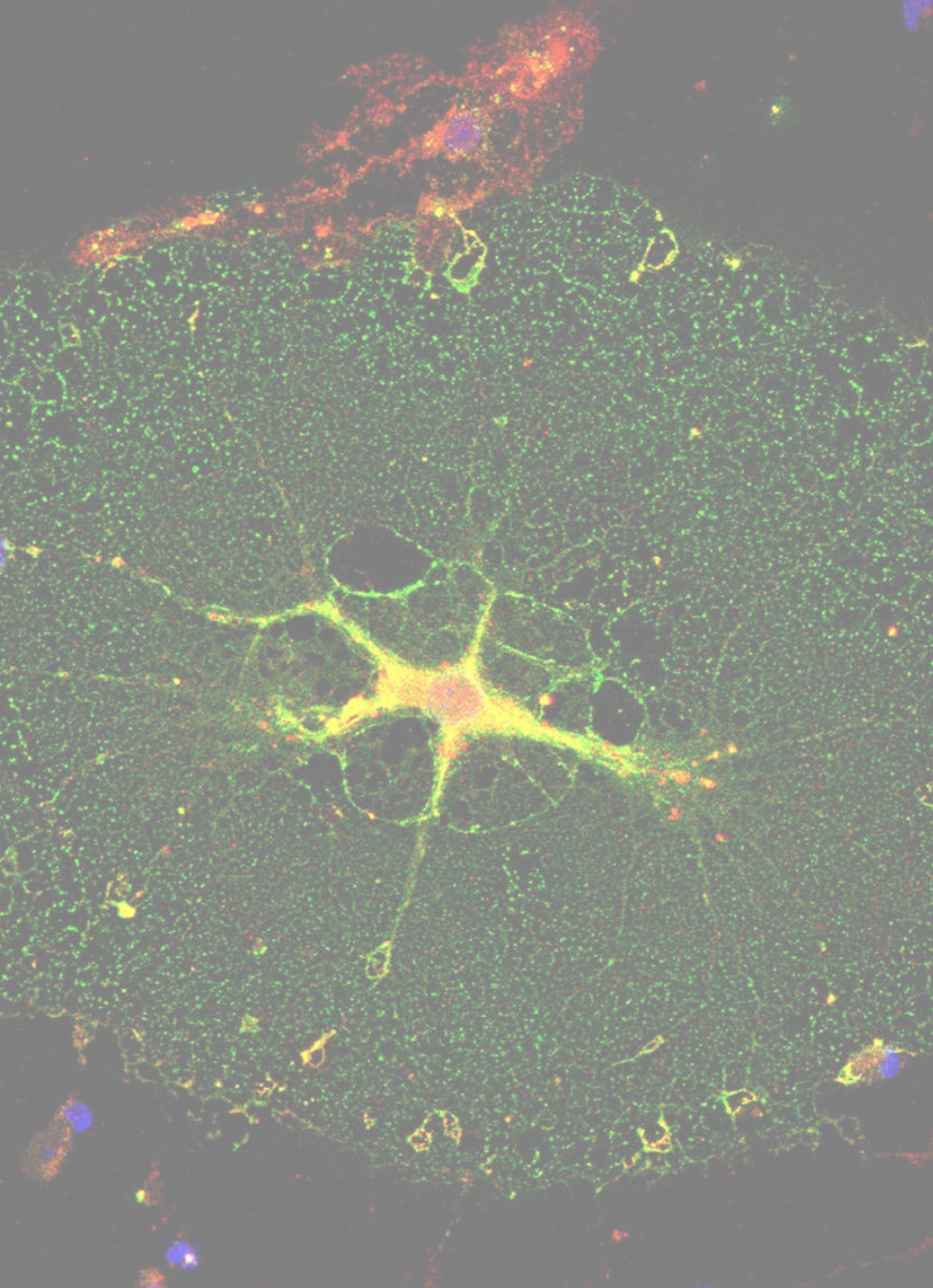


Νευροανοσολογία

Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2020
January - February - March 2020

Τόμος 2 - Τεύχος 1
Vol. 2 - Issue 1

- ▶ **ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ**
- ▶ **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΟΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**
- ▶ **ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ: ΤΟΞΙΚΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ (ΤΑ) Ή ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ);**
- ▶ **ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ ΒΑΔΙΣΗΣ ΚΑΙ ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ 62 ΕΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΩΣ ΕΠΙΠΟΛΗΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΤΟΥ ΚΝΣ**





Νευροανοσολογία

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής
Ακαδημίας Νευροανοσολογίας
Πολυτεχνείου 23
Τ.Κ. 546 25
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΕΛΛΑΔΑ
Τηλ.: +30 2313 050 426
www.helani.gr journal@helani.gr

Τόμος 2, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2020

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος
Αντιπρόεδρος: Λ. Πρόμπερτ
Γ. Γραμματέας -
Ταμίας: Ν. Γρηγοριάδης
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Δ. Καραγωγέως
Γ. Κόλλιας
Π. Παπαθανασόπουλος
Σ. Περίδου
Π. Σιδεράς
Κ. Σταματόπουλος
Γ. Χατζηγεωργίου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 2^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Μ. Μποζίκη

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής
Μ. Μποζίκη
Ι. Νικολαΐδης
Δ. Κίτσος
Μ. Σαββάκη
Β. Μαστοροδήμιος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσης

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ
ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
Διεύθυνση: Πολυτεχνείου 23,
Θεσσαλονίκη
Τ.Κ. 546 25

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

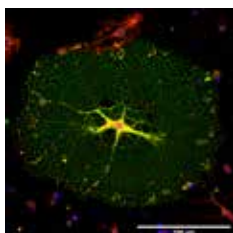
- ▶ **ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ**
Αγρυμάκης Εμμανουήλ, Καπλάνης Στέφανος, Σαββάκη Μαρία 8
- ▶ **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΟΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**
Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα, Καραφουλίδου Ελένη, Πεχλιθάνης Αλέξανδρος, Γκίκα Ελένη, Θεοδωρίδης Γεώργιος, Γρηγοριάδης Νικόλαος 17
- ▶ **ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ: ΤΟΞΙΚΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ (ΤΑ) Ή ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ);**
Περίδου Συγκλητή-Ερριέττα, Βαβουγιός Γεώργιος, Ντόσκας Τριαντάφυλλος 25
- ▶ **ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ ΒΑΔΙΣΗΣ ΚΑΙ ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ 62 ΕΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΩΣ ΕΠΙΠΟΛΗΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΤΟΥ ΚΝΣ**
Κατσιαρδάνης Κωνσταντίνος, Σαμαρά Ευθυμία, Rudolf Jobst, Τυχάλλας Αθανάσιος, Παπαδοπούλου Ελευθερία, Γιαζκουλίδου Αικατερίνη, Δερετζή Γεωργία 29

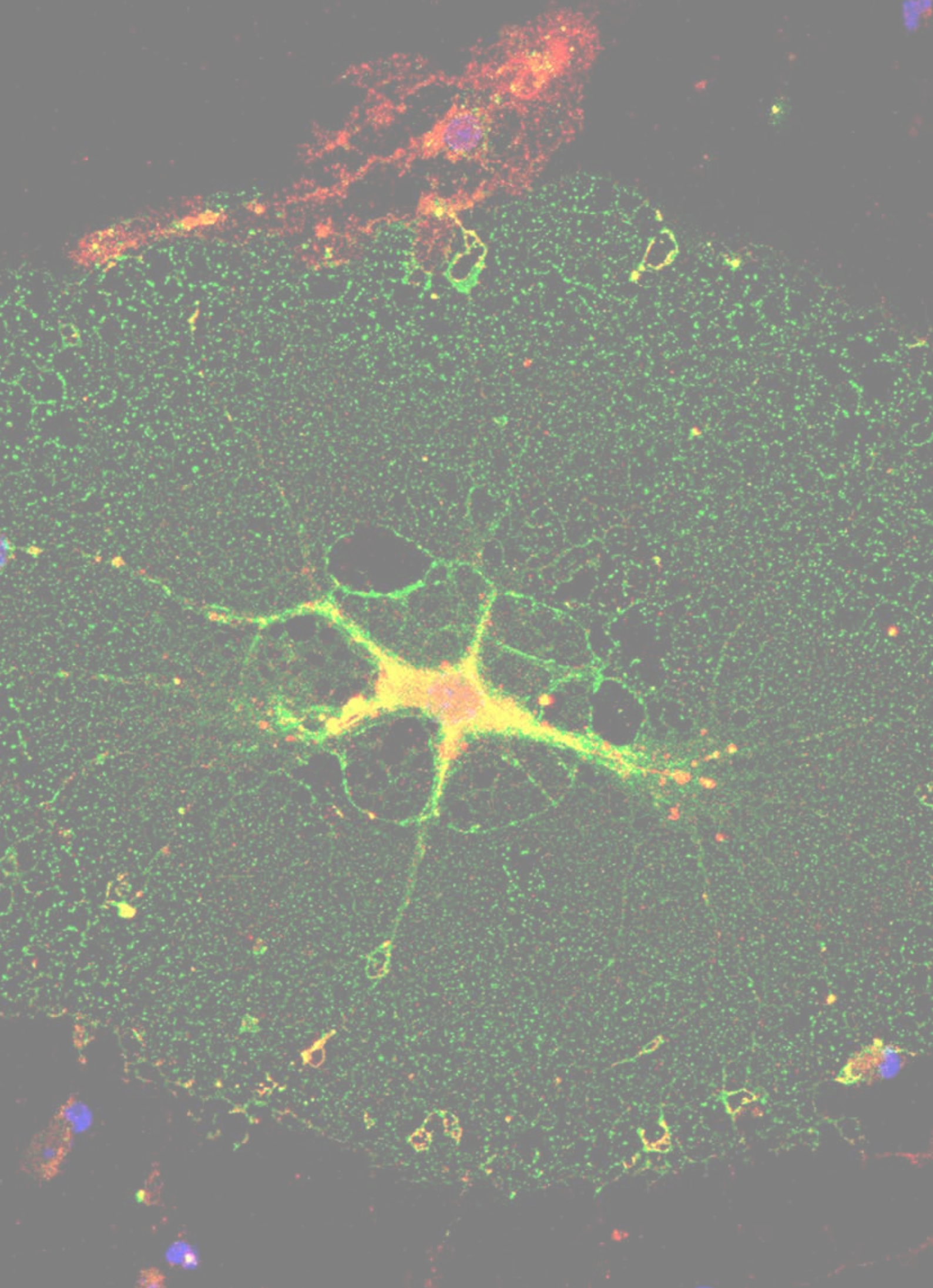
Φωτογραφία μικροσκοπίου:

Ολιγοδενδροκύτταρο ποντικού σε καλλιέργεια (in vitro) με το δίκτυο της μυελίνης που το περιβάλλει και αποτελείται κυρίως από τη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (MBP, πράσινο) και σε χαμηλότερα ποσοστά από την πρωτεολιπιδική πρωτεΐνη της μυελίνης (PLP, κίτρινο στα σημεία συνεντοπισμού με την MBP).

Κλίμακα: 100 μm.

Κτενά Ν., Σαββάκη Μ., Εργαστήριο Νευροεπιστημών-Βιολογία της Μυελίνης, IMBB-ΙΤΕ, δημοσίευτες παρατηρήσεις, 2019.







HELANI BOARD OF DIRECTORS

President:	I. Hliopoulos
Vice President:	L. Probert
G. Secretary -	
Treasurer:	N. Grigoriadis
Members:	K. Vopummvourakis D. Karagogeos G. Kollias P. Papatanasopoulos S. Pelidou P. Sideras K. Stamatopoulos G. Xatzigeorgiou

EDITOR IN CHIEF

I. Hliopoulos

EDITOR 2nd ISSUE

M. Boziki

ASSOCIATE EDITORS

X. Bakirtzis
M. Boziki
I. Nikolaidis
D. Kitsos
M. Savvaki
B. Mastrodimos

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROANOSIOLOGY SOCIETY
Address: 23, Politechniou
Thessaloniki - Greece
P.C. 546 25

PRINTED EDITION AND PDFs

Lyhnia S.A.
7, Andravidas str., Athens
Χαμόμυλο Αχαρνών
P.C. 136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: +30 210 34.10.436 - 1
Fax: +30 210.34.25.967
www.lyhnia.com

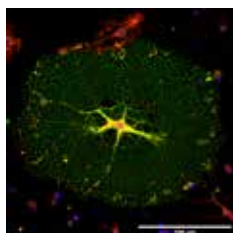
SUBSCRIPTIONS FEES

Free

Contents

ARTICLES

- ▶ **AUTOPHAGY AND DEMYELINATING DISORDERS**
Agrimakis Emmanouil, Kaplanis Stefanos, Savvaki Maria 8
- ▶ **THE ROLE OF METABOLOMICS IN BIOMARKER RESEARCH FOR MULTIPLE SCLEROSIS**
Boziki Marina Kleopatra, Karafoulidou Eleni, Pechlivanis Alexandros, Gkika Helen, Theodoridis Georgios, Grigoriadis Nikolaos 17
- ▶ **NEUROLOGIC MANIFESTATIONS IN ADDICTED MAN: TOXIC DEMYELINATION (TD) OR MULTIPLE SCLEROSIS (MS)?**
Pelidou Sygkliti-Henrietta, Vavougiou George, Ntoskas Triantafyllos 25
- ▶ **PROGRESSIVE GAIT DISTURBANCE AND HEARING LOSS IN A 62-YEAR OLD WOMAN DIAGNOSED WITH SUPERFICIAL HEMOSIDEROSIS OF THE CNS**
Katsiardanis Konstantinos, Samara Eftymia, Rudolf Jobst, Tychalas Athanassios, Papadopoulou Eleftheria, Giatzkoulidou Aikaterini, Deretzi Georgia 29



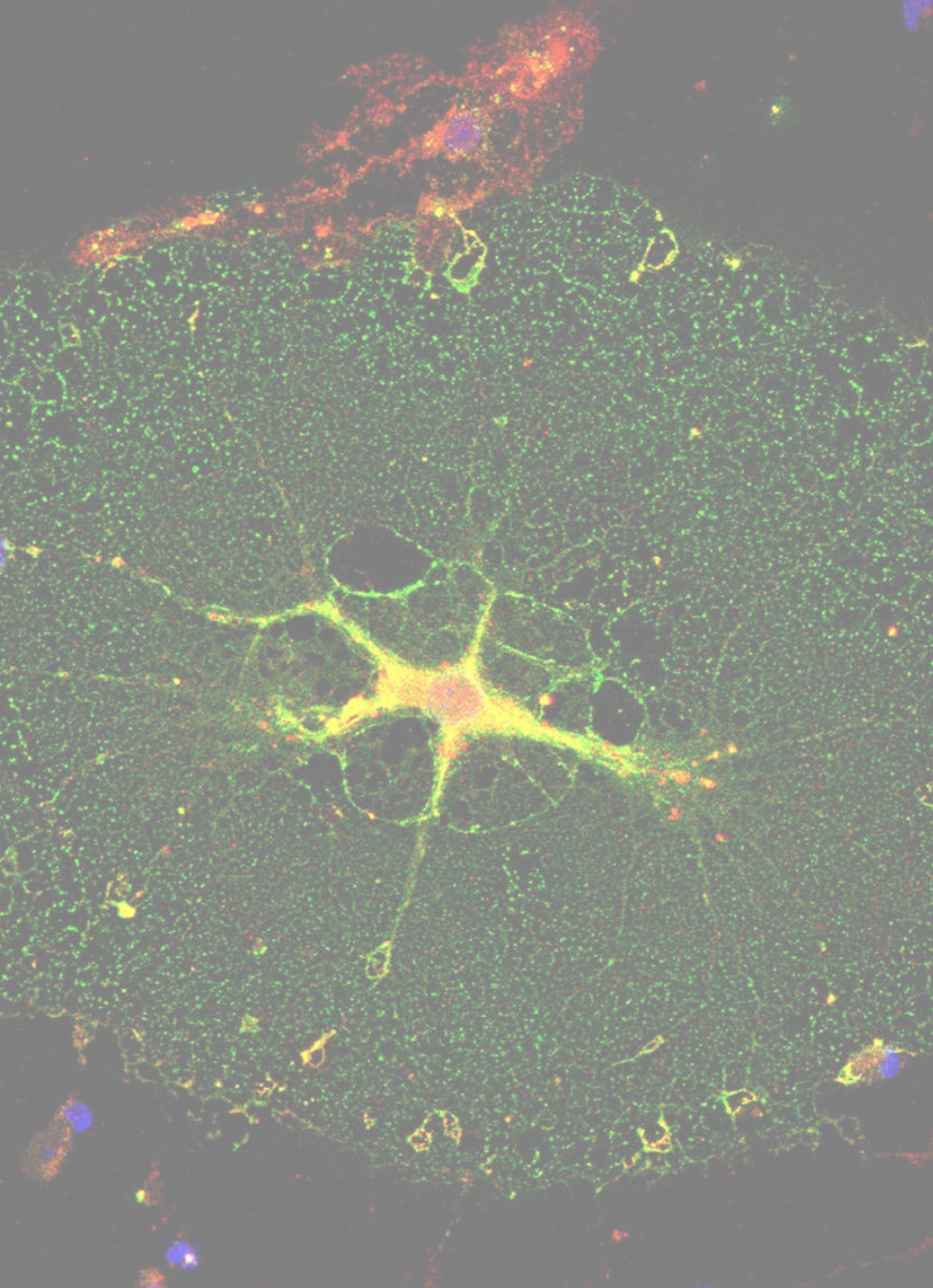
Microscope photo:

Murine oligodendrocyte in vitro with the characteristic myelin network surrounding it. The main protein constituents of myelin are myelin basic protein (MBP, green) and proteolipid protein (PLP, yellow where it co-localizes with MBP) to a lower extent.

Scale: 100 µm.

Ktena N., Savvaki M. laboratory of Neurosciences-Myelin Biology, IMBB-FortH, unpublished data, 2019.







