο νοσοκομείο μας προκειμένου να εκτιμηθεί από Νευροχειρουργό και να διερευνηθεί για το ενδεχόμενο υπαραχνοειδούς αιμορραγίας από ρήξη εγκεφαλικού ανευρύσματος, **ενώ στο ενημερωτικό σημείωμα δεν καταγράφηκε κάποιο νευρολογικό έλλειμμα. Ο συνδυασμός της κεφαλαλγίας και του μορφώματος στην αξονική τομογραφία, απουσία εμφανούς αιμορραγίας, πιθανώς να οδήγησε το Νευρολόγο στη σκέψη της «προάγγελης» υπα-**

ραχνοειδούς αιμορραγίας από ελάσσονα ρήξη εγκεφαλικού ανευρύσματος, οπότε και αποφασίσθηκε η διακομίδή του ασθενούς σε Νευροχειρουργικό κέντρο.

Κατά την κλινική εξέτασή του **αρρώστου στο Νευροχειρουργικό ιατρείο** η μοναδική παθολογία που καταγράφηκε ήταν αυτή της αδυναμίας στις δεξιές κινήσεις της γλώσσας εντός του στόματος και παρέκκλιση της γλώσσας προς τα δεξιά κατά την προβολή της έξω από το στόμα. **Η μελέτη της προσκομισθείσας αξονικής τομογραφίας μας οδήγησε στο συμπέρασμα της απλής ελικώσης αγγείου στο σημείο που πιθανολογούταν ανεύρυσμα εγκεφάλου. Ο ασθενής** υπεβλήθη σε ψηφιακή αγγειογραφία εγκεφάλου, η οποία δεν περιέγραψε παθολογία των ενδοκράνιων αγγείων, **ενώ τα εξωκράνια αγγεία δεν ελέγχθηκαν επαρκώς από τον ακτινολόγο του νοσοκομείου.** Προκειμένου να αποκλεισθεί ενδεχόμενο αιμορραγίας από **μη απεικονισθέν** μικροανευρυσμάτιο διενεργήθηκε στον ασθενή οσφυονωτιαία παρακέντηση, η οποία όμως δεν ανέδειξε στοιχεία πρόσφατης αιμορραγίας ή ξανθοχρωμίας. Οι συνήθεις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις του περιφερικού αίματος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Αποφασίσθηκε η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου και τραχήλου [εικόνα 1, εικόνα 2] η οποία διέγνωσε οξύ διαχωρισμό της εξωκράνιας μοίρας της δεξιάς έσω καρωτίδας. Ο ασθενής παραπέμφθηκε **εκ νέου** σε Νευρολογική κλινική για περαιτέρω αντιμετώπιση. Χορηγήθηκε άμεσα βαρφαρίνη, ενώ προστέθηκε ένα αντιπερτασικό σκεύασμα στην αγωγή του λόγω προηγουμένως αδιάγνωστης συστηματικά αυξημένης αρτηριακής πίεσης.

Η αδυναμία της γλώσσας, η δυσφαγία, και η δυσγευσία υπέβηκαν σταδιακά εντός δύο εβδομάδων, ενώ παρέμεινε η αίσθηση της υπαισθησίας στο βλεν-

νογόνο του στόματος. Υπερηχοτομογραφικός έλεγχος των αγγείων του τραχήλου τρεις μήνες μετά την αρχική διάγνωση έδειξε σημαντική ελικώση αμφοτέρων των έσω καρωτίδων, ελαφρώς μικρότερη ταχύτητα ροής στη δεξιά έσω καρωτίδα και μέση εγκεφαλική αρτηρία, ενώ δεν παρουσιάστηκαν σαφείς ενδείξεις διαχωρισμού των εξωκράνιων αγγείων.

Συζήτηση

Πάρηση του υπογλώσσου νεύρου:

Το υπογλώσσιο νεύρο, το δωδέκατο των εγκεφαλικών συζυγίων, είναι αμιγώς κινητικό και είναι υπεύθυνο για το σχήμα και τις κινήσεις της γλώσσας. Νευρώνει τους αυτόχθονες και ετερόχθονες μύες της γλώσσας, πλην του γλωσσοϋπερώιου που νευρώνεται από το πνευμονογαστρικό. Το υπογλώσσιο νεύρο ενώνεται με ίνες από τις ανώτερες αυχενικές ρίζες οι οποίες νευρώνουν τον γενναιοϋσοειδή μυ (Α1 ρίζες) και τους μύες κάτωθεν του υσοειδούς οστού (Α2 και Α3 ρίζες). Ιδιοδεκτικές ίνες από τη γλώσσα περνούν μέσω του υπογλώσσου νεύρου καταλήγοντας στον πυρήνα του τριδύμου [1]. Το υπογλώσσιο νεύρο εκφύεται στο ύψος του προμήκου από τον ομώνυμο πυρήνα, στην κατώτερη μοίρα της τετάρτης κοιλίας. Ο πυρήνας του υπογλώσσου δέχεται φλοιοπυρηνικές ίνες από αμφότερα τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, πλην των κυττάρων για τις ίνες που νευρώνουν τον **γενειογλωσσικό μυ** τα οποία δέχονται ίνες **μόνο** από το αντίπλευρο ημισφαίριο [2]. Το υπογλώσσιο νεύρο αναδύεται μεταξύ της πυραμίδας και της ελασίας στην πρόσθια παρελθιακή αύλακα, και εξέρχεται από το κρανίο δια του υπογλώσσου πόρου. Εξωκράνιακά πορεύεται αρχικά επί τα εντός του γλωσσοφαρυγγικού, πνευμονογαστρικού, και παραπληρωματικού νεύρου. Φέρεται στο πρόσθιο τραχηλικό (καρωτιδικό) τρίγωνο ανάμεσα στην έσω καρωτίδα αρτηρία και την έσω σφαγιτίδα φλέβα, και εν συνεχεία στο υπογνάθιο τρίγωνο μεταξύ του υπογλώσσου και του γναθοϋσοειδούς μυός, ώστε να καταλήξει στο έδαφος του στόματος, και μέσω των τελικών κλάδων του, στους μύες της γλώσσας. Στην εξωκράνια πορεία του εμφανίζει τον κατιών, τον θυρεοϋσοειδή, και τους γλωσσικούς κλάδους [3].