Πρόλογος περιοδικού **ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

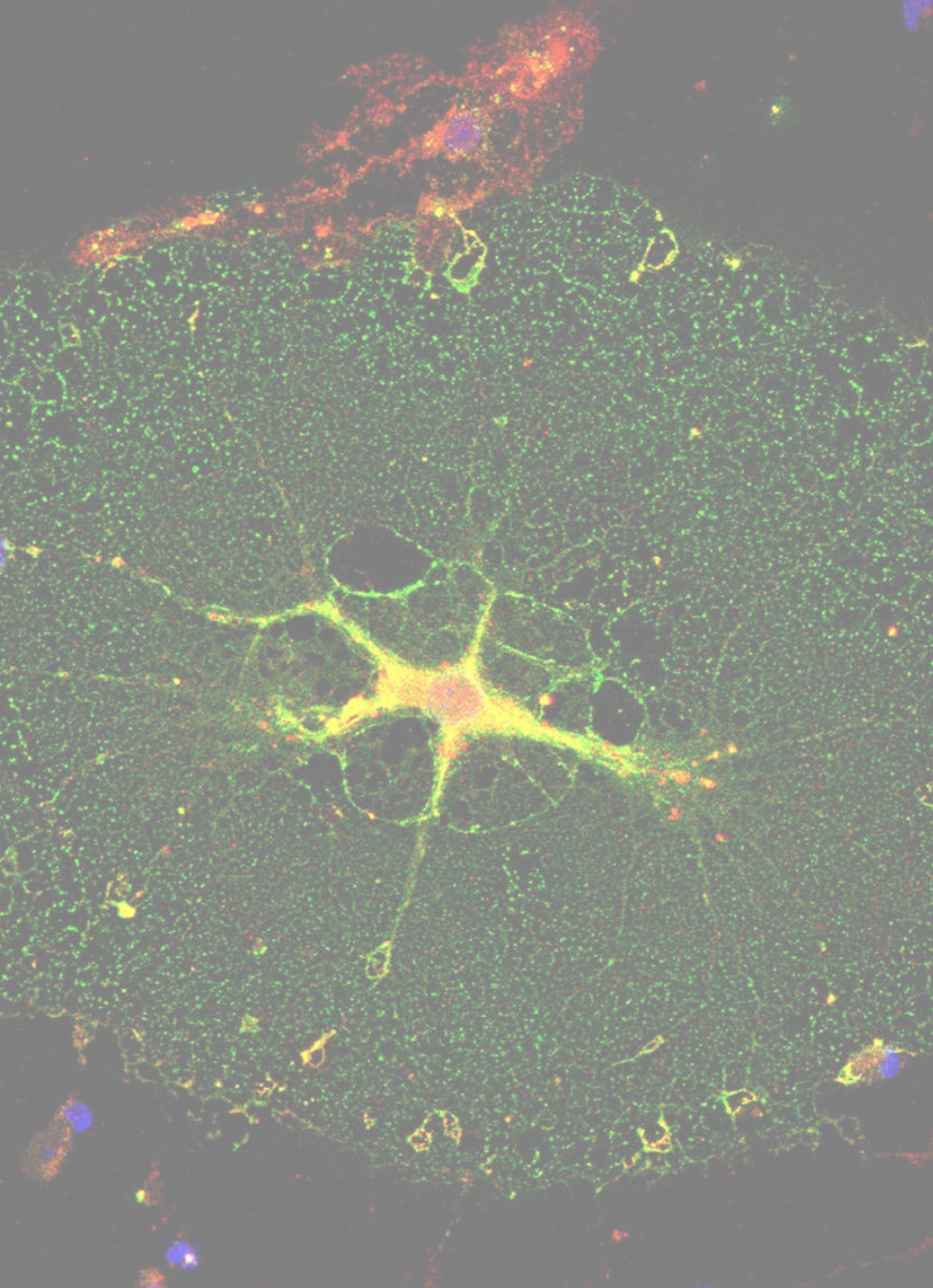
Η έκδοση του περιοδικού **ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ** της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. φιλοδοξεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο τόσο για τον κλινικό Νευρολόγο όσο και για το βασικό Ερευνητή που δραστηριοποιείται στο πεδίο της Νευροανοσολογίας και Νευροβιολογίας. Για το λόγο αυτό η Συντακτική ομάδα επιδιώκει σε κάθε τεύχος να αντιπροσωπεύονται άρθρα που αφορούν κλινικά ζητήματα διαγνωστικής και/ή θεραπευτικής στο πεδίο των ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων νοσημάτων του Κεντρικού και Περιφερικού Νευρικού Συστήματος, καθώς επίσης και κείμενα τα οποία, με διατύπωση προσιτή και για τον κλινικό ιατρό, παρέχουν τις πλέον πρόσφατες γνώσεις στο πεδίο των βασικών ερευνών. Ταυτόχρονα, μέσω της συνδυαστικής αυτής προσέγγισης το περιοδικό **ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ** ελπίζουμε να φέρει κοντά επιστήμονες από συναφή επιστημονικά πεδία και οι οποίοι, με αφορμή τόσο την πρόσφατη ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων νευρολογικών νοσημάτων, όσο και την ολοένα και ευρύτερα αναγνωρισμένη συνεισφορά ανοσοβιολογικών παραμέτρων στη σύγχρονη διαχείριση και θεραπευτική των νοσημάτων αυτών, συνεργάζονται με τον κλινικό Νευρολόγο. **Στο πλαίσιο αυτό ο Πρόεδρος και το Δ.Σ. της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. με ιδιαίτερη χαρά καλούν κλινικούς ιατρούς και ερευνητές που δραστηριοποιούνται σε ιατρικές ειδικότητες και ευρύτερα επιστημονικά πεδία όπως, ενδεικτικά αναφέρονται, της Ρευματολογίας, Ανοσολογίας, της Λοιμωξιολογίας και της Αυτοάνοσης Νευρολογίας να συνεισφέρουν ως συγγραφείς και/ή κριτές στην έκδοση.**

Στο παρόν τεύχος παρουσιάζονται δυο ενδιαφέροντα κλινικά περιστατικά τα οποία θέτουν χρήσιμα διαφοροδιαγνωστικά ερωτήματα. Το πρώτο αφορά ένα περιστατικό τοξικής απομυελίνωσης, μια διάγνωση η οποία ενδέχεται να αποτελέσει «μιμητή» της Πολληπαλή Σκλήρυνσης. Το δεύτερο περιστατικό αφορά μια περίπτωση αιμοσιδήρωσης ως αίτιο προοδευτικής δυσχέρειας βάδισης, μια σπάνια διάγνωση, την οποία όμως οφείλει να λαμβάνει υπόψη του ο κλινικός ιατρός.

Επίσης παρουσιάζονται δυο άρθρα ανασκόπησης. Το πρώτο, αφορά μηχανισμούς αυτοφαγίας του κυττάρου εστιάζοντας στην Πολληπαλή Σκλήρυνση. Πρόκειται για ένα μονοπάτι αποδόμησης το οποίο έχει κερδίσει αρκετό ενδιαφέρον στην κοινότητα των νευροεπιστημόνων λόγω της εμπλοκής του τόσο σε νευρο-εκφυλιστικά νοσήματα, όσο και στη φυσιολογική γήρανση. Το δεύτερο άρθρο ανασκόπησης αφορά στο ρόλο της σύγχρονης μεταβολομικής ανάλυσης (metabolomics) ως εργαλείο για την έρευνα βιοδεικτών για την Πολληπαλή Σκλήρυνση. Ως τεχνική υψηλής απόδοσης δεδομένων η μεταβολομική φιλοδοξεί να αναδείξει παραμέτρους που ενδέχεται να αποτελέσουν βιοδείκτες για ένα χρόνιο και ιδιαίτερα ετερογενές, κλινικά και απεικονιστικά, νόσημα, όπως η Πολληπαλή Σκλήρυνση.

Εκ της Σύνταξης





δραστηριότητες συνεδρία βιβλία

Άρθρα...

ημερίδες νευροανοσολογία

νεα

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ενημερωσή

ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Αγρυμάκης Εμμανουήλ¹, Καπλάνης Στέφανος¹, Σαββάκη Μαρία^{1,2}

¹ Εργαστήριο Νευροεπιστημών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

² Εργαστήριο Νευροεπιστημών - Βιολογία της Μυελίνης, Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB-ITE)

Περίληψη

Η αυτοφαγία αποτελεί ένα μηχανισμό αποικοδόμησης που χρησιμοποιεί το κύτταρο για να απομακρύνει και να ανακυκλώσει μέρος του κυτταροπλάσματός του που μπορεί να περιέχει κατεστραμμένα οργανίδια ή τοξικά συσσωματώματα πρωτεϊνών. Ο σκοπός αυτού του μονοπατιού είναι να διατηρήσει την ομοιόσταση του κυττάρου σε καταστάσεις στρες ή έλλειψης θρεπτικών συστατικών αλλήλα και υπό φυσιολογικές συνθήκες, όπως έχει γίνει ξεκάθαρο τα τελευταία χρόνια. Ο μηχανισμός της αυτοφαγίας έχει κερδίσει αρκετό ενδιαφέρον στην κοινότητα των νευροεπιστημόνων την τελευταία δεκαετία λόγω της εμπλοκής του σε διάφορα νευροεκφυλιστικά νοσήματα αλλήλα και στη φυσιολογική γήρανση. Στην παρούσα ανασκόπηση θα συζητηθούν οι νεότερες εξελίξεις όσον αφορά στη ρύθμιση του μηχανισμού της αυτοφαγίας σε απομυελινωτικές ασθένειες, εστιάζοντας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Λέξεις κλειδιά: αυτοφαγία, κυτταρική ομοιόσταση, μυελίνη, νευροεκφύλιση, πολλαπλή σκλήρυνση

AUTOPHAGY AND DEMYELINATING DISORDERS

Agrimakis Emmanouil¹, Kaplanis Stefanos¹, Savvaki Maria^{1,2}

¹ Neurology Dpt, University of Ioannina

² Neurology Dpt, Navy Athens' Hospital

Abstract

Autophagy comprises a conserved lysosome-dependent catabolic pathway, facilitating degradation of cytoplasmic proteins and toxic protein aggregates as well as damaged organelles. Autophagy is activated in order to maintain cellular homeostasis under stress conditions or lack of nutrients. In recent years, it became clear that the autophagic pathway is also important under normal conditions. The mechanism of autophagy has gained considerable interest in the neuroscience community over the last decade due to its involvement in various neurodegenerative diseases but also in normal aging. In this review, we will discuss recent findings on the role of autophagy and the importance of its regulation/dys-regulation in demyelinating diseases, focusing on Multiple Sclerosis.

Key words: autophagy, cellular homeostasis, myelin, neurodegeneration, multiple sclerosis



Εισαγωγή

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), είναι μια απομυελινωτική αυτοάνοση νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή του ελύτρου της μυελίνης που περιβάλλει τους άξονες και βλάβη των αξόνων που οδηγεί σε σταδιακή νευροεκφύλιση. Ο βαθμός της νευροεκφύλισης που παρουσιάζεται στους ασθενείς με ΠΣ, όπως και σε άλλες απομυελινωτικές ασθένειες του ΚΝΣ, έχει άμεση συσχέτιση με το βαθμό αναπηρίας του ατόμου¹. Η ΠΣ αποτελεί την κυριότερη μη τραυματική αιτία νευρικής βλάβης που προσβάλλει άτομα νεαρής και μέσης ηλικίας και τα κλινικά συμπτώματα ποικίλουν ανάλογα με το βαθμό της εκφύλισης οδηγώντας σε κινητική και γνωστική αναπηρία. Με βάση το χρονικό πρότυπο της συμπτωματολογίας, είναι δυνατός ο διαχωρισμός της ΠΣ σε προοδευτικές ή υποτροπιάζουσες μορφές^{2, 3}. Κάθε μορφή μπορεί να χαρακτηριστεί από δύο κοινά παθοφυσιολογικά φαινόμενα: την παρατεταμένη επιβίωση αυτό-αντιδρώντων βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων και την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Η νόσος παραμένει ανίατη και γίνονται προσπάθειες ώστε να διαλευκανθούν οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στην απομυελίνωση και νευροεκφύλιση. Απώτερος στόχος όλων των νευροεπιστημόνων που ασχολούνται με τις απομυελινωτικές ασθένειες είναι να ενισχυθεί η προστασία των νευραξόνων και να προωθηθεί η επαναμυελίνωση. Τα τελευταία χρόνια έχουν προκύψει σημαντικές δημοσιεύσεις που αναδεικνύουν ένα σημαντικό ρόλο της αυτοφαγίας στην εκδήλωση της ασθένειας και αυτές οι εξελίξεις συνοψίζονται παρακάτω.

Αυτοφαγία

Η αυτοφαγία αποτελεί ένα εξελικτικά συντηρημένο καταβολικό μονοπάτι, το οποίο καταλήγει στο λυσόσωμα και ευθύνεται για την συλλογή, απομάκρυνση και ανακύκλωση κυταροπλασματικού υλικού συμπεριλαμβανομένων κατεστραμμένων οργανιδίων και τοξικών πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων⁴. Στόχος της αυτοφαγίας είναι η παραγωγή ενέργειας και η διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Ο δεύτερος βασικός κυτταρικός μηχανισμός αποικοδόμησης είναι αυτός που εμπλέκει το πρωτεάσωμα. Ενώ το πρωτεάσωμα στοχεύει στην ταχεία διάσπαση πρωτεϊνών με συγκεκριμένες τροποποιήσεις και μικρό χρόνο ημιζωής, η αυτοφαγία αποτελεί ένα πιο γενικευμένο σύστημα υπεύθυνο για την αποικοδόμηση των πιο μακρόβιων πρωτεϊνικών συστατικών, μεμβρανικών λιπιδίων και οργανιδίων⁵⁻⁷.

Αρχικά, η αυτοφαγία θεωρήθηκε σαν μια έσχατη απόκριση των κυττάρων σε συνθήκες έντονου στρες. Πρόσφατα όμως, ένα πλήθος στοιχείων έχουν αναδείξει την αυτοφαγία ως μια ζωτικής σημασίας καταβολική οδό, με ενεργό ομοιοστατικό ρόλο σε πολλούς ιστούς και οργανισμούς. Πλέον είναι αποδεκτό, ότι η

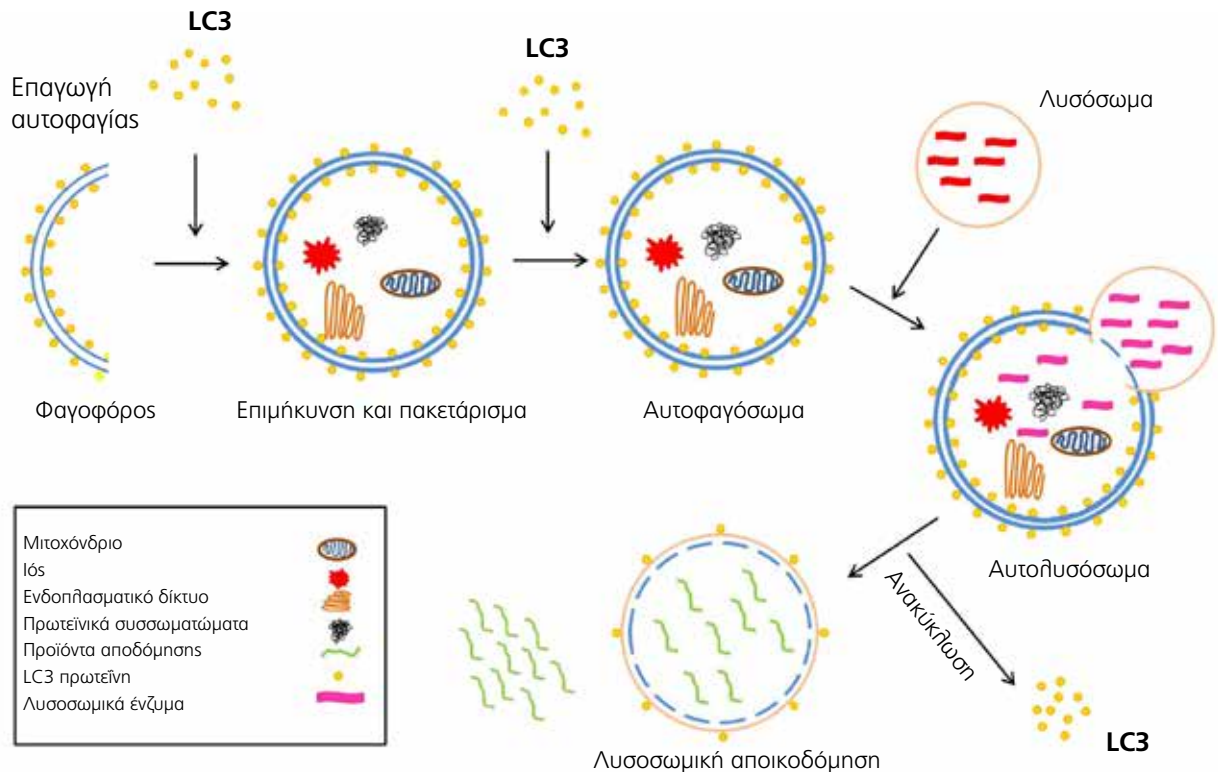
αυτοφαγία είναι μια κυτταρική διεργασία που διεξάγεται υπό φυσιολογικές συνθήκες σε χαμηλά επίπεδα. Παρά το γεγονός αυτό, έχουν περιγραφεί συχνά περιπτώσεις, όπου ο μηχανισμός αυτός επάγεται ως απόκριση σε κάποιο ενδοκυτταρικό ή εξωκυτταρικό στρεσογόνο παράγοντα. Υπό αυτές τις ακραίες συνθήκες, όπως είναι για παράδειγμα η έλλειψη θρεπτικών συστατικών, η αυτοφαγία δρα σαν προστατευτικός μηχανισμός βοηθώντας στην επιβίωση του κυττάρου μέσω του καταβολισμού περίσσιου ενδοκυτταρικού υλικού, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μια επιπλέον πηγή ενέργειας.

Η αυτοφαγία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τρεις επιμέρους ξεχωριστές διεργασίες, ανάλογα με το κυτταρικό φορτίο, την εξειδίκευση και τη μέθοδο που ακολουθείται για την παράδοση του φορτίου στο λυσόσωμα. Αυτές είναι η μακροαυτοφαγία (ΜΑ), η μικροαυτοφαγία και η αυτοφαγία μεσολαβούμενη από πρωτεΐνες-συνοδούς^{8, 9}. Η μικροαυτοφαγία έχει περιγραφεί κυρίως στο ζυμομύκητα και αναφέρεται σε μια διαδικασία που μοιάζει περισσότερο με αυτή της πινοκύττωσης, η οποία περιλαμβάνει την εγκόλιση της λυσοσωμικής ή ενδοσωμικής μεμβράνης οδηγώντας στην άμεση αποικοδόμηση κυταροπλασματικών υποστρωμάτων από τις λυσοσωμικές πρωτεάσες^{9, 10}. Η μεσολαβούμενη από πρωτεΐνες-συνοδούς αυτοφαγία, έχει μελετηθεί κυρίως σε θηλαστικά και ξεχωρίζει από τις άλλες κατηγορίες, διότι το φορτίο δεν εισέρχεται ποτέ μέσα σε κυστίδια. Αντ' αυτού, οι προς αποικοδόμηση πρωτεΐνες στοχεύονται μέσω ενός πεπτιδικού μοτίβου που έχουν, το οποίο αναγνωρίζεται από ειδικές *heatshock* πρωτεΐνες-συνοδούς του κυταροπλάσματος, και μεταφέρονται στο λυσόσωμα^{9, 11}.

Μακροαυτοφαγία

Η ΜΑ είναι το πιο συχνά μελετημένο και καλά χαρακτηρισμένο από τα τρία μονοπάτια, στο οποίο και θα εστιάσουμε (από δω και στο εξής θα αναφέρεται σαν αυτοφαγία), διότι αποτελεί και το επίκεντρο της παρούσας ανασκόπησης. Διαθέτει την ιδιαιτερότητα ότι μπορεί να συμπεριλάβει κάθε είδος υποστρώματος, παρέχοντας με αυτό τον τρόπο τεράστια δυνατότητα αποικοδόμησης φορτίου, το οποίο ποικίλει από απλές πρωτεΐνες μέχρι ολόκληρα οργανίδια⁴. Για να μπορέσει να ξεκινήσει αυτή η διαδικασία, είναι απαραίτητο να σχηματιστεί αρχικά μία παροδική μεμβρανική δομή που αποκαλείται φαγοφόρος. Έπειτα, η δομή αυτή θα επεκταθεί διαμορφώνοντας ένα χαρακτηριστικό κυστίδιο με διπλή μεμβράνη, γνωστό ως αυτοφαγόσωμα, μέσα στο οποίο εγκλείονται, απομακρύνονται και ανακυκλώνονται τα διάφορα κυταροπλασματικά συστατικά. Στη συνέχεια, το αυτοφαγόσωμα θα συντηχθεί με το λυσόσωμα για να σχηματίσει το λεγόμενο αυτολυσόσωμα, το περιεχόμενο του οποίου πρόκειται να διασπαστεί σύντομα από τα διάφορα λυσοσωμικά ένζυμα⁸. Ο σχηματισμός και η ωρίμανση





Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της ΜΑ. Το σήμα έναρξης της αυτοφαγίας οδηγεί στο σχηματισμό του φαγοφόρου. Ακολουθεί μία σειρά τροποποιήσεων ώστε η πρωτεΐνη LC3 (μέλος της οικογένειας πρωτεϊνών ATG8) να προσδεθεί στο φαγοφόρο και να πυροδοτήσει την επιμήκυνσή του. Καθώς ο φαγοφόρος επεκτείνεται περικλείει συστατικά του κυτταροπλάσματος, συμπεριλαμβανομένων οργανιδίων, τμημάτων του ενδοπλασματικού δικτύου, πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων αλλά ακόμα και βακτηρίων ή ιών. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας επιμήκυνσης τα δύο άκρα του φαγοφόρου συντήκονται, σχηματίζοντας ένα κυστίδιο με διπλή μεμβράνη, το αυτοφαγόσωμα. Τέλος το αυτοφαγόσωμα συντήκεται με το λυσώσωμα για τη δημιουργία του αυτολιγώσωματος. Εκεί οι υδρολάσες του λυσοσώματος αποικοδομούν το φορτίο του αυτοφαγοσώματος μαζί με την εσωτερική του μεμβράνη

του αυτοφαγοσώματος διεξάγεται μέσω μίας ιεραρχικής συναρμολόγησης την οποία ενορχηστρώνει μια σειρά από διαφορετικές πρωτεΐνες της οικογένειας ATG (autophagy-related-gene) και οι οποίες έχουν καθοριστική συμμετοχή στην έναρξη, επέκταση και σύντηξη της μεμβράνης του αυτοφαγοσώματος^{12, 13} (Εικόνα 1).

Ο ρόλος της αυτοφαγίας στη νευροεκφύλιση

Όπως έχει γίνει αντιληπτό, το μονοπάτι της αυτοφαγίας είναι αρκετά πολύπλοκο, καθώς μπορεί να ρυθμίζεται από πλήθος συμπληρωματικών μονοπατιών, σε πολλαπλά επίπεδα και με τρόπο που μπορεί να διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο. Μέσω του ρόλου της στην παραγωγή ενέργειας και τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης, η αυτοφαγία αποκτά καθοριστικό ρόλο κατά την ανάπτυξη πολλών ιστών, μεταξύ των οποίων και του εγκεφάλου. Δυσλειτουργία

του μηχανισμού της αυτοφαγίας έχει συσχετισθεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων τύπων καρκίνου, καρδιομυοπαθειών, φλεγμονωδών ασθενειών καθώς και νευροεκφυλιστικών και απομυελινωτικών παθήσεων^{8, 18-20}. Η σημασία αυτού του ρυθμιστικού μηχανισμού στο νευρικό σύστημα γίνεται προφανής, αν κανείς λάβει υπόψιν του ότι η πλειοψηφία των κυττάρων του νευρικού ιστού δεν ανανεώνονται, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τοξικών πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις της α-συνουκλίνης στο Parkinson και της πρωτεΐνης του στο Alzheimer^{4, 21}. Σε πλήρη συμφωνία με τα παραπάνω στοιχεία, έρχεται το γεγονός πως σε περιπτώσεις απαλοιφής γονιδίων που είναι απαραίτητα για την αυτοφαγία, παρατηρείται μείωση του προσδόκιμου ζωής και πρόωμη εκδήλωση νευροεκφύλισης λόγω συσσώρευσης τοξικών πρωτεϊνών, τόσο σε νευρικά όσο και γλοιακά κύτταρα²²⁻²⁴.





Επιλεκτική αυτοφαγία: Μυελινοφαγία

Η αυτοφαγία αρχικά θεωρούνταν ένας μη-επιλεκτικός μηχανισμός μαζικής αποικοδόμησης ενδοκυτταρικών υποστρωμάτων σε συνθήκες στρες. Όμως πλέον γίνεται όλο και πιο αποδεκτό, ότι μπορεί να δρα και επιλεκτικά, στοχεύοντας μεμονωμένους τύπους οργανιδίων και πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων. Για αυτό το λόγο το τελευταίο διάστημα έχουν περιγραφεί λειτουργικά και μοριακά χαρακτηριστικές περιπτώσεις MA σε αρκετούς ιστούς, ανάλογα με το φορτίο. Βάσει αυτών, έχει αρχίσει να διαμορφώνεται ένας αδρός λειτουργικός διαχωρισμός μεταξύ μη-επιλεκτικής αυτοφαγίας, η οποία επάγεται ως απόκριση σε αυξημένο κυτταρικό στρες προκειμένου να επιβιώσει το κύτταρο, και επιλεκτικής αυτοφαγίας η οποία φαίνεται να διαθέτει ένα πιο γενικό ομοιοστατικό ρόλο⁸.

Πρόσφατα μάλιστα, εισήχθη στην υπάρχουσα βιβλιογραφία ένας νέος τύπος επιλεκτικής αυτοφαγίας, γνωστός ως μυελινοφαγία. Όπως εύκολα διαπιστώνεται από την ονομασία, η διαδικασία αυτή έχει να κάνει με την αποικοδόμηση της μυελίνης και περιεγράφηκε αρχικά στον ποντικό σε ένα άρθρο των Gomez-Sanchez και συν.¹⁴ Σε αυτό το άρθρο, οι ερευνητές μπόρεσαν να δείξουν ότι επάγεται ο μηχανισμός της μυελινοφαγίας στα κύτταρα που φυσιολογικά παράγουν τη μυελίνη και αυτό το βήμα είναι απαραίτητο για την απομάκρυνση και αποικοδόμηση των θραυσμάτων της μυελίνης που απελευθερώνονται έπειτα από τραύμα στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Στο ΚΝΣ, οι πρώτες πραγματικές ενδείξεις άμεσης συσχέτισης της αυτοφαγίας με τη μυελίνωση, προήλθαν από πειράματα που έγιναν σε αρουραίους που είχαν μια μετάλλαξη σε γονίδιο της μυελίνης, η οποία οδηγούσε στην εμφάνιση συμπτωμάτων απομυελίνωσης¹⁵. Σε αυτά τα ζώα, ταυτοποιήθηκε η συσσώρευση αυτοφαγοσωμάτων στα ολιγοδενδροκύτταρα που αποτελούν τα γλοιακά κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της μυελίνης στο ΚΝΣ. Δύο πρόσφατες μελέτες ενισχύουν περαιτέρω το σημαντικό ρόλο της αυτοφαγίας στα ολιγοδενδροκύτταρα αν και ο μοριακός μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές έδειξαν πως η ενεργοποίηση της αυτοφαγίας, ειδικά στα ολιγοδενδροκύτταρα, είναι κρίσιμη για την αποκατάσταση έπειτα από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού σε πειραματικό μοντέλο ποντικού¹⁶. Επιπλέον, απαλοιφή του μηχανισμού της αυτοφαγίας σε μεταλλάγμενους ποντικούς οδήγησε σε σοβαρές διαταραχές στην επιβίωση των ολιγοδενδροκυττάρων και τη μυελίνωση των αξόνων¹⁷.

Ο ρόλος της αυτοφαγίας στην απομυελίνωση

Διαταραχές στην ανάπτυξη της μυελίνης σε εμβρυικό και μεταγεννητικό στάδιο, μπορούν να προκαλέσουν ένα πλήθος από διαφορετικές παθήσεις, οι

οποίες εκδηλώνονται από πρώιμη ηλικία σαν σταδιακή απώλεια κίνησης ή νοτική υστέρηση. Στο ενήλικο άτομο, απώλεια ή καταστροφή του μυελινώδους ελύτρου, μπορεί να προέλθει ως συνέπεια της γήρανσης, από γενετικές αλλοιώσεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες της μυελίνης ή από φλεγμονώδη απόκριση έναντι των κυττάρων που παράγουν μυελίνη²⁵. Παρά τις σημαντικές προσπάθειες που γίνονται, η μοριακή βάση της απομυελίνωσης δεν έχει έως σήμερα διευκρινιστεί, ενώ οι απομυελινωτικές ασθένειες πλήττουν ένα μεγάλο τμήμα του παγκόσμιου πληθυσμού. Η πιο γνωστή ανίατη μέχρι στιγμής απομυελινωτική πάθηση είναι η ΠΣ, η οποία λόγω του υψηλού επιπολασμού της και της εκδήλωσής της σε νεαρούς ενήλικες, ηλικιών 15-55, φέρει σημαντικό κοινωνικοοικονομικό αντίκτυπο. Για αυτό το λόγο μια θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης πάθησης κρίνεται άμεση και αναγκαία.

Τα τελευταία χρόνια, έχει αναδειχθεί ο ρόλος της αυτοφαγίας σε διάφορες απομυελινωτικές διαταραχές. Πιο συγκεκριμένα, μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στον αυτοφαγικό μηχανισμό έχουν εντοπισθεί σε ασθενείς με ΠΣ, ενώ σε περιπτώσεις γενετικής απομυελίνωσης (επίσης γνωστή ως δυσμυελίνωση), δυσλειτουργία αυτού του μηχανισμού έχει συσχετισθεί με την αδυναμία απομάκρυνσης μεταλλάγμενων, μη λειτουργικών πρωτεϊνών της μυελίνης²⁵⁻²⁷. Συγκεκριμένα, για ένα τύπο της περιφερικής απομυελινωτικής ασθένειας Charcot-Marie-Tooth, έχει βρεθεί ότι η αυτοφαγία συμβάλλει στη ρύθμιση των επιπέδων της πρωτεΐνης PMP22, ο διπλασιασμός του γονιδίου της οποίας ευθύνεται για την απομυελίνωση²⁸. Στην περίπτωση της ΠΣ, διαταραχές στο μηχανισμό της αυτοφαγίας έχουν περιγραφεί και φαίνεται να επηρεάζουν διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς, οι οποίοι περιγράφονται αναλυτικά στην επόμενη ενότητα.

Ο ρόλος της αυτοφαγίας στην πολλαπλή σκλήρυνση

T-Λεμφοκύτταρα

Σε γενικές γραμμές, η ΠΣ χαρακτηρίζεται ως μια αυτοάνοση νόσος στην οποία CD4+ βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα παράγουν αυτό-αντισώματα που αναγνωρίζουν συστατικά του ελύτρου της μυελίνης που περιβάλλει τους άξονες του ΚΝΣ. Η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων ακολουθείται από την έκκριση διαφόρων προ-φλεγμονωδών παραγόντων, η οποία οδηγεί στην εκδήλωση ανοσολογικής απόκρισης και την επιστράτευση ενδογενών ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων αλλά και εξωγενών μακροφάγων, τα οποία ευθύνονται για την απομυελίνωση και την επακόλουθη νευροεκφύλιση που καταλήγει στην δημιουργία μόνιμων νευρολογικών ελλειμμάτων²⁹. Αν και τα αίτια της ασθένειας δεν είναι πλήρως



γνωστά, τα τελευταία χρόνια γίνεται αναφορά σε ένα πλήθος γενετικών αλλήλ και περιβαλλοντικών παραγόντων που φαίνεται να συμμετέχουν στην εκδήλωση της^{30, 31}. Επιπλέον, εκτός από τον βασικό ρόλο των T-λεμφοκυττάρων, τα τελευταία χρόνια έχει επίσης αναγνωριστεί η συμβολή των B-λεμφοκυττάρων, των αντισωμάτων και την έμφυτη ανοσία στην κυτταρική βλάβη που εμφανίζεται κατά την ΠΣ. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη αυτό-αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών του άξονα περιπλέκει ακόμα περισσότερο την κατάσταση³².

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η αυτοφαγία είναι ένας θεμελιώδης μοριακός μηχανισμός ο οποίος παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Είναι γνωστό, ότι κατά την έμφυτη ανοσία, η αυξημένη αυτοφαγία μπορεί να συμβάλει στη ρύθμιση προ-φλεγμονωδών αποκρίσεων μέσω της επαγωγής σηματοδότησης που διαμεσολαβείται από τον παράγοντα NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)³³. Στο ίδιο πλαίσιο, ενεργοποίηση της αυτοφαγίας μπορεί να μεταβάλλει την ισορροπία μεταξύ προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, δημιουργώντας ένα προ-φλεγμονώδες περιβάλλον^{34, 35}. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, η αυτοφαγία μπορεί να συμμετέχει έμμεσα και σε μηχανισμούς προσαρμοστικής ανοσίας, ρυθμίζοντας ομοιοστατικά την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων^{36, 37}. Η διαδικασία αυτή εμπλέκει τη μεταφορά αυτοφαγικού φορτίου στα όψιμα ενδοσώματα και λυσοσώματα των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, όπου αναγνωρίζονται σαν υπόστρωμα από το σύμπλοκο μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC, major histocompatibility complex). Ωστόσο, κατά την ΠΣ, η χρόνια ενεργοποίηση αυτού του μηχανισμού, μέσω ενίσχυσης της αυτοφαγίας, συνεισφέρει στην ενεργοποίηση και εξάπλωση των αυτό-αντιδρώντων βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων, τα οποία επιτίθενται στο έλυτρο της μυελίνης^{38, 39}. Κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της αυτοφαγίας διαθέτει η πρωτεΐνη ATG5, η οποία μεταξύ άλλων, είναι απαραίτητη για το σχηματισμό του αυτοφαγοσώματος. Έχει βρεθεί πως τα επίπεδα έκφρασης του mRNA αλληλά και της πρωτεΐνης ATG5 βρίσκονται αυξημένα στα CD4+ και CD4- T-λεμφοκύτταρα, αλληλά και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με ΠΣ^{33, 35, 40}. Πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια ελλειμματικά για την ATG5 υποστηρίζουν τον προαναφερθέντα ρόλο της αυτοφαγίας στην αντιγονο-παρουσίαση και ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα, οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι τα ελλειμματικά ζώα εμφανίζουν μειωμένη συσσώρευση βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων, καθιστώντας τα ανθεκτικά στην εμφάνιση πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)^{41, 42}. Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη μελέτη επισημαίνει πως σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών με ΠΣ, εντοπίζεται αυξημένη έκφραση της ATG5 σε T-λεμφοκύτταρα χωρίς αντίστοιχη αύξηση της αυτοφαγίας⁴³.

Άλλα κύτταρα

Εκτός από τα T-λεμφοκύτταρα, υπάρχουν αναφορές για το ρόλο της αυτοφαγίας σε ένα πλήθος κυτταρικών τύπων αποτελούμενων τόσο από γλίοιακά κύτταρα, όπως τα κύτταρα της μικρογλίας, όσο και από ανοσοποιητικά κύτταρα, όπως τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς, με επιπτώσεις που εξαρτώνται ανάλογα το είδος του κυττάρου αλληλά και τις αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται μεταξύ τους³³.