Το υπογλώσσιο νεύρο μπορεί να υποστεί βλάβη σε οποιαδήποτε σημείο της πορείας του, και η εντόπιση της θέσης αυτής ενδέχεται να επιτρέψει στον κλινικό Ιατρό την ακριβέστερη διαφορική διάγνωση των αιτιών **[Πίνακας 1]**.

Ο γενειογλωσσικός μυς (δεξιός και αριστερός), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την προβολή της γλώσσας έξω από το στόμα, είναι ο μόνος μυς της γλώσσας που δέχεται φλοιοπυρηνικές ίνες *μόνο από το αντίπλευρο ημισφαίριο*. Όταν η δράση του ενός γενειογλωσσικού μυός δεν ανταγωνίζεται από τον αντίπλευρο γενειογλωσσικό, τότε η γλώσσα κατά την προβολή της έξω

βάνουν: τους όγκους της βάσεως του κρανίου, τη δυσπλασία τύπου Chiari, τη μηνιγγική αρτηριοφλεβώδη επικοινωνία ^[6], τον διαχωρισμό της έσω καρωτίδας, τη πολλαπλή σκλήρυνση, την ιογενή λοίμωξη (συνήθως από τον ιό Epstein-Barr) ^[7], τη νόσο του Behçet (μονονευρίτιδα) ^[8], την οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα ^[9], και την χειρουργική επέμβαση ή ακτινοβολία στην περιοχή.

Το ανεύρυσμα της βασικής αρτηρίας και η υπαραχνοειδής εγκεφαλική αιμορραγία έχουν σημειωθεί ως σπάνιες οντότητες υπεύθυνες για την πάρηση υπογλωσσίου νεύρου, συνήθως με συ-

ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΕΣΗΣ ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΘΕΣΗΣ		
Ενδοκράνια	Βάση Κρανίου	Εξωκράνια
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό) Όγκος στελέχους Απομυελίνωση Νόσος κινητικού νευρώνα Λοίμωξη/απόστημα Αγγειακή δυσπλασία Συριγγομυελία Δυσπλασία Chiari Χόρδωμα και μηνιγγίωμα Όγκος νευρικού ελύτρου Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Μετάσταση Όγκος νευρικού ελύτρου και βλωμαγγειακός όγκος [glomus tumor] Ρινοφαρυγγικός όγκος Πλασματοκύττωμα, πολλαπλό μυέλωμα Οστικός όγκος Δυσπλαστική οστική νόσος Οστεομυελίτιδα βάσης κρανίου Τραύμα	Όγκος ρινοφάρυγγα/στοματοφάρυγγα Όγκος σιελογόνων αδένων Λέμφωμα Λεμφαδενικές μεταστάσεις Όγκος νευρικού ελύτρου και βλωμαγγειακός όγκος (π.χ. νευρίνωμα, σβάννωμα) Αγγειακή νόσος (ανεύρυσμα ή διαχωρισμός έσω καρωτίδας) Λοίμωξη καρωτιδικού χώρου (αγγειονευρώδες δεμάτιο) Ακτινοβολία Χειρουργική επέμβαση Τραύμα

από το στόμα αποκλίνει προς την παρετική πλευρά. Η μυϊκή ισχύς της γλώσσας ελέγχεται ασκώντας πίεση επί του δέρματος της παρεϊάς. Η υπερπυρηνική βλάβη θα έχει ως αποτέλεσμα την πάρηση του *αντίπλευρου* ημίσεως της γλώσσας, με *αντίπλευρη* της βλάβης παρέκκλιση κατά την προβολή της, χωρίς να παρατηρηθεί ατροφία. Η βλάβη του πυρήνα ή του υπογλωσσίου νεύρου θα έχει σαν αποτέλεσμα την πάρηση και την ατροφία του *ομόπλευρου* ημίσεως της γλώσσας ^[4]. Η κλινική παρουσίαση της τελευταίας οντότητας περιγράφεται με ήπια δυσφαγία, δυσαρθρία, διαταραχές στη γεύση, δεσμιδώσεις και ατροφία της γλώσσας, με παρέκκλιση της γλώσσας κατά την προβολή της προς την *πάσχουσα* πλευρά, ενώ μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματική.

Δεν είναι ασυνήθης η πάρηση του υπογλωσσίου νεύρου όταν εκείνη συναντάται με παρέσεις από άλλα εγκεφαλικά νεύρα ή με βλάβη των νωτιαίων δεματίων (μακριές οδοί). Οι πιο συχνές αιτίες πάρεσης υπογλωσσίου νεύρου είναι: οι όγκοι (ιδίως οι κακοήθεις), το τραύμα (ήπιο ή σοβαρό), η ισχαιμική βλάβη του προμήκους μυελού, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νευροπάθεια Guillain-Barré, και η λοίμωξη στους πέριξ ανατομικούς ιστούς ^[5].