Το τελευταίο διάστημα έχει έρθει στο φως ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζουν τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία θεωρούνται τα βασικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του ΚΝΣ. Εν συντομία, έχει βρεθεί ότι μέσω διαφόρων αυτοφαγικών πρωτεϊνών όπως η ATG5, μπορούν να συνδράμουν στη ρύθμιση αποικοδόμησης εξωκυτταρικού υλικού, μέσω μιας διεργασίας γνωστής ως μη κανονική ATG5/LC3-σχετιζόμενη φαγοκυττάρωση (non-canonical ATG5-associated phagocytosis – AAP)^{44, 45, 46, 47, 48}. Αναλυτικότερα, σε αυτή τη διαδικασία, θραύσματα τραυματισμένων ολιγοδενδροκυττάρων φαγοκυτταρώνονται από τα δενδριτικά κύτταρα και μετά από ενζυμική πέψη, εισέρχονται στο αυτοφαγικό μονοπάτι με τη βοήθεια της ATG5. Τα αυτοφαγοσώματα που δημιουργούνται συντήκονται στη συνέχεια με μεμβρανικά κυστίδια τα οποία περιέχουν το σύμπλοκο μείζονος ιστοσυμβατότητας τάξης II (MHCII). Στο σημείο αυτό, συστατικά της μυελίνης προσδένονται στα MHCII, τα οποία εκτίθενται ακολούθως στην επιφάνεια του κυττάρου προωθώντας την αλληλεπιδράση με ειδικούς υποδοχείς των αυτό-αντιδρώντων T-λεμφοκυττάρων, τα οποία εκκρίνουν κυτοκίνες που ενισχύουν τη φλεγμονή. Για το λόγο αυτό, η στοχευμένη γενετική ή φαρμακολογική απαίση της ATG5, φάνηκε να καταργεί την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων, καθυστερώντας ή αποτρέποντας τελείως την εμφάνιση συμπτωμάτων της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας⁴¹. Τα παραπάνω ευρήματα ταυτοποιούν την αυτοφαγία ως έναν βασικό ρυθμιστή που προάγει την διαμεσολαβούμενη από αυτό-αντιδρώντα T-λεμφοκύτταρα φλεγμονή του ΚΝΣ.

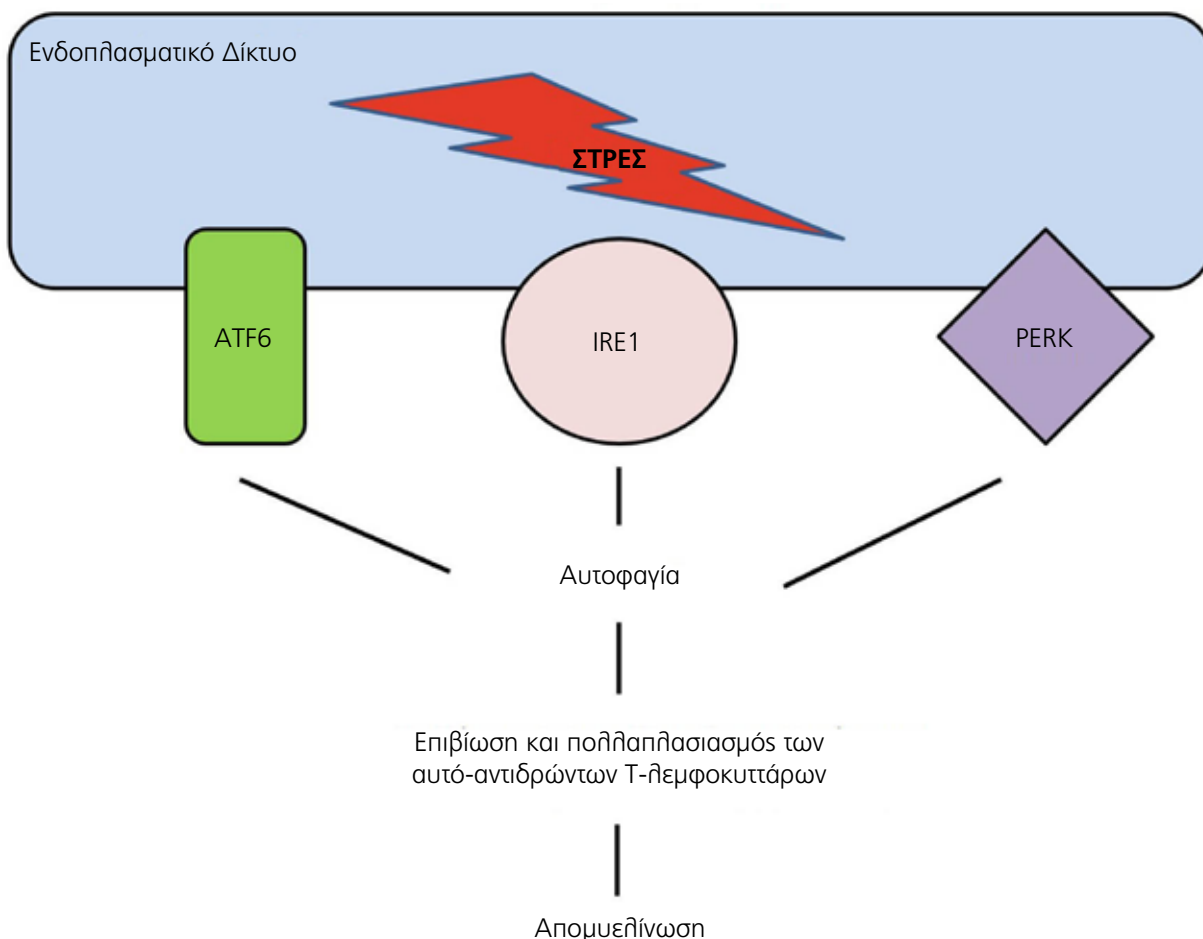
Αυτοφαγία και στρες του ενδοπλασματικού δικτύου στην ΠΣ

Το τελευταίο διάστημα, ένα πλήθος μελετών έχουν συνδέσει το στρες ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ) με την απορρύθμιση της κυτταρικής ομοιόστασης, βασικό χαρακτηριστικό της ΠΣ. Η κυτταρική αυτή απόκριση χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση ελαττωματικών πρωτεϊνών που παρεμποδίζουν την φυσιολογική λειτουργία του ΕΔ με αποτέλεσμα βλάβες στην αναδίπλωση πρωτεϊνών, κάτι που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε κυτταρικό θάνατο⁴⁹. Πρωτεΐνες που σχετίζονται με στρες ΕΔ έχουν ταυτοποιηθεί σε ένα πλήθος κυττάρων, όπως τα ολιγοδενδροκύτταρα,





Πολύπληρη Σκλήρυνση



Εικόνα 2. Σύνοψη της προτεινόμενης σχέσης αυτοφαγίας και ΕΔ στα πλαίσια της παθογένειας της ΠΣ. Η επαγωγή στρες στο ΕΔ αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της νόσου και έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών ATF6, PERK και IRE1. Ακολουθεί αύξηση της ροής της αυτοφαγίας, είτε έμμεσα, είτε άμεσα. Η εκτεταμένη ενεργοποίηση της αυτοφαγίας αυξάνει στην επιβίωση και τον πολύπληθισμό των αυτό-αντιδρώντων Τ-λεμφοκυττάρων, η αυξημένη προσέλιψη των οποίων ενισχύει την απομυελίνωση

τα μικρογλοιακά, τα αστροκύτταρα και τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα⁵⁰. Η αντιμετώπιση του στρες ΕΔ εξαρτάται από την κυτταρική απόκριση UPR (unfolded protein response), η οποία αποτρέπει τη συσσώρευση επιβλαβών πρωτεϊνικών φορτίων, με στόχο την αποκατάσταση της ομοιόστασης⁵¹. Σε μοριακό επίπεδο, η UPR χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση τριών σηματοδοτικών μονοπατιών που ελέγχονται αντίστοιχα από διαμεμβρανικές πρωτεΐνες του ΕΔ, τις PERK (pancreatic endoplasmic reticulum kinase), IRE1 (inositol-requiring enzyme 1) και ATF6 (activating transcription factor 6), οι οποίες ευθύνονται για τον τερματισμό της μετάφρασης πρωτεϊνών και την επαγωγή μηχανισμών επαναδίπλωσης^{52, 53, 54, 55}. Έχει βρεθεί ότι τα διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια της UPR, δρούν συνεργατικά με αυτοφαγικές διεργασίες που συμβαίνουν στο ΕΔ, όπως την αποικοδόμηση σχετιζόμενη με το ΕΔ (ERAD, ER-associated degradation)

και τη στοχευμένη αυτοφαγία του ΕΔ, για να επαναφέρουν την ομοιόσταση⁵⁶. Αυτή λοιπόν η αυξημένη ενεργοποίηση της αυτοφαγίας κατά το στρες του ΕΔ, ενισχύει ακόμα περισσότερο τον προαναφερθέντα ρόλο της στην επαγωγή προ-φλεγμονωδών μηχανισμών κατά την ΠΣ και το μοντέλο αυτό περιγράφεται στην Εικόνα 2^{57, 58}.

Συμπέρασμα

Από τα παραπάνω γίνεται σαφής η πολύπλευρη συνεισφορά του μηχανισμού της αυτοφαγίας στην παθολογία των απομυελινωτικών ασθενειών και ειδικότερα της ΠΣ. Φαίνεται πως η φυσιολογική λειτουργία αυτού του μηχανισμού, συμμετέχει στην εξισορρόπηση της ανοσοολογικής απόκρισης, έχοντας προστατευτικό ρόλο. Σε παθολογικές καταστάσεις, φαίνεται πως η αυτοφαγία έχει διττό ρόλο ανάλογα με τον



κνταρικό τύπο στον οποίο ενεργοποιείται. Έτσι από τη μία, αυξημένη αυτοφαγία συμβάλει στη ενίσχυση ενός προ-φλεγμονώδους περιβάλλοντος και από την άλλη, η ενεργοποίησή της είναι απαραίτητη για την προαγωγή της αναγέννησης των νευραξόνων μετά από τραύμα του ΚΝΣ, όπως φάνηκε σε μοντέλα τρωκτικών. Πολλές πτυχές του μηχανισμού δράσης της αυτοφαγίας στην πορεία των απομυελινωτικών ασθενειών του ΚΝΣ παραμένουν ανεξερεύνητες και τα τελευταία χρόνια διενεργούνται συντονισμένες προσπάθειες για να διαλευκανθούν.

Βιβλιογραφία

1. Filley, C. M. and Fields, R. D. White matter and cognition: Making the connection. *Journal of Neurophysiology* (2016) doi:10.1152/jn.00221.2016.
2. Lublin, F. D. and Reingold, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* (1996) doi:10.1212/WNL.46.4.907.
3. Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. and Weinshenker, B. G. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* (2000) doi:10.1056/NEJM200009283431307.
4. Ariosa, A. R. and Klionsky, D. J. Autophagy core machinery: overcoming spatial barriers in neurons. *Journal of Molecular Medicine* (2016) doi:10.1007/s00109-016-1461-9.
5. Ciechanover, A., Orian, A. and Schwartz, A. L. Ubiquitin-mediated proteolysis: Biological regulation via destruction. *BioEssays* (2000) doi:10.1002/(SICI)1521-1878(200005)22:5<442::AID-BIES6>3.0.CO;2-Q.
6. Müller, S., Dennemärker, J. and Reinheckel, T. Specific functions of lysosomal proteases in endocytic and autophagic pathways. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics* (2012) doi:10.1016/j.bbapap.2011.07.003.
7. Weissman, A. M., Shabek, N. and Ciechanover, A. The predator becomes the prey: Regulating the ubiquitin system by ubiquitylation and degradation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2011) doi:10.1038/nrm3173.
8. Mizushima, N. and Komatsu, M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* (2011) doi:10.1016/j.cell.2011.10.026.
9. Yamamoto, A. and Yue, Z. Autophagy and Its Normal and Pathogenic States in the Brain. *Annu. Rev. Neurosci.* (2014) doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014149.
10. Li, W. W., Li, J. and Bao, J. K. Microautophagy: Lesser-known self-eating. *Cellular and Molecular Life Sciences* (2012) doi:10.1007/s00018-011-0865-5.
11. Cuervo, A. M. and Wong, E. Chaperone-mediated autophagy: Roles in disease and aging. *Cell Research* (2014) doi:10.1038/cr.2013.153.
12. Lee, J.-A. Neuronal Autophagy: A Housekeeper or a Fighter in Neuronal Cell Survival? *Exp. Neurobiol.* (2012) doi:10.5607/en.2012.21.1.1.
13. Johnson, C. W., Melia, T. J. and Yamamoto, A. Modulating macroautophagy: A neuronal perspective. *Future Medicinal Chemistry* (2012) doi:10.4155/fmc.12.112.
14. Gomez-Sanchez, J. A. *et al.* Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves. *J. Cell Biol.* (2015) doi:10.1083/jcb.201503019.
15. Smith, C. M., Mayer, J. A. and Duncan, I. D. Autophagy promotes oligodendrocyte survival and function following dysmyelination in a long-lived myelin mutant. *J. Neurosci.* (2013) doi:10.1523/JNEUROSCI.0233-13.2013.
16. Ohri, S. S. *et al.* Blocking autophagy in oligodendrocytes limits functional recovery after spinal cord injury. *J. Neurosci.* (2018) doi:10.1523/JNEUROSCI.0679-17.2018.
17. Bankston, A. N. *et al.* Autophagy is essential for oligodendrocyte differentiation, survival, and proper myelination. *Glia* (2019) doi:10.1002/glia.23646.
18. Menzies, F. M. *et al.* Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron* (2017) doi:10.1016/j.neuron.2017.01.022.
19. Kiriya, Y. and Nohi, H. The function of autophagy in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences* (2015) doi:10.3390/ijms161125990.
20. Liu, X. *et al.* Chaperone-mediated autophagy and neurodegeneration: connections, mechanisms, and therapeutic implications. *Neuroscience Bulletin* (2015) doi:10.1007/s12264-015-1542-8.
21. Yoshii, S. R. and Mizushima, N. Monitoring and measuring autophagy. *International Journal of Molecular Sciences* (2017) doi:10.3390/ijms18091865.
22. Hara, T. *et al.* Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* (2006) doi:10.1038/nature04724.
23. Komatsu, M. *et al.* Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* (2006) doi:10.1038/nature04723.
24. Komatsu, M. *et al.* Homeostatic Levels of p62 Control Cytoplasmic Inclusion Body Formation in Autophagy-Deficient Mice. *Cell* (2007) doi:10.1016/j.cell.2007.10.035.
25. Nave, K. A. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature* (2010) doi:10.1038/nature09614.
26. McGoldrick, P., Joyce, P. I., Fisher, E. M. C. and Greensmith, L. Rodent models of amyotrophic





- lateral sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (2013) doi:10.1016/j.bbdis.2013.03.012.
27. Liu, H. *et al.* Aging of cerebral white matter. *Ageing Research Reviews* (2017) doi:10.1016/j.arr.2016.11.006.
 28. Rangaraju, S. *et al.* Rapamycin activates autophagy and improves myelination in explant cultures from neuropathic mice. *J. Neurosci.* (2010) doi:10.1523/JNEUROSCI.1356-10.2010.
 29. Sospedra, M. and Martin, R. IMMUNOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS. *Annu. Rev. Immunol.* 23, 683-747 (2005).
 30. Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M. and Polman, C. H. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur. Neurol.* 72, 132-141 (2014).
 31. Miljković, D. and Spasojević, I. Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants and Redox Signaling* vol. 19 2286-2334 (2013).
 32. Derfuss, T., Lington, C., Hohlfeld, R. and Meinl, E. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: Implications for axonal and grey matter injury. *Journal of Molecular Medicine* (2010) doi:10.1007/s00109-010-0632-3.
 33. Liang, P. and Le, W. Role of autophagy in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscience Bulletin* vol. 31 435-444 (2015).
 34. Levine, B. and Kroemer, G. SnapShot: Macroautophagy. *Cell* vol. 132 162.e1-162.e3 (2008).
 35. Plaza-Zabala, A., Sierra-Torre, V. and Sierra, A. Autophagy and microglia: Novel partners in neurodegeneration and aging. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 18 (2017).
 36. Schmid, D., Pypaert, M. and Münz, C. Antigen-Learning Compartments for Major Histocompatibility Complex Class II Molecules Continuously Receive Input from Autophagosomes. *Immunity* 26, 79-92 (2007).
 37. Lee, H. K. *et al.* In Vivo Requirement for Atg5 in Antigen Presentation by Dendritic Cells. *Immunity* 32, 227-239 (2010).
 38. Yang, Z., Goronzy, J. J. and Weyand, C. M. Autophagy in autoimmune disease. *Journal of Molecular Medicine* vol. 93 707-717 (2015).
 39. Bronietzki, A. W., Schuster, M. and Schmitz, I. Autophagy in T-cell development, activation and differentiation. *Immunology and Cell Biology* vol. 93 25-34 (2015).
 40. Alirezai, M. *et al.* Elevated ATG5 expression in autoimmune demyelination and multiple sclerosis. *Autophagy* 5, 152-158 (2009).
 41. Keller, C. W. *et al.* ATG-dependent phagocytosis in dendritic cells drives myelin-specific CD4+ T cell pathogenicity during CNS inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, E11228-E11237 (2017).
 42. Pua, H. H., Dzhagalov, I., Chuck, M., Mizushima, N. and He, Y. W. A critical role for the autophagy gene Atg5 in T cell survival and proliferation. *J. Exp. Med.* 204, 25-31 (2007).
 43. Paunovic, V. *et al.* Autophagy-independent increase of ATG5 expression in T cells of multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 319, 100-105 (2018).
 44. Sanjuan, M. A. *et al.* Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. *Nature* 450, 1253-1257 (2007).
 45. Martinez, J. *et al.* Microtubule-associated protein 1 light chain 3 alpha (LC3)-associated phagocytosis is required for the efficient clearance of dead cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 17396-17401 (2011).
 46. Florey, O., Kim, S. E., Sandoval, C. P., Haynes, C. M. and Overholtzer, M. Autophagy machinery mediates macroendocytic processing and entotic cell death by targeting single membranes. *Nat. Cell Biol.* 13, 1335-1343 (2011).
 47. Henault, J. *et al.* Noncanonical Autophagy Is Required for Type I Interferon Secretion in Response to DNA-Immune Complexes. *Immunity* 37, 986-997 (2012).
 48. Martinez, J. *et al.* Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells. *Nature* 533, 115-119 (2016).
 49. Gardner, B. M., Pincus, D., Gotthardt, K., Gallagher, C. M. and Walter, P. Endoplasmic reticulum stress sensing in the unfolded protein response. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 5, (2013).
 50. Mhaille, A. N. *et al.* Increased expression of endoplasmic reticulum stress-related signaling pathway molecules in multiple sclerosis lesions. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 67, 200-211 (2008).
 51. Stone, S. and Lin, W. The unfolded protein response in multiple sclerosis. *Frontiers in Neuroscience* vol. 9 (2015).
 52. Sano, R. and Reed, J. C. ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* vol. 1833 3460-3470 (2013).
 53. Xu, C., Bailly-Maitre, B. and Reed, J. C. Endoplasmic reticulum stress: Cell life and death decisions. *Journal of Clinical Investigation* vol. 115 2656-2664 (2005).
 54. Marciniak, S. J. *et al.* CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev.* 18, 3066-3077 (2004).
 55. Novoa, I., Zeng, H., Harding, H. P. and Ron, D. Feedback inhibition of the unfolded protein response by GADD34-mediated dephosphorylation of eIF2 α . *J. Cell Biol.* 153, 1011-1021 (2001).
 56. Smith, M. and Wilkinson, S. ER homeostasis and



- autophagy. *Essays in Biochemistry* vol. 61 625-635 (2017).
57. Brahmachari, S. and Pahan, K. Role of cytokine p40 family in multiple sclerosis. *Minerva Med.* 99, 105-18 (2008).
58. Kesidou, E., Lagoudaki, R., Touloumi, O., Poulatsidou, K. N. and Simeonidou, C. Autophagy and neurodegenerative disorders. *Neural Regen. Res.* 8, 2275-2283 (2013).