Η μονοπάρεση του υπογλωσσίου νεύρου αποτελεί μια σπάνια οντότητα, οι αιτίες της οποίας περιλαμβαν-

νοδό πάρηση των εγκεφαλικών συζυγίων υπεύθυνες για την οφθαλμοκινητικότητα. ^[10] Η εμφάνιση «προάγγελου» ή «δορυφόρου» μικρής αιμορραγίας λίγες ημέρες πριν την ρήξη εγκεφαλικού ανeurύσματος είναι αρκετά συνήθης, και είναι αποτέλεσμα ελάσσονος υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, αύξησης του μεγέθους του ανeurύσματος, ή ενδοτοιχωματικής αιμορραγίας. Η προάγγελος αιμορραγία προκαλεί αιφνίδια και σοβαρή κεφαλαλγία η οποία όμως υφίσταται πλήρως μετά από 24 ώρες, οπότε και οι ασθενείς καθησυχάζονται και συνήθως δεν επισκέπτονται Ιατρό. ^[11]

Οξύ διαχωρισμός της έσω καρωτίδας:

Η μονήρης πάρηση του υπογλωσσίου νεύρου είναι μια σπάνια εκδήλωση μετά από οξύ διαχωρισμό της εξωκράνιας μοίρας της έσω καρωτίδας, και μπορεί να αποτελέσει πρόκληση στη διάγνωση της από τον κλινικό Ιατρό. Η έσω καρωτίδα μπορεί να υποστεί διαχωρισμό είτε μεταξύ έσω και μέσου, είτε μεταξύ μέσου και έξω χιτώνα του τοιχώματός της, και συμβαίνει στην πλειονότητα των περιπτώσεων στην εξωκράνια μοίρα της. Ο διαχωρισμός του έσω-μέσου χιτώνα είναι ο πιο συχνός και μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο ως αποτέλεσμα της

μείωσης της διαμέτρου του αγγείου. Στον διαχωρισμό του μέσου-έξω χιτώνα, η ενδοαυλική ροή μπορεί να μη μειωθεί, και άρα να μην ανιχνευθεί στην υπερηχοτομογραφική μελέτη των αγγείων του τραχήλου. Δημιουργεί όμως αύξηση της εξωτερικής διαμέτρου του αγγείου, με αποτέλεσμα να ασκείται πίεση επί των παρακείμενων δομών. Η σπανιότερη εμφάνιση του ενδοτοιχωματικού αιματώματος μεταξύ μέσου-έξω χιτώνα εξηγεί την σπάνια εμφάνιση παρήσεων των κατώτερων συζυγίων μετά από διαχωρισμό της εξωκράνιας έσω καρωτίδας. Συμπερασματικά, η πάρεση του υπογλωσσίου μετά από διαχωρισμό της έσω καρωτίδας είναι αποτέλεσμα είτε ισχαιμίας από μειωμένη ροή στα τροφικά αγγεία του νεύρου, είτε της άμεσης πίεσης από τη γειτνίασή του με το διατεινόμενο αγγείο [14].

Ο διαχωρισμός της έσω καρωτίδας αρτηρίας μπορεί να συμβεί σε ασθενείς όλων των ηλικιών, όμως ευθύνεται σε ποσοστό 5-20% για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια σε άτομα κάτω των 50 ετών [13, 14]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται παθογόνος αιτία. Πιθανοί παράγοντες που ευθύνονται είναι: το τραύμα, οι απότομες κινήσεις διάτασης του τραχήλου ή στροφής της κεφαλής (για παράδειγμα σε χειροπρακτική), ο επίμονος βήχας, και η ενδοσκόπηση του οισοφάγου. Η ευενδοτότητα του αρτηριακού τοιχώματος μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης διαχωρισμού της έσω καρωτίδας, και συνδέεται με: την αρτηριακή υπέρταση, την ινομυϊκή δυσπλασία, το σύνδρομο Marfan, τον τύπο IV του συνδρόμου Ehler-Danlos, την ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης [15], τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο της πολυκυστικής νόσου των νεφρών, την ατελή οστεογένεση, την εκτοπία ή ελίκωση της έσω καρωτίδας [16], τη χρήση κοκαΐνης [17], και τη χρήση σκευασμάτων οιστρογόνου - προγεστερόνης.

Οι κυριότερες εκδηλώσεις του διαχωρισμού της έσω καρωτίδας αρτηρίας είναι: το ομόπλευρο άλγος στο μέτωπο, τον κρόταφο, τον αυχένα, ή τον τράχηλο, τα εστιακά συμπτώματα εγκεφαλικής ισχαιμίας, το σύνδρομο Horner, το τραχηλικό φύσημα, η ζάλη, η απώλεια αισθήσεων, η παροδική απώλεια της όρασης, και το οίδημα του τραχήλου [18]. Δυσγευσία μπορεί να παρατηρηθεί από πάρεση της χορδής του τυμπάνου, κλάδου του προσωπικού νεύρου [19]. Η δυσαρθρία και η δυσφαγία είναι συνήθως ήπιες, εκτός από τις περιπτώσεις αμφοτερόπλευρου διαχωρισμού των έσω καρωτίδων [1, 20]. Λόγω της ανατομικής θέσης της έσω καρωτίδας, η διεύρυνση του αυλού της από τοιχωματικό αιμάτωμα προκαλεί συμπτώματα συνήθως από τις κατώτερες εγκεφαλικές συζυγίες (έναντι ως δωδέκατη), με πιο συχνή εκείνη της πάρεσης του υπογλωσσίου νεύρου, ενώ συχνά συνυπάρχει με δυσλειτουργία του ομόπλευρου τριδύμου νεύρου [14]. Η συμπίεση του περιαγγειακού συμπαθητικού πλέγματος ευθύνεται για το ατελές σύνδρομο Horner με απουσία της ανιδρωσίας [14, 21]. **Η επίδραση του ημίσε-**

ως του προσώπου νευρώνεται από συμπαθητικές ίνες που αποσχίζονται πριν το ανώτερο αυχενικό γάγγλιο, έτσι η μεταγγαγγλιακή βλάβη από διαχωρισμό της έσω καρωτίδας αρτηρίας δεν θα επηρεάσει το κύκλωμα αυτό. [22]

Η τριάδα της ομόπλευρης κεφαλαλγίας ή άλγους του τραχήλου και του αυχένα, των ισχαιμικών συμπτωμάτων (με προεξέχοντα εκείνα από παρήσεις των κατώτερων εγκεφαλικών συζυγίων), και το σύνδρομο Horner είναι εμφανής μόνο στο 50% εκείνων των περιπτώσεων με διαχωρισμό της έσω καρωτίδας αρτηρίας [23]. **Κλινικά σύνδρομο με συνδυασμό δύο εκ των συμπτωμάτων της κλασικής αυτής τριάδας θέτουν ισχυρή υποψία για οξύ διαχωρισμό της καρωτίδας.** [24]

Προσεκτική κλινική και απεικονιστική προσέγγιση πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με άτυπες εκδηλώσεις, καθώς η υποεκτίμηση του διαχωρισμού της έσω καρωτίδας μπορεί να έχει απειλητικές συνέπειες για τη ζωή του ασθενούς.

Στην παρουσίαση του περιστατικού του νοσοκομείου μας ο ασθενής εμφάνισε μια μικτή εικόνα με ομόπλευρη κεφαλαλγία, πάρεση υπογλωσσίου νεύρου, δυσγευσία, δυσφαγία, και υπαισθησία του βληνογόνου του στόματος, που μας βοήθησε στην κατεύθυνση των διαγνωστικών μέσων προς τον διαχωρισμό της εξωκράνιας μοίρας της έσω καρωτίδας.

Διάγνωση:

Ο διαχωρισμός της έσω καρωτίδας αρτηρίας διαγιγνώσκεται μέσω ψηφιακής αγγειογραφίας, υπερηχοτομογραφικό έλεγχο αγγείων τραχήλου, αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου και τραχήλου, μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου και τραχήλου, και μαγνητικής αγγειογραφίας. Η ψηφιακή αγγειογραφία θεωρείται από πολλούς συγγραφείς σαν εξέταση εκλογής [21], η οποία αναδεικνύει ελάττωση της διαμέτρου του αγγείου (ροή δίκην νήματος [25]), ανώμαλο σχήμα του τοιχώματός του, και τον παθολογικό διπλό αυλό στο πάσχον αγγείο. Ο ακτινολόγος πρέπει να είναι ευαίσθητοποιημένος από την κλινική εικόνα και το ιστορικό του ασθενή για ενδελεχή έλεγχο των εξωκράνιων αγγείων, καθώς αναφέρεται βιβλιογραφικά πάρεση του υπογλωσσίου από διαχωρισμό της σπονδυλικής αρτηρίας [26]. Από τις μη επεμβατικές μεθόδους, η υπερηχοτομογραφική μελέτη των αγγείων του τραχήλου παρέχει μια πρώιμη διάγνωση, παρόλο που, όπως αναφέρθηκε, στο διαχωρισμό του έξω τοιχώματος του αγγείου δεν αναδεικνύει μεταβολές της ταχύτητας ροής. Η αξονική τομογραφία αναδεικνύει υπέρπυκνη πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου μόνο μετά από έγχυση σκιαγραφικού. Η μαγνητική τομογραφία, που τείνει να αντικαταστήσει την ψηφιακή αγγειογραφία σαν μέθοδο εκλογής [20], περιγράφει τον διαχωρισμό της έσω καρωτίδας σαν αυξημένο σήμα στην T1- και T2WI με αμφιμυνοειδές σχήμα, το οποίο περιορίζει τη διάμετρο του αγγείου και τη ροή του (μεί-

ωση ή εξαφάνιση του κενού σήματος εντός του αγγείου). Η μαγνητική τομογραφία στην ακολουθία T1 με καταστολή λίπους, και σε επιποθείς μεγάλου βαθμού στενώσεις το υπερηχοτομογράφημα του τραχήλου, είναι από τεχνικής απόψεως οι μοναδικές εξετάσεις που καταδεικνύουν τον ίδιο τον διαχωρισμό του τοιχώματος της αρτηρίας, σε αντίθεση με την ψηφιακή αγγειογραφία η οποία περιγράφει έμμεσα στοιχεία αυτού.^[27] Στην οξεία φάση μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα εμφανίζουν οι αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό και η ψηφιακή αγγειογραφία, ενώ στην υποξεία φάση υπερισχύει αυτών η μαγνητική τομογραφία.^[28] **Αυτό συμβαίνει διότι για την απεικόνιση του αιματώματος στην T1 ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας απαιτείται ο μεταβολισμός των στοιχείων του σε μεθαιμοσφαιρίνη, διαδικασία που απαιτεί μερικές ημέρες για να ολοκληρωθεί.**