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΟΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα¹, Καραφουλίδου Ελένη¹, Πεχλιβάνης Αλέξανδρος², Γκίκα Ελένη³, Θεοδωρίδης Γεώργιος², Γρηγοριάδης Νικόλαος

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

³ Εργαστήριο Ιατροδικαστικής & Τοξικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση αποτελεί μια αυτοάνοση, πολυπαραγοντική νόσο με κύρια χαρακτηριστικά την εμμένουσα φλεγμονή και τη χρόνια νευροεκφύλιση. Παρά την εκτεταμένη μελέτη της, η έλλειψη αξιόπιστων βιοδεικτών για τη νόσο δυσκολεύει τη διαφορική διάγνωση και καθυστερεί την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση. Η νόσος χαρακτηρίζεται επίσης από μεγάλη ετερογένεια, έναν παράγοντα που λειτουργεί ανασταλτικά ως προς την αναγνώριση βιοδεικτών. Το εμπόδιο αυτό δύναται να αντιμετωπίσει η σύγχρονη μεταβολομική ανάλυση, η οποία αντιπροσωπεύει μια επαναστατική προσέγγιση στο χώρο της έρευνας για την Πολλαπλή Σκλήρυνση. Η μεταβολομική, αξιοποιώντας τεχνολογίες όπως ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός (Nuclear Magnetic Resonance – NMR) και η υγρή ή αέρια φασματομετρία μάζας (Liquid/Gas Mass spectrometry – LG/MS) για την παραγωγή και επεξεργασία μεγάλου όγκου δεδομένων και σε συνάρτηση με τις επιταγές της εξατομικευμένης ιατρικής, στοχεύει στην ολιστική διερεύνηση της παθογένειας της νόσου και προσπαθεί να αποτυπώσει την πολυπλοκότητα των μεταβολικών μονοπατιών που εμπλέκονται σε αυτήν. Σκοπός της προσέγγισης αυτής είναι αρχικά η δημιουργία ενός εξατομικευμένου μεταβολικού προφίλ για τη νόσο και κατ' επέκταση η ταυτοποίηση μεταβολιτών ως υποψήφιων βιοδεικτών για την ευρεία εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Η αξιοποίηση των βιοδεικτών σε βιολογικά υγρά αναμένεται να συμβάλει στη διαχείριση ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση όχι μόνο προγνωστικά, αλλά και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου με την αξιόπιστη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της νοσοτροποποιητικής αγωγής και την έγκαιρη αναγνώριση της προοδευτικότητας στην εξέλιξη της αναπηρίας.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλή Σκλήρυνση, μεταβολομική, μεταβολικό προφίλ, βιοδείκτες

THE ROLE OF METABOLOMICS IN BIOMARKER RESEARCH FOR MULTIPLE SCLEROSIS

Boziki Marina Kleopatra¹, Karafoulidou Eleni¹, Pechlivanis Alexandros², Gkika Helen³, Theodoridis Georgios², Grigoriadis Nikolaos¹

¹ Laboratory of Experimental Immunology and Neuroimmunology, Multiple Sclerosis Center, 2nd University Neurological Department, Aristotle University of Thessaloniki

² Laboratory of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Aristotle University of Thessaloniki

³ Laboratory of Forensic-Toxicology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Multiple Sclerosis is an autoimmune, multifactorial disease with persistent neuroinflammation and chronic neurodegeneration as main hallmarks. Despite extensive study, the lack of reliable and specific biomarkers for the disease may delay proper diagnosis and timely onset of prophylactic treatment. The disease is also characterized by significant clinical and radiological heterogeneity, a factor that further interferes with the



process of biomarker development in clinical practice. These challenges are being addressed by modern metabolomic analysis (metabolomics), a revolutionary approach in the field of multiple sclerosis research. As is the case of “omics” approaches, metabolomics is a high throughput, data-driven, and holistic methodology, suitable for application in biomarker research of a complex disease, such as Multiple Sclerosis. By utilizing cutting-edge technologies (Nuclear Magnetic Resonance – NMR and Liquid/Gas Mass spectrometry – LG/MS) in the generation and analysis of big data, and in the frame the principles of personalized medicine, metabolomics aims to contribute towards more patient-tailored healthcare in Multiple Sclerosis. Metabolomics are increasingly used in order to capture the complexity of metabolic networks, create a personalized metabolomic profile for each patient and, by means of translating the acquired information into clinical context, to identify metabolites that may be used as candidate biomarkers for the management of the disease. Metabolic biomarkers are therefore expected to contribute not only in prognostic evaluation of patients with Multiple Sclerosis, but also in the monitoring of treatment response and the timely evaluation of disability progression.

Key words: Multiple sclerosis, metabolomics, metabolic profile, biomarker

Εισαγωγή

Η Πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί μια πολυ-παραγοντική ασθένεια αυτοάνοσης αρχής με έντονη την παρουσία εμμένουσας φλεγμονής και χρόνιας νευροεκφύλισης [1]. Η νόσος παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, τόσο ως προς την κλινική και ακτινολογική εμφάνιση, όσο και ως προς την πρόγνωση ανά ασθενή [2]. Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΠΣ έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και αναθεωρούνται συχνά με σκοπό την αποτελεσματικότερη, από πλευράς ευαισθησίας και ειδικότητας, ενσωμάτωση απεικονιστικών κριτηρίων στη βάση ελέγχου του ΚΝΣ με μεθόδους μαγνητικού συντονισμού [3]. Από πλευράς φυσικής ιστορίας η ΠΣ χαρακτηρίζεται από περιόδους κλινικής και ακτινολογικής ενεργότητας (υποτροπές), μεσολαβούμενες από περιόδους ύφεσης. Μετά από ένα πρώτο στάδιο διαλείουσας – υποτροπιάζουσας νόσου (ΔΥΠΣ) το οποίο δύναται να διαρκέσει αρκετά έτη, η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζουν σταδιακή πρόοδο της αναπηρίας, υποδηλώνοντας έτσι την έναρξη της δευτεροπαθούς προοδευτικής μορφής της νόσου (ΔΠΠΣ). Ένα ποσοστό 10-15% των ασθενών παρουσιάζουν πρωτοπαθώς προοδευτική ΠΣ (ΠΠΜΣ) [4]. Με βάση την αναθεωρημένη προτεινόμενη κατάταξη των κλινικών μορφών της νόσου, ιδιαίτερη σημασία δίνεται στην κατηγοριοποίηση, είτε της διαλείουσας-υποτροπιάζουσας μορφής και του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου (ΚΜΣ), είτε των προοδευτικών μορφών, ως προς την παρουσία ή την απουσία κλινικής και/ή απεικονιστικής ενεργότητας [4]. Με βάση την κλασική παθοφυσιολογική θεώρηση για τη νόσο, κατά τα στάδια της ενεργότητας προεξάρχει το φλεγμονώδες συστατικό, ενώ η προοδευτικότητα σηματοδοτεί την έναρξη της νευροεκφύλισης στο ΚΝΣ, με ιδιαίτερη βαρύτητα για την πρόγνωση, εφόσον

συνδέεται με μη αναστρέψιμη συσσώρευση αναπηρίας και πτωχή ή μηδενική ανταπόκριση στη νοσοτροποποιητική αγωγή. Εντούτοις, νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν την πρώιμη παρουσία νευροεκφύλισης στο ΚΝΣ ασθενών με ΔΥΠΣ, ενώ αλληλαγές σε νευρικά κύτταρα και σε μη-νευρικά κυτταρικά συστατικά του ΚΝΣ (μικρογλοία, αστροκύτταρα) που συμβάλλουν σε νευροεκφύλιση δύναται να παρατηρηθούν και στη φαινομενικά-φυσιολογική λευκή ουσία (Normal-Appearing White Matter, NAWM) [5]. Το ΚΜΣ [6] αντιπροσωπεύει το πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο που συνοδεύεται από αντικειμενική νευρολογική σημειολογία και έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα μετατροπής σε ΠΣ [7]. Το ΚΜΣ ορίστηκε αρχικά ως ένα επεισόδιο απομυελίνωσης που δεν πληροί το κριτήριο της διασποράς σε χρόνο, το οποίο αποτελεί προϋπόθεση για τη διάγνωση της ΠΣ [8]. Ωστόσο, ένα ποσοστό ασθενών παλαιότερα οριζόμενο ως ΚΜΣ, πληροί τα νεότερα διαγνωστικά κριτήρια της ΠΣ, με βάση τα ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία ή την παρουσία ολιγοκλωνικής διάσπασης ανοσοσφαιρίνης στο Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ΕΝΥ) [9]. Η σύσταση για έγκαιρη προφυλακτική θεραπεία στο ΚΜΣ περιλαμβάνεται πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της νόσου και θεωρείται ότι δύναται να καθυστερήσει σημαντική τη μετάβαση σε ΠΣ [10].

Η σημασία των βιοδεικτών στη διαχείριση της ΠΣ

Οι πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες υποδεικνύουν ότι η διάγνωση της ΔΥΠΣ επιβάρυνε την άμεση έναρξη ειδικής προφυλακτικής νοσοτροποποιητικής αγωγής με σκοπό τον έγκαιρο και αποτελεσματικό έλεγχο της ενεργότητας της νόσου, τόσο από πλευράς κλινικής (υποτροπές) όσο και ακτινολογικής





ενεργότητας [10]. Στη βάση του προφίλ ασφάλειας οι νοσοτροποποιητικοί παράγοντες για την ΠΣ κατηγοριοποιούνται ως θεραπείες πρώτης, δεύτερης ή τρίτης γραμμής [11]. Με βάση το αναγνωρισμένο σήμερα χρονικό «παράθυρο» της πρώτης πενταετίας από τη διάγνωση, το οποίο είναι καθοριστικό για τον έλεγχο της ενεργότητας και της μακροχρόνιας πρόγνωσης της νόσου, η αναγνώριση εξειδικευμένων βιοδεικτών που να υποδεικνύουν έγκαιρα τη μετάπτωση του ΚΜΣ σε ΠΣ, καθώς και την πτωχή ανταπόκριση σε νοσοτροποποιητική θεραπεία πρώτης γραμμής και την ανάγκη κλιμάκωσης προς παράγοντες δεύτερης ή τρίτης γραμμής, αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Τα κριτήρια “No Evidence of Disease Activity (NEDA)” και NEDA-4, με την προσθήκη μετρήσεων εγκεφαλικού όγκου, χρησιμοποιούνται σήμερα προκειμένου να καθορίσουν τη βέλτιστη ανταπόκριση στη θεραπεία [12, 13]. Επιπλέον, τα κριτήρια πτωχής ανταπόκρισης σε θεραπείες πρώτης γραμμής λαμβάνουν υπόψη συνδυασμό κλινικής και απεικονιστικής ενεργότητας προκειμένου να υποδειχθεί η ανάγκη μετάβασης σε πιο αποτελεσματικό παράγοντα [14].

Η έρευνα των βιοδεικτών για τα χρόνια νοσήματα και ειδικότερα για την ΠΣ είναι ζωτικής σημασίας [15, 16] στο βαθμό που δύνανται να συμβάλουν στην έγκαιρη διάγνωση (diagnostic biomarkers), στην πρόγνωση (prognostic biomarkers), στην κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με την κλινική μορφή της νόσου (predictive) [17], στην εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου (disease activity biomarkers) και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη νοσοτροποποιητική αγωγή (treatment-response biomarkers) (Πίνακας 1). Εντούτοις, παρά τις εκτεταμένες προσπάθειες της επιστημονικής κοινότητας στο πεδίο της ΠΣ, ελάχιστοι βιοδείκτες με εφαρμογή στην κλινική πρακτική είναι διαθέσιμοι. Ως αναγνωρισμένος προγνωστικός βιοδείκτης με κλινική εφαρμογή σήμερα θεωρείται η ακτινολογική ενεργότητα στη μαγνητική τομογραφία του ΚΝΣ, η οποία δύνανται να υποδείξει τον κίνδυνο μετάβασης από ΚΜΣ σε ΠΣ, καθώς και το βαθμό ανταπόκρισης στη νοσοτροποποιητική αγωγή και την ενδε-

χόμενη ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας. Αναφορικά με τη χρήση βιοδεικτών σε βιολογικά υγρά όπως το περιφερικό αίμα, το φορτίο anti-JCV αντισωμάτων στον ορό χρησιμοποιείται σήμερα για την εκτίμηση κινδύνου Προϊούσας Πολιευστικής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) σε ασθενείς με ΔΥΠΣ υπό αγωγή με το νοσοτροποποιητικό παράγοντα δεύτερης γραμμής natalizumab [18], ενώ σε ειδικές περιπτώσεις η αναζήτηση στον ορό συνδεδετικών ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι νοσοτροποποιητικών παραγόντων (πχ. έναντι ιντερφερόνης-β ή έναντι του natalizumab) έχει εφαρμογή στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Σημαντική τροχοπέδη στην εύρεση κατάλληλων βιοδεικτών για την ΠΣ είναι η ετερογένεια που εμφανίζεται μεταξύ των ασθενών αναφορικά με τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά της νόσου, τον τρόπο ζωής και την ανταπόκριση στη νοσοτροποποιητική θεραπεία [19]. Η ετερογένεια αυτή συγχρόνως ενισχύει την υπόθεση ταυτόχρονης αξιοποίησης διαφορετικών συνδυασμών βιοδεικτών (συνδυαστική ανάλυση), οι οποίοι αναμένεται να σκιαγραφούν την υπογραφή της νόσου εξατομικευμένα για κάθε ασθενή κλινικά, απεικονιστικά και ενδοχόμενως και σε μοριακό επίπεδο.

Οι προσεγγίσεις «omics» στην έρευνα βιοδεικτών για την ΠΣ – η συνεισφορά της μεταβολομικής ανάλυσης

Αναφορικά με τη στρατηγική της ερευνητικής προσέγγισης που προτείνεται για τον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών στην ΠΣ, η βέλτιστη μεθοδολογία υποδεικνύει τρεις προϋποθέσεις: 1) καλά χαρακτηρισμένοι και επαρκείς αριθμητικά υπό μελέτη πληθυσμοί, επιλεγμένοι στη βάση των πλέον πρόσφατων και διεθνώς χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών κριτηρίων. Η αναφορά σε Κέντρα Αριστείας για τη νόσο καθώς και η μεταξύ τους δικτύωση θεωρείται ότι συμβάλλει καθοριστικά στην αποτελεσματική και αξιόπιστη επιστράτευση ικανού αριθμού συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες και στη συνοδό έρευνα βιοδεικτών. 2) Επιχειρηματικά και συστηματοποιημένα πρωτόκολλα

Πίνακας 1. Χρήση μοριακών βιοδεικτών στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (κατόπιν προσαρμογής από [15])

Κλινικά χρήσιμοι Βιοδείκτες	Επικυρωμένοι Βιοδείκτες	Υποψήφιοι Βιοδείκτες
Anti-NZ	Anti-EBNA	Anti-Nogo-A
Nabs (IFN-β-R)	NCAM1	sNogo-A
IgG (OB)	NO metabolites	Cystatin C
IgG index	MMP9	Lipocalin 2
Anti-AQP4	MBP	Cytokines (IFN-β-R, GA-R)
Anti-MOG	GFAP	microRNAs
Anti-JC virus	CHI3L1	Proteomics (IFN-β-R)
Anti-VZV	HLA – DRB1 x 04:01, HLA – DRB x 04:08 (IFN – β – R)	



δειγματοληψίας, φύλαξης και περαιτέρω επεξεργασίας βιολογικών δειγμάτων. Επίσης, απαιτούνται συστηματοποιημένα και διεθνώς αποδεκτά εργαλεία και μέθοδοι ανάλυσης, τόσο αναφορικά με τη μελέτη βιολογικών δειγμάτων, όσο και σε σχέση με την ποσοτικοποίηση απεικονιστικών ή νευροφυσιολογικών παραμέτρων (ενιαίες και αξιόπιστες πλατφόρμες μέτρησης). 3) Κατόπιν της ανάδειξης πιθανών βιοδεικτών απαιτείται η επικύρωσή τους σε μεγάλη κλίμακα και σε πολυκεντρικό επίπεδο, καθώς και η μελέτη τους σε πραγματικά δεδομένα κλινικής πρακτικής (Real-World Data).

Τα τελευταία έτη ιδιαίτερες ερευνητικές δυνατότητες αναδεικνύονται με την εφαρμογή προσεγγίσεων “omics” [20], ως τεχνικές υψηλής απόδοσης (high throughput), σε συνδυασμό με εργαλεία ανάλυσης μεγάλου όγκου δεδομένων. Η μεταβολομική σε βιολογικά δείγματα μελετά το σύνολο των μικρομοριακών ενώσεων που περιέχονται σε αυτά, παρέχοντας με τον τρόπο αυτό ένα λεπτομερές προφίλ των μεταβολιτών που παράγονται στον οργανισμό, καθώς και τα τελικά προϊόντα ποικίλων κυτταρικών διεργασιών. Η μεταβολομική δύναται να παρέχει λειτουργικές μεταβολικές πληροφορίες, ενώ εστιάζει πέρα από την απλή αναπαράσταση μοριακών μονοπατιών, καθώς στοχεύει στη διερεύνηση της παθογενετικής συσχέτισης διαταραχών σε μεταβολικά μονοπάτια, οι οποίες προάγουν την εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, διερευνά επιγενετικούς μηχανισμούς που δύνανται να προκαλέσουν αλληλαγές στο μεταβολισμό (περιβάλλον, διατροφή, ξηνοβιοτικά, άσκηση, συνολικός τρόπος ζωής και έκθεση σε τοξικούς παράγοντες). Σήμερα, η μεταβολομική θεωρείται ένας αξιόπιστος και αντιπροσωπευτικός τρόπος εκτίμησης της κατάστασης της υγείας ενός οργανισμού. Ο λεπτομερής χαρακτηρισμός και η σχετική ποσοτικοποίηση του συνόλου των μεταβολιτών αποδίδει μια κατά το δυνατό πραγματική λειτουργική εικόνα του οργανισμού σε πραγματικό χρόνο, κατόπιν της δράσης των επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που τροποποιούν το γενετικά καθοριζόμενο φαινότυπο της νόσου.