Κατά τον έλεγχο ασθενών με διαχωρισμό έσω καρωτίδας αρτηρίας παρατηρήθηκε ελικώση του αγγείου σε 38% των περιπτώσεων, ενώ στο 33% όλων των ασθενών περιγράφηκαν ανευρύσματα των σύστοιχων εγκεφαλικών αρτηριών, είτε ως εκ γενετής ανωμαλία είτε ως αποτέλεσμα της αυξημένης ενδοτοξωματικής ροής του αίματος εξαιτίας του διαχωρισμού.^[21]

Θεραπεία:

Η θεραπεία του οξέος και υποξέος διαχωρισμού της έσω καρωτίδας είναι συντηρητική στην πλειονότητα των περιπτώσεων, με την ενδαρτηριακή και χειρουργική θεραπεία να χρησιμοποιείται μόνο σε εξελισσόμενες οντότητες.

Μια συνιστώμενη προσέγγιση σε ασθενείς με παροδικό ή μόνιμο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μετά από διαχωρισμό της έσω καρωτίδας αρτηρίας είναι η, επί 3 ως 6 μήνες τουλάχιστον, χορήγηση αντιθρομβωτικής θεραπείας. Αυτή αποτελείται είτε από αντιπηκτικό (κλασσική ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ή βαρφαρίνη) είτε από αντιαιμοπεταλιακό σκεύασμα (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, ή ο συνδυασμός βραδείας αποδέσμευσης διπυριδαμόλης μαζί με ασπιρίνη).^[29] Η ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ασθενείς με νευρολογικά ελλείμματα απότοκα εγκεφαλικής ισχαιμίας δεν ανέδειξε μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών σε ασθενείς με οξύ διαχωρισμό της έσω καρωτίδας, και δύναται να χρησιμοποιηθεί ως επί ενδείξεων του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.^[30, 31]

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής τυχαίοποιημένες μελέτες έναντι ενός πληθυσμού ελέγχου ή μιας εικονικής θεραπείας που να τεκμηριώνουν το όφελος από την χορήγηση αντιπηκτικών στην οξεία φάση του διαχωρισμού της έσω καρωτίδας, παρά τη διαδεδομένη χρήση τους στην κλινική πράξη. Απουσία παρόμοιων μελετών παρατηρείται επίσης όσον αφορά την υπεροχή των αντιπη-

κτικών σε σχέση με τα αντιαιμοπεταλιακά σκευάσματα. Σε ασθενείς με κεφαλαλγία, με ή χωρίς πάρεση της οφθαλμοκινητικότητας, απουσία συνοδού εγκεφαλικού ανευρύσματος, δύναται να συσταθεί η απλή παρακολούθηση, παρόλο που η χορήγηση αντιαιμοπεταλικών έχει προταθεί σαν μια λογική εναλλακτική προσέγγιση.^[18]

Σε περιπτώσεις αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής σε ασθενείς με άμεση απειλή για τη ζωή τους έχουν προταθεί η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent), η διάταση με μπαλόνι^[32], και μια σειρά από χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η ενδαρτηρεκτομή, η θρομβεκτομή, η εκτομή με τοποθέτηση μοσχεύματος, και η εξωκράνια-ενδοκράνια αγγειακή παράκαμψη^[33]. Καθώς οι παρεμβάσεις αυτές αυξάνουν σημαντικά τη θνησιμότητα, προορίζονται μόνο για ασθενείς με βαριά και ραγδαίως επιδεινούμενη κλινική εικόνα.

Πρόγνωση:

Στα δύο τρίτα των ασθενών που παρακολουθούνται παρατηρείται επανακαναλοποίηση της έσω καρωτίδας μέσα σε λίγες εβδομάδες. Μετά από θεραπεία, στο 90% των ασθενών δεν παραμένουν σοβαρές αναπηρίες. Υποτροπή των συμπτωμάτων παρατηρείται στο 10% του συνόλου των ασθενών^[34].

Συμπέρασμα

Ο διαχωρισμός της έσω καρωτίδας ευθύνεται σε σημαντικό ποσοστό για τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε άτομα νεαρής και μέσης ηλικίας. Ο κλινικός Ιατρός και ο Ακτινολόγος πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι στην διάγνωση της οντότητας αυτής, ιδιαίτερα σε άτομα με κλινική εικόνα μονοπάρεσης του υπογλωσσίου νεύρου **χωρίς τη συμμετοχή άλλων κατώτερων συζυγίων**. Η έγκαιρη διάγνωση με μαγνητική τομογραφία και η αντιπηκτική θεραπεία **εκεί που ενδείκνυται** φέρει ευνοϊκή πρόγνωση με ύφεση των συμπτωμάτων και χαμηλό ποσοστό υποτροπής.

Βιβλιογραφία

1. Syms MJ, Singson MT, Burgess LPA: Evaluation of lower cranial nerve de.cits. Otolaryngol Clin N Am:30:849-63, 1997.
2. Snell RS: Clinical Neuroanatomy. 23:478-489, 1995.
3. Johnson EO: Neuroanatomy. 34: 555-558, 2012.
4. Savvas AP: Abridged Human Anatomy and Atlas Vol.II: 325-326, 1996.
5. Keane J: Twelfth nerve palsy: analysis of 100 cases. Arch Neurol 53:561-566 1996.
6. Combarros O, Alvarez de Arcaya A, Berciano J: Isolated unilateral hypoglossal nerve palsy: nine cases. J Neurol 245:98-100, 1998.
7. Parano E, Giuffrida S, Restivo D, Saponara R, Greco F, Trifiletti RR: Reversible palsy of the hypoglossal nerve complicating infectious

- mononucleosis in a young child. *Neuropediatrics* 29:46-47, 1998.
8. Ko KF, Kwan MC, Chan TP, Kay CS, Lam EK: Isolated hypoglossal nerve palsy in Behçet's disease. *Ann Acad Med Singapore* 26:848-849, 1997.
 9. Boban M, Brinar VV, Habek M, Rados M: Isolated Hypoglossal Nerve Palsy: A diagnostic challenge. *Eur Neurol* 58:177-181, 2007.
 10. Laun A, Tonn JC. Cranial nerve lesions following subarachnoid hemorrhage and aneurysm of the circle of Willis. *Neurosurg Rev.* 1988;11(2):137-41.
 11. Verweij RD, Wijdicks EF, van Gijn J. Warning headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A case-control study. *Arch Neurol.* 1988 Sep;45(9):1019-20.
 12. Mokri B, Silbert P, Scievink WI, Piepgrass DG: Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology* 46:356-359, 1996.
 13. Sturzenegger M. Spontaneous internal carotid artery dissection: early diagnosis and management in 44 patients. *J Neurol:* 242:231-8, 1995.
 14. Houser WO, Bolcran M, Sundt T. Spontaneous cervical cephalic arterial dissection and its residuum: angiographic spectrum. *Am. J. Neuroradiol:* 5:27, 1984.
 15. Schievink WI, Prakash U, Piepgras D, Mokri B: Alpha-1-antitrypsin deficiency in intracranial aneurysms and cervical artery dissection. *Lancet* 343:452-453, 1994.
 16. Barbour PJ, Castaldo JE, Rae-Grant AD, Gee W, Reed JF 3rd, Jenny D, et al: Internal carotid artery redundancy is significantly associated with dissection. *Stroke:* 25(6):1201-6, 1994.
 17. Meghani, Mustafain, Tariq, Bhat, Samerneh, Mark, et al: Internal carotid artery redundancy and dissection in a young cocaine abuser. *Journal of Hospital Medicine:*7 Suppl 2 :429, 2012.
 18. Mokri B, Sundt TM, Houser OW, Piepgras DG: Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol* 19:126-138, 1986.
 19. Schievink WI. A surgeon with a nasty taste in his mouth. *Lancet:* 350:260, 1997.
 20. Sturzenegger M, Huber P. Cranial nerve palsies in spontaneous carotid artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry:* 56: 1191-1199, 1993.
 21. Lindsay FW, Mullin D, Keefe MA: Subacute hypoglossal nerve paresis with internal carotid artery dissection. *Laryngoscope* 113: 1530-1533, 2003.
 22. Gozke E, Tastekin Toz H, Kahraman Koytak P, Alparslan F. Postcoital internal carotid artery dissection presenting as isolated painful horner syndrome: a case report. *Case Rep Neurol Med.* 2013:403647.
 23. Olzowy B, Lorenzl S, Guerkov R: Bilateral and unilateral internal artery dissection causing isolated hypoglossal nerve palsy: a case report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263:390-393, 2006.
 24. Thanvi B, Munshi SK, Dawson SL, Robinson TG. Carotid and vertebral artery dissection syndromes. *Postgrad Med J.* 2005 Jun;81(956):383-8.
 25. Lieschke G J, Davis S, Tress BM, Ebeling P. Spontaneous internal carotid artery dissection presenting as hypoglossal nerve palsy. *Stroke* 19:1151-1155, 1988.
 26. Mahadevappa K, Chacko T, Nair AK. Isolated unilateral hypoglossal nerve palsy due to vertebral artery dissection. *Clinical Medicine and Research* Vol 10, 3: 127-130, 2012.
 27. Rodallec MH, Marteau V, Gerber S, Desmottes L, Zins M. Craniocervical arterial dissection: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *Radiographics.* 2008:1711-28.
 28. Pakdemirli E, Usalb D, Talic ET: Spontaneous bilateral internal carotid artery dissection with hypoglossal nerve palsy. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 25: 373-378, 2001.
 29. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1122-7
 30. Georgiadis D, Baumgartner RW. Thrombolysis in cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci.* 2005;20:140-6.
 31. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F, Georgiadis D, Fluri F, Sekoranja L, Schwegler G, Muller F, Weder B, Sarikaya H, Luthy R, Arnold M, Nedeltchev K, Reichhart M, Mattle HP, Tetztenborn B, Hungerbuhler HJ, Sztajzel R, Baumgartner RW, Michel P, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke.* 2009;40:3772-3776
 32. DeOcampo J, Brillman J, Levy D. Stenting: a new approach to carotid dissection. *J Neuroimaging* 7:187-190, 1997.
 33. Anson J, Crowell R. Cervicocranial arterial dissection. *Neurosurg* 29:89-96, 1991.
 34. Guillon B, Levy C. Internal carotid artery dissection: an update. *J Neurol Sci:* 153:146-158, 1998.