Μόλις το 1971, ο Horning και η ομάδα του έθεσε τα θεμέλια για την ευρεία εφαρμογή διαγνωστικών μεθόδων με την ταυτοποίηση διαταραχών του μεταβολισμού, οπότε δημιουργήθηκαν τα πρώτα εξατομικευμένα μεταβολικά προφίλ. Αρκετά έτη αργότερα, το 1990 πραγματοποιήθηκε η κλινική εφαρμογή της μεταβολομικής, ενώ το 2007 ολοκληρώθηκε η πρώτη ενδελεχής καταγραφή του ανθρώπινου μεταβολικού προφίλ που συνεχώς ανανεώνεται και έχει φτάσει τους 114.182 μεταβολίτες (2019), με τον αριθμό να αυξάνει συνεχώς. Οι σύγχρονες μεταβολομικές αναλύσεις επιτρέπουν την αξιοποίηση βιοπληροφορικών τεχνολογιών αιχμής για τη δημιουργία ενός εξατομικευμένου μεταβολικού προτύπου (metabolic fingerprint) για κάθε ασθένεια. Συγχρόνως, αντικατοπτρίζουν την άμεση συνέπεια της αλληλεπίδρασης μεταξύ του γονι-

διώματος και του περιβάλλοντος, συνθήκης ιδιαίτερα σημαντικής στη μελέτη πολυπαραγοντικών αυτοάνοσων ασθενειών, όπως η ΠΣ. Στο πλαίσιο αυτό, η αναγνώριση μιας «υπογραφής» μεταβολιτών με σκοπό τη διάκριση μεταξύ ασθενών με ΠΣ, ΚΜΣ και υγιών μαρτύρων αποτελεί στόχο προς την κατεύθυνση της έγκαιρης διάγνωσης. Παρομοίως, ο προσδιορισμός των μεταβολιτών που ενδεχομένως σηματοδοτούν την εξέλιξη της νόσου παράλληλα με την αύξηση της αναπηρίας και τη μείωση του εγκεφαλικού όγκου αναμένεται να συμβάλει στην αποτελεσματικότερη διαχείριση της νοσοτροποποιητικής θεραπείας και της φυσικής πορείας της νόσου. Μια ισχυρή μέθοδος ανάλυσης δεδομένων τεχνικών υψηλής απόδοσης με εφαρμογή και σε δεδομένα μεταβολομικής, είναι η ανάλυση σηματοδοτικών μονοπατιών (pathway analysis). Πρόκειται για αναλυτικές μεθόδους που αναπτύχθηκαν πρόσφατα και εφαρμόστηκαν σε δεδομένα μεταβολομικής με σκοπό να αναδείξουν μεταβολικά μονοπάτια που διαφέρουν στη νόσο σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης, στα πλαίσια του ευρύτερου ορισμού της Ιατρικής Ακρίβειας και της Προσωποποιημένης Ιατρικής, η μεταβολομική δύναται να αναδείξει μεταβολικές διαταραχές, είτε για ένα υποσύνολο ασθενών, είτε για μεμονωμένους ασθενείς, ενώ καταβάλλεται προσπάθεια να συσχετισθούν οι διαταραχές αυτές με γενετικούς πολυμορφισμούς προδιαθεσιακούς της νόσου. Στο βαθμό που η χρήση της μεταβολομικής επιτρέπει την αναγνώριση «υπογραφών» βέλτιστης ή πτωχής απόκρισης σε νοσοτροποποιητικές θεραπείες, η μέθοδος αναμένεται να συμβάλει στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επιπλέον, δεδομένα μεταβολομικής ενδέχεται να συμβάλουν στην επιβεβαίωση της βιολογικής σημασίας αναγνωρισμένων γενετικών μεταλλάξεων που σχετίζονται με τη νόσο ή την ανταπόκριση στη νοσοτροποποιητική αγωγή.

Το μεταβολομικό προφίλ ως βιοδείκτης στην ΠΣ

Για τη μελέτη του μεταβολομικού προφίλ χρησιμοποιούνται δύο στρατηγικές προσέγγισης, στοχευμένη και μη στοχευμένη [20]. Η στοχευμένη προσέγγιση επιτρέπει την ποσοτική εκτίμηση και ταυτοποίηση ενώσεων ενδιαφέροντος που συμμετέχουν σε ένα ήδη γνωστό μοριακό μονοπάτι σχετιζόμενο με τη νόσο και επιτυγχάνεται με την ποσοτικοποίηση επιλεγμένων μεταβολιτών σε ένα βιολογικό δείγμα. Αντίθετα, η μη στοχευμένη προσέγγιση (metabolite profiling) ακολουθεί ανάδρομη πορεία και διεξάγεται με ανοικτή ανάλυση μεγάλου αριθμού μεταβολιτών, σύμφωνα με την οποία με τη χρήση τεχνικών πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR – Nuclear magnetic resonance) [21] και υγρής ή αέριας φασματομετρίας μάζας (GC/LC-MS – Gas/Liquid chromatography – Mass spectrometry) σταδιακά χτίζεται το μεταβολικό προφίλ της διαταραχής, δημιουργείται το δίκτυο των λειτουργικών αλληλε-



**Πίνακας 2.** Μεταβολίτες ως βιοδείκτες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Μεταβολίτης	Τάση στην ΠΣ	Παραπομπή
Φαινυλαλανίνη	Ελάττωση	[20]
Αλανίνη	Αύξηση	[21]
Γλυκόζη	Ελάττωση	[21]
5-OH-τρυπτοφάνη	Αύξηση	[21]
Ακετοοξικό	Αύξηση	[21]
Πυρογλουταμικό	Αύξηση	[29]
Λαουρικό (laurate)	Αύξηση	[29]
Ακυλοκαρνιτίνη C 14:1	Αύξηση	[29]
N-methylmaleimide	Αύξηση	[29]
Βενζοϊκό	Ελάττωση	[32]
Μεταβολίτες ξανθίνης	Ελάττωση	[32]
Κιτρικό	Ελάττωση	[20, 42]
2-OH-ισοβαλερικό	Ελάττωση	[20, 42]
Χολίνη	Αύξηση	[21, 42]
3-OH-βουτυρικό	Ελάττωση	[42]
Μαννόζη	Ελάττωση	[42]
Θρεονικό (threonate)	Αύξηση	[42]
Μυο-ινοσιτόλη	Αύξηση	[42]
2,3-Διοξυγονάση της ινδολεαμίνης; Indoleamine 2,3- dioxygenase / IDO-1 ¹	Αύξηση	[43]
Λιπίδιο 654 (βακτ. Λιποπεπτίδιο)	Ελάττωση	[44]

¹ Μεταβολικό μονοπάτι κυνουρενίνης

πιδράσεων μεταξύ των μορίων (gene ontology) και ταυτοποιούνται μεταβολίτες, αλλαγές στα επίπεδα των οποίων σχετίζονται με τη νόσο. Ιδιαίτερα η τελευταία προσέγγιση παρουσιάζει σημαντικό εύρος δυνατοτήτων στη μελέτη βιοδεικτών στην ΠΣ. Με τη χρήση τεχνικών Proton-NMR (1H-NMR) και Time-of-flight mass spectrometry (TOF-MS) ταυτοποιήθηκαν διαφορές σε μεταβολίτες ανάμεσα σε υγιείς και πάσχοντες από ΠΣ κατόπιν ελέγχου δειγμάτων ENY, ορού και πλάσματος (Πίνακας 2). Στις περισσότερες αναφερόμενες μελέτες προτιμήθηκε μη στοχευμένη προσέγγιση.

Μελέτες που διερεύνησαν έναν περιορισμένο αριθμό μεταβολιτών για την καθιέρωση ενός προφίλ μεταβολικής ασθένειας στον ορό ή στο πλάσμα αίματος ασθενών με ΔΥΠΣ έδειξαν μικτά αποτελέσματα [21, 22]. Παλαιότερη μελέτη με τη χρήση τεχνικών χαμηλής ανάλυσης διαπίστωσε ότι ο λόγος μεταβολικής ισορροπίας της μυο-ινοσιτόλης προς τη γλυκόζη ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες [23], ενώ μεταγενέστερη μελέτη δεν ανέφερε σημαντικές διαφορές στη συγκέντρω-

ση μυο-ινοσιτόλης πλάσματος σε ασθενείς με ΠΣ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [24]. Οι Cocco και συν. [21] αναφέρουν μείωση κατά 15% στη γλυκόζη και 1,5 και 3,6 φορές αύξηση της αλανίνης και του ακετοοξικού οξέος αντίστοιχα σε ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι μεταβολικές αλλαγές στο ENY έχουν επίσης αξιολογηθεί σε σχέση με τη νόσο. Οι Sinclair και συν. [25] ανέφεραν μειωμένες συγκεντρώσεις αλανίνης, 3-υδροξυβουτυρικού, οξαλοξικού και κιτρικού άλατος και αύξηση του 2-αμινοβουτυρικού, 1,3-διμεθυλοουρικού, γλουταμικού και οξικού στο ENY ασθενών με ΠΣ σε σύγκριση με ασθενείς με ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση και αγγειακή νόσο του ΚΝΣ. Το γαλακτικό σε συνδυασμό με το 3-υδροξυϊσοβουτυρικό και τη φαινυλαλανίνη αναφέρεται ότι είναι σημαντικά αυξημένο στο ENY των ασθενών με ΠΣ και οι οποίοι παρουσιάζουν ενεργότητα νόσου κλινικά και απεικονιστικά [26]. Εντούτοις, μεταβολομικές μελέτες κατά κύριο λόγο εστιάζονται στο περιφερικό αίμα, καθώς ελάχιστοι ασθενείς θα υποβληθούν σε δειγματοληψία ENY περισσότερες της μιας φορές,



κατόπιν της ολοκλήρωσης του διαγνωστικού κλινικοεργαστηριακού ελέγχου.

Σε πρόσφατη μελέτη διερευνήθηκαν >50 μεταβολίτες στο αίμα ασθενών με ΔΥΠΣ και έγινε προσπάθεια συσχέτισης με απεικονιστικές παραμέτρους και δεδομένα νευροψυχολογικού ελέγχου [27]. Ανευρέθησαν εννέα μεταβολίτες (αργινίνη, ισολευκίνη, κιτρικό, σερίνη, φαινυλαλανίνη, μεθειονίνη, ασπαραγίνη, ιστιδίνη, μυο-ινοσιτόλη) σε σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις στους ασθενείς με ΔΥΠΣ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, και ορισμένοι συσχετίστηκαν με μείωση σε διαμερισματοποιημένες παραμέτρους εγκεφαλικού όγκου. Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης της αργινίνης στο πλάσμα με τον αριθμό των βλαβών τύπου “black hole” στην T1 ακολουθία και των απομυελινωτικών βλαβών. Επίσης διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης της μεθειονίνης στο πλάσμα με τον αριθμό των βλαβών τύπου “black hole” στην T1 ακολουθία. Οι συγκεντρώσεις της αργινίνης, ασπαραγίνης, σερίνης και ιστιδίνης συσχετίστηκαν θετικά με τις επιδόσεις στις δοκιμές εκτελεστικής λειτουργίας στους ασθενείς με ΔΥΠΣ, αλλά όχι σε υγιείς μάρτυρες. Η συσχέτιση των επιπέδων αργινίνης με τη νόσο και τους απεικονιστικούς δείκτες φλεγμονής και νευραξονικής απώλειας ενδεχομένως αντικατοπτρίζει υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των T-βοηθητικών φλεγμονωδών κυττάρων που παράγουν ιντερλευκίνη-17 (T-helper-17/Th17) σχετίζεται με αύξηση της επαγωγίσιμης συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (inducible Nitric Oxide Synthetase – iNOS), η οποία οδηγεί σε αύξηση του μεταβολισμού της αργινίνης σε νιτρικό οξύ [28].

Σε εκτενέστερη μελέτη 325 μεταβολιτών στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΔΥΠΣ και υγιών μαρτύρων [29] αναγνωρίστηκαν μεταβολίτες ενδεικτικοί της ΠΣ με τη χρήση εφαρμογών εποπτευόμενης μηχανικής μάθησης (machine learning). Επίσης μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των πλέον ενδεικτικών για τη νόσο μεταβολιτών και 175 γενετικών πολυμορφισμών, επίσης σχετιζόμενων με τη νόσο. Από το σύνολο των υπό μελέτη μεταβολιτών, 12 μικρομοριακές ενώσεις σχετίστηκαν με τη νόσο, εκ των οποίων οι 6 παρουσίασαν ιδιαίτερα ισχυρή συσχέτιση: πυρογλουταμικό, λαουρικό, ακυλοκαρνιτίνη C14: 1, N-μεθυλομηλεϊμίδιο και 2 φωσφατιδυλοχολίνες (PC ae 40: 5, PC ae 42: 5). Δύο από τους μεταβολίτες αυτούς, το πυρογλουταμικό και το λαουρικό έχουν και παλαιότερα περιγραφεί σε σχέση με την ΠΣ, ενώ για τους υπόλοιπους τέσσερις μεταβολίτες υπάρχουν ενδείξεις ότι ενδεχομένως σχετίζονται βιολογικά με τη νόσο [30-34]. Οι μεταβολίτες αυτοί είναι γνωστό ότι συμμετέχουν στον μεταβολισμό της γλουταθεινής, στον κύκλο μεταβολισμού/οξειδωτικής του λιπαρού οξέος, στη σύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης και στη σηματοδότηση διαμέσω υποδοχέων διαύλων ιόντων. Ανάλυση μονοπατιών βασισμένη στη συσχέτιση κάθε μεταβολίτη

με τα δεδομένα από τη μελέτη γονιδιακής έκφρασης ανέδειξε την εμπλοκή των οδών που σχετίζονται με την απόπτωση και τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Επίσης, ο πολυμορφισμός του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας τύπου II (HLA-DRB1 x 15: 01), ο οποίος αποτελεί προδιαθεσικό γενετικό παράγοντα για την ΠΣ, φαίνεται ότι σχετίζεται με έναν από τους 6 μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν σε σχέση με τη νόσο στην παρούσα μελέτη, την ακυλοκαρνιτίνη C14: 1.

Δεδομένα μεταβολομικής, τα οποία προέκυψαν με ανάλυση NMR αποκαλύπτουν ότι το μεταβολικό προφίλ δύναται να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση όχι μόνον ασθενών με ΠΣ από υγιείς, αλλά και για τη διάκριση μεταξύ ασθενών με ΔΥΠΣ και προοδευτική ΠΣ [17]. Περιορισμός της μελέτης αυτής ήταν το γεγονός ότι δεν αναφέρονται συγκεκριμένοι μεταβολίτες, με αποτέλεσμα να μην παρέχονται πληροφορίες αναφορικά με τη σχετιζόμενη παθοφυσιολογική διεργασία που υποδεικνύεται από το διαφορικό μεταβολομικό προφίλ. Επίσης, και για τη διαφορική διάγνωση της ΠΣ από άλλα απομυελινωτικά νοσήματα η μεταβολομική δύναται να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο. Οι κύριοι μεταβολίτες που αναφέρεται ότι εμφανίζουν τη δυναμική να διακρίνουν μεταξύ ασθενών με ΠΣ και ασθενών με οπτική νευρομυελίτιδα (Neuro-Myelitis Optica – NMO) είναι η scyllo-ινοσιτόλη και η γλουταμίνη, οι οποίοι ανευρίσκονται αυξημένοι σε ασθενείς με ΠΣ συγκριτικά με ασθενείς με NMO και το οξικό, το γλουταμικό, το γαλακτικό και η λιυσίνη οι οποίοι ανευρίσκονται αυξημένοι σε ασθενείς με NMO συγκριτικά με ασθενείς με ΠΣ. Η Scyllo-ινοσιτόλη είναι στερεοϊσομερές της μυο-ινοσιτόλης. Η τελευταία φαίνεται ότι είναι αυξημένη στο ΚΝΣ ασθενών με ΠΣ, όπως προκύπτει από μελέτες με φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS) [35]. Ομοίως και για ασθενείς με ΔΥΠΣ, με νόσο στο εύρος της NMO (NMO spectrum disease – NMOSD) και με απομυελινωτική νόσο διαμεσολαβούμενη από αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης MOG (anti-MOG Abs) έχουν ταυτοποιηθεί διακριτές μοριακές υπογραφές μεταβολιτών. Ιδιαίτερα για τις νόσους που διαμεσολαβούνται από αντισώματα οι υπογραφές αυτές δεν εμφανίζουν συσχέτιση με τον τίτλο αντισωμάτων έναντι της ακουαπορίνης-4 (AQP4) ή της MOG. Οι μεταβολίτες με τις πλέον ενδεικτικές διαφορετικές συγκεντρώσεις ανά ομάδα ασθενών φαίνεται ότι είναι η λιποπρωτεΐνη πλάσματος, τα επίπεδα αμινοξέων, η scyllo-ινοσιτόλη και η μυο-ινοσιτόλη. Πιο συγκεκριμένα, στον ορό ασθενών με νόσο διαμεσολαβούμενη από αντισώματα έναντι της MOG και η οποία εμφανίζει σημαντική κλινική και απεικονιστική ομοιότητα με νοσήματα της ομάδας NMOSD, διαπιστώθηκαν χαρακτηριστικές αλλαγές στα επίπεδα του μυρμηκικού, της λευκίνης και της μυο-ινοσιτόλης, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό τη διάκριση της νόσου από τη ΔΥΠΣ και από την AQP4(+) NMOSD. Οι λιποπρωτεΐνες εμπλέκονται σε μια ευρεία





σειρά φυσιολογικών διεργασιών συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής σηματοδότησης, της ομοιοστασίας των λιπιδίων και της απόκρισης οξείας φάσης [36, 37]. Μεταβολές στα επίπεδα λιποπρωτεϊνών παρατηρούνται επίσης ως απόκριση στη φλεγμονή [38]. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι οι παρατηρούμενες αλλαγές στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα είναι αποτέλεσμα της απόκρισης του ΚΝΣ στην ιστική καταστροφή στα πλαίσια νευροφλεγμονής. Επίσης, η φωσφορική ινοσιτόλη και η μυο-ινοσιτόλη είναι συστατικά της μελίνης, επομένως αλλαγές στις συγκεντρώσεις αυτών των μορίων ενδεχομένως αντιστοιχούν σε υποκείμενους μηχανισμούς απομυελίνωσης [39, 40]. Το σύνολο μεταβολικών διαταραχών που έχει ταυτοποιηθεί ενδέχεται να αντιστοιχεί σε μεταβολές στη μεταφορά λιπιδίων, σε μεμβρανική καταστροφή και σε διαταραχή του ενεργειακού μεταβολισμού και, εφόσον επιβεβαιωθεί σε μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας, δύναται να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός βιοδείκτης για τις οροαρνητικές μορφές νόσου MOG και NMOSD, καθώς και για την παρακολούθηση ασθενών στους οποίους ο τίτλος των αναγνωρισμένων ως παθογενετικών-διαμεσοληθτικών της νόσου αντισωμάτων έχει αρνητικοποιηθεί ως συνέπεια της θεραπείας και, επομένως, δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί προγνωστικά και για την παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

Συμπερασματικά, η μεταβολομική ως αναλυτική μέθοδος στο περιφερικό αίμα και, σε μικρότερη κλίμακα στο ENY, παρέχει λειτουργική πληροφορία για την κατάσταση μιας πληθώρας μεταβολικών μονοπατιών στην ΠΣ σε σχέση με τους υγιείς ενήλικες, καθώς και για τα διαφορετικά στάδια της φυσικής ιστορίας της νόσου. Λόγω της λειτουργικής αυτής πληροφορίας και με βάση τον όγκο των παραγόμενων δεδομένων αναμένεται να συμβάλει σημαντικά τα επόμενα έτη στην προσέγγιση του περιορισμού της ετερογένειας της νόσου. Σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές 'omics μπορεί να συμβάλει στην ανάδειξη διαγνωστικών, προγνωστικών και βιοδεικτών ενδεικτικών της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Μέθοδοι για την ενσωμάτωση των δεδομένων μεταβολισμού με στοιχεία που προέρχονται από άλλες τεχνικές υψηλής απόδοσης, όπως η γονιδιωματική, μετα-γονιδιωματική (μελέτη μικροβιώματος), η επιγενετική, η μεταγραφική, τα πρωτεϊνωματικά και τα μικροβιολογικά δεδομένα, καθώς και τα δεδομένα από τη μελέτη του εκθεσιώματος (exposome) αναπτύσσονται και αναμένεται να συμβάλουν στην κατανόηση των μηχανισμών παθογένεσης της νόσου, καθώς και των παραγόντων που καθορίζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία σε εξατομικευμένο επίπεδο. Με βάση τις τεχνολογικές εξελίξεις που σημειώθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία, είναι θεμιτό να στοχεύσουμε σε μια εξατομικευμένη προσέγγιση για τη διαχείριση και τη θεραπεία νευρολογικών διαταραχών, μέσα από την αξιοποίηση του μεγάλου όγκου δεδομένων που προκύπτουν ανά τεχνική και ανά ασθενή [41]. Ισχυρές συνεργασίες στα

πλαίσια της ιατρικής, της ερευνητικής και της ευρύτερης επιστημονικής κοινότητας, όπως επίσης και η ενεργός συμμετοχή ασθενών και των φροντιστών τους είναι απαραίτητα βήματα, προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της εξατομικευμένης ιατρικής στο πεδίο της ΠΣ.

Βιβλιογραφία

1. Lassmann, H., *Multiple Sclerosis Pathology*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(3).
2. Solomon, A.J. and J.R. Corboy, *The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(9): p. 567-572.
3. Rovira, A., et al., *Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process*. Nat Rev Neurol, 2015. **11**(8): p. 471-82.
4. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-86.
5. Zrzavy, T., et al., *Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis*. Brain, 2017. **140**(7): p. 1900-1913.
6. Montalban, X., et al., *MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes*. Neurology, 2010. **74**(5): p. 427-34.
7. Brownlee, W.J. and D.H. Miller, *Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(12): p. 2065-71.
8. Miller, D.H., D.T. Chard, and O. Ciccarelli, *Clinically isolated syndromes*. Lancet Neurol, 2012. **11**(2): p. 157-69.
9. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.
10. Montalban, X., et al., *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis*. Mult Scler, 2018. **24**(2): p. 96-120.
11. Coles, A., *Newer therapies for multiple sclerosis*. Ann Indian Acad Neurol, 2015. **18**(Suppl 1): p. S30-4.
12. Giovannoni, G., et al., *Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?* Mult Scler Relat Disord, 2015. **4**(4): p. 329-33.
13. Rotstein, D.L., et al., *Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort*. JAMA Neurol, 2015. **72**(2): p. 152-8.
14. Sormani, M.P. and N. De Stefano, *Defining and scoring response to IFN-beta in multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2013. **9**(9): p. 504-12.
15. Paul, A., M. Comabella, and R. Gandhi, *Biomarkers in Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019. **9**(3).
16. Califf, R.M., *Biomarker definitions and their appli-*



- cations. *Exp Biol Med* (Maywood), 2018. **243**(3): p. 213-221.
17. Dickens, A.M., et al., *A type 2 biomarker separates relapsing-remitting from secondary progressive multiple sclerosis*. *Neurology*, 2014. **83**(17): p. 1492-9.
 18. Plavina, T., et al., *Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy*. *Ann Neurol*, 2014. **76**(6): p. 802-12.
 19. Teunissen, C., et al., *Consensus definitions and application guidelines for control groups in cerebrospinal fluid biomarker studies in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2013. **19**(13): p. 1802-9.
 20. Del Boccio, P., et al., *Integration of metabolomics and proteomics in multiple sclerosis: From biomarkers discovery to personalized medicine*. *Proteomics Clin Appl*, 2016. **10**(4): p. 470-84.
 21. Cocco, E., et al., *(1)H-NMR analysis provides a metabolomic profile of patients with multiple sclerosis*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. **3**(1): p. e185.
 22. Smolinska, A., et al., *Interpretation and visualization of non-linear data fusion in kernel space: study on metabolomic characterization of progression of multiple sclerosis*. *PLoS One*, 2012. **7**(6): p. e38163.
 23. Holm, V., *Inositol in multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1978. **35**(7): p. 478.
 24. Young, G.B., et al., *The role of myo-inositol in multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986. **49**(3): p. 265-72.
 25. Sinclair, A.J., et al., *NMR-based metabolomic analysis of cerebrospinal fluid and serum in neurological diseases--a diagnostic tool?* *NMR Biomed*, 2010. **23**(2): p. 123-32.
 26. Lutz, N.W., et al., *Inflammatory multiple-sclerosis plaques generate characteristic metabolic profiles in cerebrospinal fluid*. *PLoS One*, 2007. **2**(7): p. e595.
 27. Sylvestre, D.A., et al., *Untargeted metabolomic analysis of plasma from relapsing-remitting multiple sclerosis patients reveals changes in metabolites associated with neurocognitive and structural changes in brain*. *Brain Res*, 2019: p. 146589.
 28. Jianjun, Y., et al., *T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off Th17 cell differentiation*. *J Exp Med*, 2013. **210**(7): p. 1447-62.
 29. Andersen, S.L., et al., *Metabolome-based signature of disease pathology in MS*. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. **31**: p. 12-21.
 30. Kim, H.H., et al., *Metabolomic profiling of CSF in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder by nuclear magnetic resonance*. *PLoS One*, 2017. **12**(7): p. e0181758.
 31. Poddighe, S., et al., *Metabolomic analysis identifies altered metabolic pathways in Multiple Sclerosis*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017. **93**: p. 148-155.
 32. Bhargava, P., et al., *Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation*. *JCI Insight*, 2017. **2**(19).
 33. Hammer, A., et al., *Impact of combined sodium chloride and saturated long-chain fatty acid challenge on the differentiation of T helper cells in neuroinflammation*. *J Neuroinflammation*, 2017. **14**(1): p. 184.
 34. Haghikia, A., et al., *Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine*. *Immunity*, 2015. **43**(4): p. 817-29.
 35. Fernando, K.T., et al., *Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 6): p. 1361-9.
 36. Dobrova, I., G. Waeber, and C. Widmann, *Lipoproteins and mitogen-activated protein kinase signaling: a role in atherogenesis?* *Curr Opin Lipidol*, 2006. **17**(2): p. 110-21.
 37. Kaji, H., *High-density lipoproteins and the immune system*. *J Lipids*, 2013. **2013**: p. 684903.
 38. Navab, M., G.M. Anantharamaiah, and A.M. Fogelman, *The role of high-density lipoprotein in inflammation*. *Trends Cardiovasc Med*, 2005. **15**(4): p. 158-61.
 39. Fisher, S.K., J.E. Novak, and B.W. Agranoff, *Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance*. *J Neurochem*, 2002. **82**(4): p. 736-54.
 40. Haris, M., et al., *In vivo mapping of brain myo-inositol*. *Neuroimage*, 2011. **54**(3): p. 2079-85.
 41. Gotovac, K., et al., *Personalized medicine in neurodegenerative diseases: how far away?* *Mol Diagn Ther*, 2014. **18**(1): p. 17-24.
 42. Reinke, S.N., et al., *Metabolomic profiling in multiple sclerosis: insights into biomarkers and pathogenesis*. *Mult Scler*, 2014. **20**(10): p. 1396-400.
 43. Lim, C.K., et al., *Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression*. *Sci Rep*, 2017. **7**: p. 41473.
 44. Farrokhi, V., et al., *Bacterial lipodipeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis*. *Clin Transl Immunology*, 2013. **2**(11): p. e8.





ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ: ΤΟΞΙΚΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ (ΤΑ) Ή ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ);

Πελίδου Συγκλητή-Ερριέττα¹, Βαβουγιός Γεώργιος², Ντόσκας Τριαντάφυλλος²

¹ Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Νευρολογική κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Περίληψη

Απομυελίνωση από τοξικά αίτια δεν είναι συχνή και αποτελεί διάγνωση εξ' αποκλεισμού. Αναφερόμαστε σε περίπτωση ΤΑ, που αρχικά είχε διαγνωσθεί ως ΠΣ. Πρόκειται για ασθενή, χρήστη πολλών τοξικών παραγόντων (αλκοόλη, scant, κάνναβης, κοκαίνης, *Salvia divinorum*), που προσήλθε με τρόπο προσπάθειας και τελικού σκοπού, σταδιακά επιδεινούμενο. Για το πρόβλημα αυτό έγινε διερεύνηση σε άλλο νοσοκομείο πριν 3 έτη και εξήλθε με διάγνωση ΠΣ και θεραπεία ιντερφερόνη-βήτα-1α (IFN-βήτα-1α), που την διέκοψε αυτόβουλα μετά ένα μήνα. Το ιστορικό του ασθενούς και ο νέος παρακλινικός έλεγχος (σταθερή κλινική εικόνα, σταθερές μαγνητικές τομογραφίες (MRI), αρνητικοποίηση των αρχικά θετικών ολιγοκλωνικών δεσμών (OCB)) οδήγησαν σε αναθεώρηση της αρχικής διάγνωσης. Στην κλινική και ακτινολογική παρακολούθηση του ασθενούς τα επόμενα 10 έτη παρατηρείται αργή και σταθερή βελτίωση. Το ηλικιακό φάσμα χρηστών και ασθενών με ΠΣ συμπίπτει. Έτσι, λόγω της αυξανόμενης χρήσης τοξικών ουσιών και όταν το ιστορικό παραπέμπει σε χρήση τους, επιβάλλεται η διαφορική διάγνωση (ΔΔ) πρωτοδιερευνημένου ασθενούς για ΠΣ να περιλαμβάνει και την ΤΑ.

Λέξεις κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, τοξική απομυελίνωση, μιμητές ΠΣ

NEUROLOGIC MANIFESTATIONS IN ADDICTED MAN: TOXIC DEMYELINATION (TD) OR MULTIPLE SCLEROSIS (MS)?

Pelidou Sygkliti-Henrietta¹, Vavougiotis George², Ntoskas Triantafyllos²

¹ Neurology Dpt, University of Ioannina

² Neurology Dpt, Navy Athens' Hospital

Abstract

Background: Illicit drug addiction could cause toxic demyelination. Since, MS and drug addiction affects people of the same range of age, we should have in mind possible TD, if patients' past medical history refers on that. TD has a variable course and is a diagnosis of exclusion.

Objective: TD is one out of 100 mimickers of MS. A careful workup and patients's detailed history will uncover drug addiction which may cause demyelination.

Case presentation: Herein, we present a 29-year-old male, who was admitted to the hospital for intention and cerebellar tremor. He had been used in a plethora of illicit drugs since 18-year-old (alcohol, cocaine, scant, cannabis, salvia divinorum). Three years prior to admission, he was diagnosed with MS in another hospital having the same problem. Interferon-beta-1a (IFN-β-1a) was prescribed, but one month later was stopped due to side effects. New investigations showed: 1. On brain MRI, the same non-enhancing lesions



as before, while spinal cord MRI (cervical and thoracic) were normal. 2. Lumbar puncture (LP) results were normal (protein, glucose, cells, opening pressure, as well as negative oligoclonal bands (OCB) found positive at the 1st LP). 3. Serum biological (RF, ANA, SSA, SSB, ACE, B12, TSH, FT4, HIV, anti-HBsAg), as well as genetic tests (spinocerebellar ataxias, adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy, metachromatic leukodystrophy) were negative, and 4. Nerve conduction studies were normal.

Discussion: The differential diagnosis, that of chronic ataxia with mild paraparesis, was wide including MS, leucodystrophies, B12 deficiency, spinocerebellar ataxias, chronic infections and toxic encephalopathy. Investigations for all the above nosologies were negative and MS was excluded since OCBs were turned negative in the 2nd LP. In a follow-up period of 10 years the patient struggled to stop using illicit drugs. Tremor was improved and in sequential MRIs the brain lesions were slightly reduced in volume. Final diagnosis of TD was made.

Conclusions: Nowadays, with the increasing problem of drug addiction, TD should be kept in mind when we confront young patients with demyelinating lesions on MRI reminding of MS and try to exclude MS.

Key words: multiple sclerosis, MS mimics, toxic demyelination

Εισαγωγή

Η αυξανόμενη χρήση τοξικών ουσιών επιβάρυνε την καλή γνώση και αναγνώριση των ιατρικών προβλημάτων που δημιουργούν (1). Η τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια (οξεία ή χρόνια) και η ΤΑ οφείλεται σε βλάβη της μυελίνης και των ολιγοδενδροκυττάρων από τη δράση τοξικών ουσιών. Τα συμπτώματα ποικίλουν ανάλογα με τις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται. Η βαρύτητα κυμαίνεται από απλή γνωσιακή διαταραχή μέχρι βαριά νευρολογική δυσλειτουργία (1, 2). Παράγοντες που προκαλούν απομυελίνωση είναι πολλοί, όπως φάρμακα (χημειοθεραπευτικά, αντιμικροβιακά και ανοσοκατασταλτικά), και τοξικές ουσίες (οπιούχα, κοκαΐνη, αλκοόλη, cannabinoids, scant, *Salvia divinorum*, αμφεταμίνες, τολουέν και τοξίνες του περιβάλλοντος) (1, 2, 3, 4). Η χρήση της *Salvia divinorum* έχει αυξηθεί τελευταία, αλλά δεν γνωρίζουμε πολλά για την τοξικότητα από την χρήση της. Δρα ψυχοδιεγερτικά και πιθανόν αντικαταθλιπτικά. Διαφημίζεται στο διαδίκτυο ως ακίνδυνη ψυχοδραστική ουσία και ως εκ τούτου οι χρήστες, αγνοώντας την επικινδυνότητα, δεν αναφέρονται στην χρήση της, εκτός αν ερωτηθούν κατάλληλα.

Σκοπός της παρουσίασης

Να τονισθεί ότι στην πηθώρα των μμητών της ΠΣ συμπεριλαμβάνεται και η ΤΑ. Καλή λήψη του ατομικού ιστορικού και η προσέγγιση του ασθενούς με τέχνη και σεβασμό μπορεί να αποκαλύψει την χρήση και τον εθισμό σε παράγοντες που η τοξικότητα τους αγνοείται από τους ασθενείς.