δραστηριότητες
συνεργατικά
βιβλία

Ενημερωτικές Σεηίδες...



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
νευρολογικά
ΝΕΥΡΟ
ενημέρωση

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ**  **HELLENIC
NEUROLOGICAL
SOCIETY**

Διεύθυνση: Αλκμάνος 10, Αθήνα TK 11528- 10 /Mail address: Alkmanos str, Athens 11528
τηλ 2107247056, φαξ:2107247556/ tel +30 2107247056 fax 210 7247556 e-mail: info@jneurology.gr

**15^ο ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ**

Τετάρτη 5 Ιουνίου 2013

Ξενοδοχείο «Porto Palace»

Θεσσαλονίκη

Ώρα: 18.00

Πρόγραμμα

Θέμα: «Νευρολογία: Το παρόν και το μέλλον.»

Συντονιστής:

N.Αρτέμης, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ

Ομιλητής:

I. Μυλωνάς, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ



**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ
ΤΗΣ Α ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΓΙΑ ΤΟ ΜΗΝΑ ΜΑΙΟ 2013**

A) ΤΕΤΑΡΤΗ 15 ΜΑΙΟΥ 2013

«Περιστατικό του Μήνα

Ξενοδοχείο Stratos Vassilikos Μιχαλακοπούλου 114, Αθήνα,
ώρα 4-7 μ.μ.

Παρουσίαση: Β΄ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
«ΑΤΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ»

B) Σάββατο 25/5/2013

ΗΜΕΡΙΔΑ ΑΝΟΙΑΣ

Ξενοδοχείο Stratos Vassilikos Μιχαλακοπούλου 114, Αθήνα.

10.00 - 11.30 Συντονιστής : Γ. Γκέκας

«Αναστρέψιμες άνοιες»

Εισηγητής: Βασίλης Βαγενάς

«Hashimoto εγκεφαλοπάθεια»

Εισηγητής: Γιάννης Ηλίας

«PET & MRI απεικόνιση»

Εισηγητής: Στάμω Μανουβέλου

11.30 - 12.00 Καφές

12-13.30 Συντονιστής : Μ. Τσολάκη

«Νέα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο Alzheimer και την

Πρωτοπαθή προϊούσα αφασία»

Εισηγήτρια: Ελισσάβητ Καπάκη

«Βιολογικοί δείκτες»

Εισηγητής: Γιώργος Παρασκευάς

Ήπια γνωστική διαταραχή και η αντιμετώπιση της

Εισηγήτρια: Παρασκευή Σακκά

- 13.30 - 15.00 Ελαφρύ γεύμα
- 15.00 - 16.30 Συντονιστής: Σ. Μπαλογιάννης
 - «Μετωποκροταφική άνοια»
Εισηγητής: Σωκράτης Παπαγεωργίου
 - «Άνοια με σωμάτια Lewy»
Εισηγητής: Νίκος Σκαρμέας
 - «Αντιμετώπιση των διαταραχών συμπεριφοράς στην άνοια»
Εισηγητής: Γιάννης Παπατριανταφύλλου

Γ) ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 31 ΜΑΙΟΥ 2013

**«Κύκλος Μαθημάτων Ειδικευομένων Νευρολογίας
2012- 2013»**

Θέμα : Εργαστηριακή διάγνωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού

Ομιλητές :

Χ.Νικολάου- Σ.Χατζηπαναγιώτου-Φ.Μπουφίδου-Μ.Μιχαλοπούλου

Αμφιθέατρο Αιγινήτειου Νοσοκομείου, ώρα 4-7 μ.μ.



**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ
ΤΗΣ Α ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΓΙΑ ΤΟ ΜΗΝΑ ΙΟΥΝΙΟ 2013**

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 14 ΙΟΥΝΙΟΥ 2013

«Κύκλος Μαθημάτων Ειδικευομένων Νευρολογίας 2012-2013

Θέμα: « Νευρωνικά αντισώματα»

Ομιλητές : Κ.Κυλιντηρέας
Κ.Βουμβουράκης
Χ.Αλεξόπουλος

Αμφιθέατρο Αιγινήτειου Νοσοκομείου, ώρα 4-7μ.μ.

2013

- **17-19 Μαΐου 2013**

**ΑΠΟ ΤΟ SAN DIEGO ΣΤΗΝ ΤΖΙΑ:
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ AMERICAN ACADEMY
OF NEUROLOGY MEETING 2013
ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**

Τζιά

Gk Advertising

Tηλ: 2108764725

Fax: 2108764877

E-mail: info@gkad.gr

www.gkad.gr

- **22-25 Μαΐου 2013**

39ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Αθήνα

Ξενοδοχείο «Hilton»

E-mail: mednet@mednet.gr

www.iea.gr

- **25-27 Μαΐου 2013**

EPILEPSY RESEARCH EUROPE

Dublin

<http://www.epilepsyresearcheurope.org>

- **28-31 May, 2013**

EUROPEAN STROKE CONFERENCE

London

United Kingdom

www.eurostroke.org

- **8-11 June, 2013**

EUROPEAN NEUROLOGICAL SOCIETY

Barcelona, Spain

www.ensinfo.org

- **16-20 June, 2013**

**17th INTERNATIONAL CONGRESS OF
PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT
DISORDERS**

Sydney, Australia

www.movementdisorders.org/congress

- **23-27 June, 2013**

30th INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS

Montreal

Congress Secretariat, ILAE / IBE

7 Priory Hall, Dublin 18, Ireland

Tel: +353 1 205 6720, Fax: +353 1 205

<http://epilepsycongress.org/index.php?id=83>

- **18-23 August, 2013**

**15th INTERNATIONAL CONGRESS OF
NEUROIMMUNOLOGY**

Rome, Italy, Congress Secretariat

Fax: 39-06-3534-0213

E-mail: ici2013@gruppotriumph.it

- **6-8 Σεπτεμβρίου, 2013**

**13ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ**

Αθήνα

Ξενοδοχείο: Intercontinental

<http://www.congress.goldair.gr>

- **6th September, 2013**

**WORLD CONGRESS OF NEUROLOGY IN CO-
OPERATION WITH EFNS**

Vienna, Austria

E-mail: wcn@kenes.com

<http://www.wcn-neurology.com>

- **1st - 4th October, 2013**

WORLD PARKINSON CONGRESS – WPC 2013

Montreal, Canada

<http://www.worldpdcongress.org/>

- **2nd – 5th October, 2013**

**29th CONGRESS OF THE EUROPEAN
COMMITTEE FOR RESEARCH
AND TREATMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS
(ECTRIMS)**

Copenhagen, Denmark

<http://www.ectrims.eu/conferences-and-meetings>

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

 • **10-12 Οκτωβρίου, 2013**
**1ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ : ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ
ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΑ ΣΥΝΑΦΗ ΠΕΔΙΑ**

Θεσσαλονίκη

The Met Hotel

E-mail: info@praxicon.gr

<http://www.praxicon.gr>

 • **18-20 Οκτωβρίου, 2013**
8ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Θεσσαλονίκη

Electra Palace

<http://www.grlae.gr/news.asp?id1=4>

 • **18-20 Οκτωβρίου, 2013**
1ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΚΠ

Αθήνα

Royal Olympic

CPR Conferences

Τηλ: 2610995698

Fax: 2610995691

E-mail: cpr@pat.forthnet.gr

<http://www.cprconferences.gr>

 • **26-28 Οκτωβρίου 2013**
**Διήμερο Σεμινάριο Κλινικής
Νευροφυσιολογίας**

Χαλκιδική

Sani Beach

Οργάνωση – Γραμματεία

One to one

Τηλ: 2107254383

Fax: 2107254384

E-mail: one2one@ath.forthnet.gr

<http://www.one2one.gr>

 • **11th - 14th November, 2013**
EANS ANNUAL MEETING 2013

Tel Aviv, Israel

<http://www2.kenes.com/eans2013/Pages/Home.aspx>

aspx

 • **21st – 23th November, 2013**
**3rd INTERNATIONAL CONGRESS ON
NEUROLOGY AND EPIDEMIOLOGY (ICNE)**

 • **6-8 Δεκεμβρίου, 2013**
13ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ Ε.Ε.Φ.Ι.ΑΠ.

Αθήνα

Intercontinental

Οργάνωση - Γραμματεία

Goldair Congress

E-mail: congress@goldair.gr

<http://www.congress.goldair.gr>

 • **8th – 11th December 2013**
**XX WORLD CONGRESS ON PARKINSON'S
DISEASE AND RELATED DISORDERS**

Geneva, Switzerland

<http://www2.kenes.com/parkinson/Pages/Home.aspx>

aspx

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

2014

- **20th – 23rd March 2014**
30th INTERNATIONAL CONGRESS ON CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY (ICCN)
 Berlin, Germany
http://www.iccn2014.de/fileadmin/media/2014/iccn/Druck/ICCN2014_
- **8th – 12th April 2014**
8th WORLD CONGRESS FOR NEUROREHABILITATION – WCNR 2014
 Istanbul
<http://www.wcnr2014.org>
- **28th April – 3rd May 2014**
66th ANNUAL MEETING OF THE AAN
 Philadelphia, USA
<http://www.aan.com>
- **1st – 4th May, 2014**
29th ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF ALZHEIMERS DISEASE
 San Juan, Puerto Rico
adi2014@mci-group.com
www.adi2014.org
- **4th- 9th May, 2014**
ESC – EUROPEAN STROKE CONFERENCE 2014
 Nice, France
<http://www.eurostroke.org>
- **8th -11th May, 2014**
8th WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES IN NEUROLOGY (CONy)
 Berlin, Germany
<http://www.comtecmed.com>
- **31st May – 3rd June, 2014**
17th CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES
 Istanbul, Turkey
<http://www.JointCongressofEuropeanNeurology.org>
- **8th-12th June, 2014**
18th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS
 Stockholm
<http://www.movementdisorders.org/congress>
- **29th June-3rd July, 2014**
11th EUROPEAN CONGRESS ON EPILEPTOLOGY
 Stockholm
<http://www.epilepsystockholm2014.org/>
- **10th – 13th September, 2014**
ECTRIMS 2014
 Boston
<http://www.msbboston2014.org/>
- **22nd -25th October, 2014**
9th WORLD STROKE CONGRESS
 Istanbul, Turkey
<http://www2.kenes.com/stroke2014/pages/home.aspx>
- **9th-13th November, 2014**
12th INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROIMMUNOLOGY
 Mainz, Germany
<http://www.isniweb.org>
- **24th-25th December, 2014**
INTERNATIONAL CONFERENCE ON NEUROLOGY AND EPIDEMIOLOGY
 Bangkok, Thailand
<http://www.waset.org/conferences/2014/bangkok/icne/>