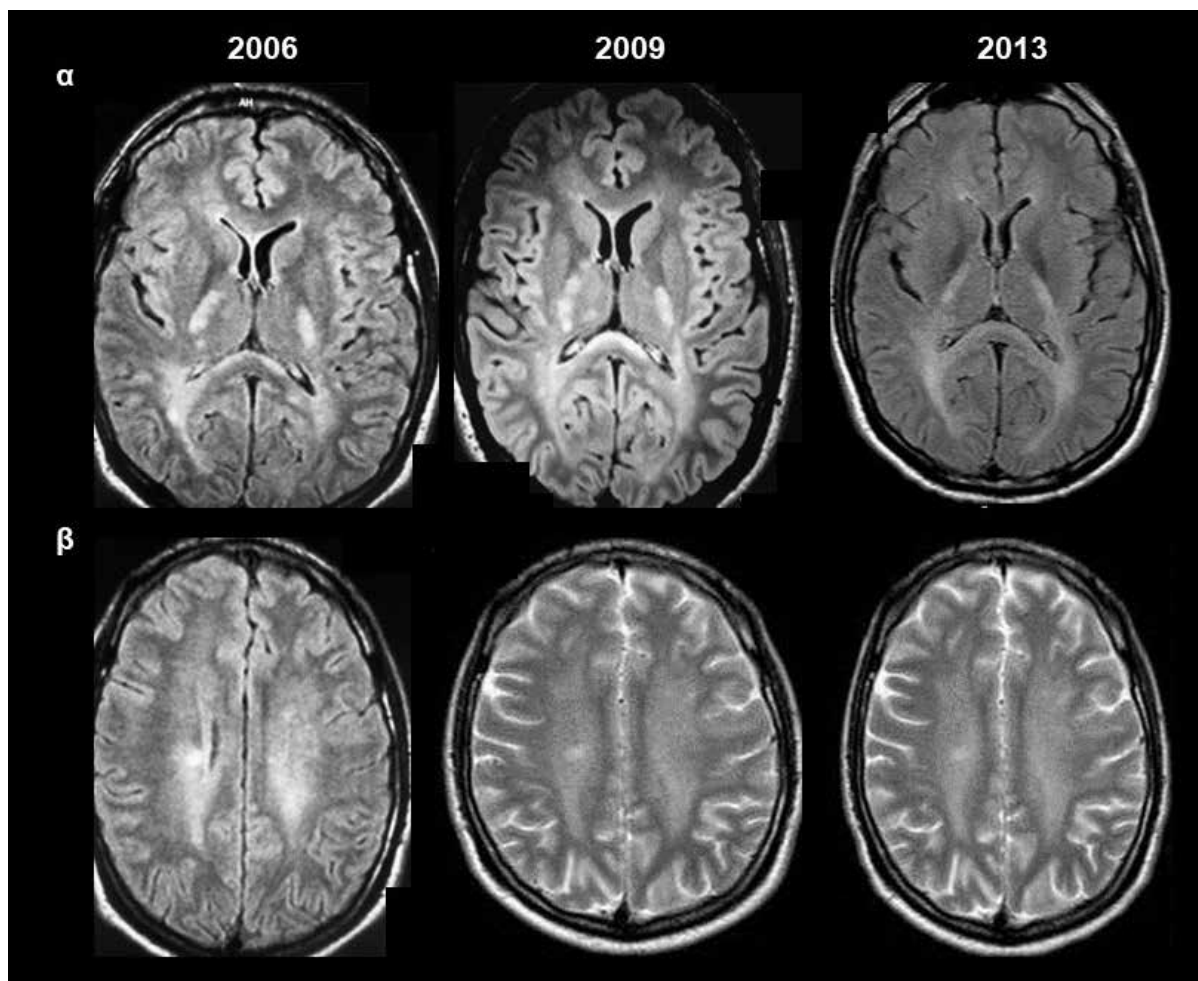
Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής 30 ετών εισήλθε στην κλινική για διερεύνηση γενικευμένου τρόμου και αταξίας βάδισης

επιδεινούμενα από 3-ετίας. Το οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο. Στο ατομικό αναμνηστικό αναφέρθηκε χρήση αλκοόλη, ινδικής κάνναβης, κοκαΐνης, scant και *Salvia* εναλλακτικά από ηλικία 16 ετών («ότι βρίσκει διαθέσιμο»). Η διερεύνηση πριν 3 έτη σε άλλο νοσοκομείο κατέληξε στη διάγνωση ΠΣ και χορηγήθηκε αγωγή με IFN-βήτα-1a, την οποία διέκοψε μετά ένα μήνα.

Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε τρόμος κεφαλής, γενικευμένος τρόμος προσπαθείας και τελικού σκοπού, θετική δοκιμασία Romberg και αταξική βάδιση. Οι τενόντιες αντανακλάσεις ήταν +3, η ομιλία εκρηκτική και το συναίσθημα απαθές. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου (εικόνα 1: α, β) ανέδειξε εικόνα λευκοεγκεφαλοπάθειας, συσσώρευση των βλαβών στα βασικά γάγγλια και διατήρηση των δίκην-U ινών, ενώ υπήρχε συμμετοχή του μεσολοβίου και ατροφία της παρεγκεφαλίδης (εικόνα 2, α). Η MRI της αυχενικής μοίρας (ΑΜ) της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ) (εικόνα 2, β) ήταν φυσιολογική. Ο ανοσολογικός, ορμονολογικός και υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς, καθώς και ο έλεγχος των HBV, HCV, HIV, RPR ήταν όλοι φυσιολογικοί. Ο γενετικός έλεγχος για λευκοδυστροφίες, νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες και φυτανικού οξέος ήταν επίσης φυσιολογικός. Στο ENY υπήρχαν θετικές OCB το 2006, αλλά στον έλεγχο του 2009 ήταν αρνητικές, ενώ υπήρχαν 25 λεμφοκύτταρα (ώριμα και βλαστικά, χωρίς εικόνα κακοήθειας) και ελάχιστα αυξημένο το λεύκωμα. Ο οφθαλμολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Τα ανωτέρω στοιχεία οδήγησαν σε αναθεώρηση της διάγνωσης σε ΤΑ και προτάθηκε διακοπή χρήσης κάθε τοξικής ουσίας και συμπτωματική θεραπεία για τον τρόπο (τοπιραμάτη και βενζοδιαζεπίνες), που διεκόπησαν σταδιακά στην πορεία των επόμενων 4 ετών. Ο τρόμος βελτιώθηκε





Εικόνα 1. MRI εγκεφάλου ετών 2006 (α,β), 2009 (α,β), και 2013 (α, β). Σταθερά ευρήματα στην πορεία του χρόνου, διάσωση των U-ινών, συσσώρευση βλαβών στα βασικά γάγγλια

σημαντικά (εμφανίζεται μόνο υπό ψυχική ένταση). Ο υποστηρικτικός ρόλος της οικογένειας και η νεοσκόληση του ασθενούς με σύνθεση μουσικής υπήρξε σημαντικός. Μετά 10 έτη η κλινική εικόνα παραμένει βελτιούμενη.

Συζήτηση

Η αυξανόμενη χρήση τοξικών ουσιών καθιστά την ΤΑ ένα μιμητή της ΠΣ. Διάφοροι μηχανισμοί βλάβης έχουν προταθεί όπως η ισχαιμία/υποξία και η απευθείας τοξική δράση των ουσιών που οδηγεί σε απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων (5). Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι οι βλάβες μοιάζουν με εκείνες της υποξαιμικής/ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας και αφορούν κυρίως την λευκή ουσία (6). Απεικονιστικές μελέτες με νεότερες MRI τεχνικές έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ χρηστών και υγιών μαρτύρων. Έτσι, ενώ κάποιες μελέτες έδειξαν αλληλαγές στην λευκή και φαιά ουσία των χρηστών, δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες. Τα αποτελέσματα δράσης των τοξικών ουσιών

είναι προοδευτικά επιδεινούμενα. Ωστόσο, η διακοπή χρήσης οδηγεί σε βραδεία βελτίωση της κλινικής εικόνας (1), όπως συνέβη στη δική μας περίπτωση. Σημαντικά στοιχεία που οδήγησαν σε αναθεώρηση της διάγνωσης ήταν η φυσιολογική απεικόνιση του ΝΜ και η αναστροφή των ΟCB στο ΕΝΥ. Στην ΠΣ οι θετικές ΟCB παραμένουν θετικές δια βίου. Επίσης, συσσώρευση των βλαβών στα βασικά γάγγλια και διατήρηση των δίκην U-ινών είναι κατά της διάγνωσης ΠΣ. Οι λευκοδυστροφίες αποκλείστηκαν λόγω του αρνητικού γενετικού ελέγχου. Από το ιστορικό του ασθενούς η πορεία αναφέρθηκε σταδιακά επιδεινούμενη, χωρίς ποτέ επεισόδια οξείας προσβολής. Τα στοιχεία αυτά είναι συμβατά με χρόνια τοξίκωση.

Συμπεράσματα

Η ΤΑ είναι μιμητής ΠΣ. Η διακοπή χρήσης του τοξικού αιτίου οδηγεί σε βραδεία βελτίωση της κλινικής εικόνας. Η έγκαιρη αναγνώριση της ΤΑ προφυλάσσει τους ασθενείς από άσκοπη ταλαιπωρία και πιθανή έκθεση σε επιβαρυντικές θεραπείες.





Εικόνα 2. α) 2013: MRI εγκεφάλου: βλάβες μεσολοβίου, ατροφία παρεγκεφαλίδος
β) 2013: MRI ΑΜ-ΣΣ: φυσιολογική

Βιβλιογραφία

1. Özütemiz C, Roshan SK, Kroll NJ, Benson JC, Rykken JB, Oswald MC, et al. Acute toxic leukoencephalopathy: etiologies, imaging findings, and outcomes in 101 patients. *American Journal of Neuroradiology*. 2019;40(2):267-275.
2. Kumar Y, Drumsta D, Mangla M, Gupta N, Hooda K, Almast J. Toxins in Brain! Magnetic Resonance (MR) Imaging of Toxic Leukoencephalopathy – A Pictorial Essay. *Pol J Radiol*. 2017;82:311-319.
3. Wurcel AG, Merchant EA, Clark RP, Stone DR. Emerging and under-recognized complications of illicit drug use. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(12): 1840-1849.
4. Tamrazi B, Almast J. Your brain on drugs: imaging of drug-related changes in the central nervous system. *Radiographics*. 2012;32(3):701-19.
5. Fan R, Schrott LM, Arnold T, Snelling S, Rao M, Graham D, et al. Chronic oxycodone induces axonal degeneration in rat brain. *BMC Neurosci*. 2018;19(1):15.
6. Narayana PA, Datta S, Tao G, Steinberg JL, Moeller FG. Effect of cocaine on structural changes in brain: MRI volumetry using tensor-based morphometry. *Drug Alcohol Depend*. 2010;111(3):191-199.



ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ ΒΑΔΙΣΗΣ ΚΑΙ ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ 62 ΕΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΩΣ ΕΠΙΠΟΛΗΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΤΟΥ ΚΝΣ

Κατσιαρδάνης Κωνσταντίνος¹, Σαμαρά Ευθυμία², Rudolf Jobst³, Τυχάλας Αθανάσιος⁴, Παπαδοπούλου Ελέυθερία⁵, Γιαζκουλίδου Αικατερίνη⁶, Δερετζή Γεωργία⁷

¹ Νευρολόγος MD, PhD - Επιστημονικός Συνεργάτης, Υπότροφος Εξωτερικού ΕΝΕΕ

² Νευρολόγος MD - Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

³ Νευρολόγος MD, PhD - Διευθυντής ΕΣΥ

⁴ Νευρολόγος MD, MSc - Επιμελητής Α' ΕΣΥ

⁵ Ειδικευόμενη Νευροψυχολόγος - Επιστημονική Συνεργάτης

⁶ Κλινική Νευροψυχολόγος PhD

⁷ Νευρολόγος MD, PhD - Συντονίστρια Διευθύντρια ΕΣΥ

^{1, 2, 3, 4, 7} Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

⁵ Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης, Τμήμα Ψυχολογίας ΑΠΘ

⁶ Α' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Γυναίκα 62 ετών προσήλθε για διερεύνηση λόγω προοδευτικώς επιδεινούμενης δυσχέρειας βάρδισης από 5ετίας, με πιθανή διάγνωση πρωτοπαθώς προϊούσας ποληλαπλής σκλήρυνσης (PPMS). Η ασθενής δεν παρουσίαζε λοιπό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ή κάποια άλλη συννοσηρότητα εκτός από κατάθλιψη και έκπτωση ακοής. Η κλινική εξέταση ανέδειξε άμφω παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία και σπαστικοαταξική συνδρομή, άμφω νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αισθητικά ελλείμματα και σφιγκτηριακές διαταραχές. Στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου προέκυψε διάχυτη εναπόθεση αιμοσιδήρινης υπέρ- και υποσκληνίδια και συνοδός ατροφία ιδίως της παρεγκεφαλίδας. Στην ασθενή τέθηκε η διάγνωση της επιπολής αιμοσιδήρωσης, συμπέρασμα υποστηριζόμενο από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τα χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα, αποκλείοντας την πιθανότητα της PPMS. Παρά την σπανιότητά της, η επιπολής αιμοσιδήρωση πρέπει να εξετάζεται ως διαφοροδιαγνωστικό ενδεχομένο μεταξύ των παθήσεων που μπορεί να εκδηλωθούν με εικόνα αταξίας και σπαστικότητας προοδευτικής εξέλιξης.

Λέξεις κλειδιά: επιφανειακή, αιμοσιδήρωση, αταξία, αιμοσιδηρίνη, ατροφία, παρεγκεφαλίδα

PROGRESSIVE GAIT DISTURBANCE AND HEARING LOSS IN A 62-YEAR OLD WOMAN DIAGNOSED WITH SUPERFICIAL HEMOSIDEROSIS OF THE CNS

Katsiardanis Konstantinos¹, Samara Efthymia², Rudolf Jobst³, Tychalas Athanassios⁴, Papadopoulou Eleftheria⁵, Giakoulidou Aikaterini⁶, Deretzi Georgia⁷

¹ Neurologist MD, PhD - Scientific Collaborator, HNS Foreign Scholarship Holder

² Neurologist MD - Level-B Consultant (ESY)

³ Neurologist MD, PhD - Director (ESY)

⁴ Neurologist MD, MSc - Level-A Consultant (ESY)

⁵ Clinical Neuropsychologist in training - Scientific Collaborator

⁶ Clinical Neuropsychologist PhD

⁷ Neurologist MD, PhD - Supervising Director (ESY)

^{1, 2, 3, 4, 7} Neurology Department, "Papageorgiou" General Hospital of Thessaloniki

⁵ Cognitive Neuroscience Lab, School of Psychology, Aristotle University of Thessaloniki

⁶ 1st Psychiatric Clinic, "Papageorgiou" General Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki



Abstract

A 62-year old woman was admitted to our department for evaluation due to a 5-year progressive gait disturbance, mimicking PPMS. The patient's personal medical and familial history was insignificant; depression and hearing loss were the only comorbid conditions. The neurological examination revealed cerebellar impairment, as well as signs of pyramidal tract involvement, bilateral partial sensorineural hearing loss, sensory pathway dysfunction and loss of bladder control. Brain MRI scan revealed extensive deposition of low-signal hemosiderin supra- and infratentorially along with major atrophy of the cerebellum in specific. The patient was diagnosed with superficial hemosiderosis, which is a diagnosis strongly supported by the history, physical examination and imaging studies and thus PPMS was excluded. Despite its rare occurrence, superficial hemosiderosis should always be examined as a probable diagnosis in all patients presenting with a clinical phenotype consistent with chronic progressive ataxia or spasticity.

Key words: superficial, hemosiderosis, ataxia, hemosiderin, atrophy, cerebellum

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιπολής αιμοσιδήρωση αποτελεί σπάνια νευροεκφυλιστική νόσο του ΚΝΣ. Αναγνωρίστηκε ως διακριτή παθολογική οντότητα στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, ενώ μέχρι πριν τις αρχές του 21^{ου} αιώνα είχαν αναφερθεί λίγες εκατοντάδες μόνο περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία (1). Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι έχουν βοηθήσει σημαντικά στην ευχερέστερη διάγνωση της νόσου (2), η οποία εκδηλώνεται κυρίως σε άνδρες μέσα σε ένα ευρύ ηλικιακό φάσμα από την νεαρή μέχρι την όψιμη τρίτη ηλικία. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός σχετίζεται με την παρουσία αιμορραγίας στις λεπτομήνιγγες (λόγω ποικιλίας αιτιών ή ιδιοπαθώς) (3), που οδηγεί στην αποδόμηση της αίμης των ερυθροκυττάρων, με αποτέλεσμα την εναπόθεση σιδήρου στον νευρικό ιστό με τοξική δράση. Η εναπόθεση της αιμοσιδηρίνης στις δομές του ΚΝΣ αποτελεί το σήμα κατατεθέν της νόσου και οδηγεί δευτερογενώς σε νευροεκφύλιση η οποία είναι μη αναστρέψιμη. Τα συμπτώματα ποικίλουν αναλόγως της κατανομής και του βαθμού εναπόθεσης της αιμοσιδηρίνης και δύναται να μιμηθούν λοιπές νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

Παρουσιάζουμε περιστατικό γυναίκας 62 ετών που προσήλθε αιτιώμενη προϊούσα δυσχέρεια βάρδισης από 5ετίας, με ιδιαίτερα σημαντική επιδείνωση το τελευταίο έτος και έκπτωση ακοής. Στην ασθενή είχε τεθεί η υποψία PPMS από εξωτερικό νευρολόγο. Η ασθενής μπορούσε να βαδίσει μόνο με ετερόπλευρη στήριξη και ήταν επιρρεπής σε πτώσεις.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η ασθενής έπασχε από κατάθλιψη υπό αγωγή με φλουοξετίνη και δυσλιπιδαιμία. Δεν κάπνιζε, δεν έκανε κατάχρηση αλκοόλ και δεν είχε αξιόλογο οικογενειακό ιστορικό. Από την κλινική εξέταση ανεδείχθησαν: σκοντάπτουσα ομιλία, αταξική βάρδιση με χρήση

ετερόπλευρης υποστήριξης, έκδηλη δυσμετρία με συνοδό δυσδιαδοχοκίνηση και στα τέσσερα μέλη, κυρίως όμως στα κάτω άκρα άμφω, ζωνρές τενόντιες αντανάκλασεις άμφω (AP > ΔΕ) με επέκταση, ήπια παραπάρεση με μυϊκή ισχύ εκτιμώμενη κατά MRC στα 4+/5 άμφω στα κάτω άκρα, σημείο Hoffman (ΔΕ), σημείο Babinski άμφω, ζωνρό μασπήριο αντανάκλαστικό, ρινοβλεφαρικό αντανάκλαστικό μη εξαντλούμενο, παραγόμενο παλαμπογωγονικό αντανάκλαστικό, ελαφρά υπαισθησία (AP) άνω και (AP) κάτω άκρου, έκπτωση παλλαισθησίας στα έσω σφυρά άμφω, στα γόνατα και στις πρόσθιες άνω λαγόνιες άκανθες (4/8), έκπτωση ακοής και διαταραχές ούρησης.

Διενεργήθηκε οφθαλμολογική εκτίμηση από την οποία προέκυψαν φυσιολογικά ευρήματα (οπτική οξύτητα 10/10 άμφω, φυσιολογικά αντανάκλαστικά και στις δύο κόρες, χωρίς RAPD, οφθαλμοκινητικότητα πλήρης και ανώδυνη σε όλες τις βλεμματικές θέσεις χωρίς διπλωπία, χωρίς αποχρωματισμό του ερυθρού χρώματος, χωρίς ευρήματα στα πρόσθια μόρια, φυσιολογική ενδοφθάλμια πίεση, φυσιολογικά ευρήματα από την βυθοσκόπηση χωρίς οίδημα οπτικών θηλών και με φυσιολογική όψη της ωχράς κηλίδας).

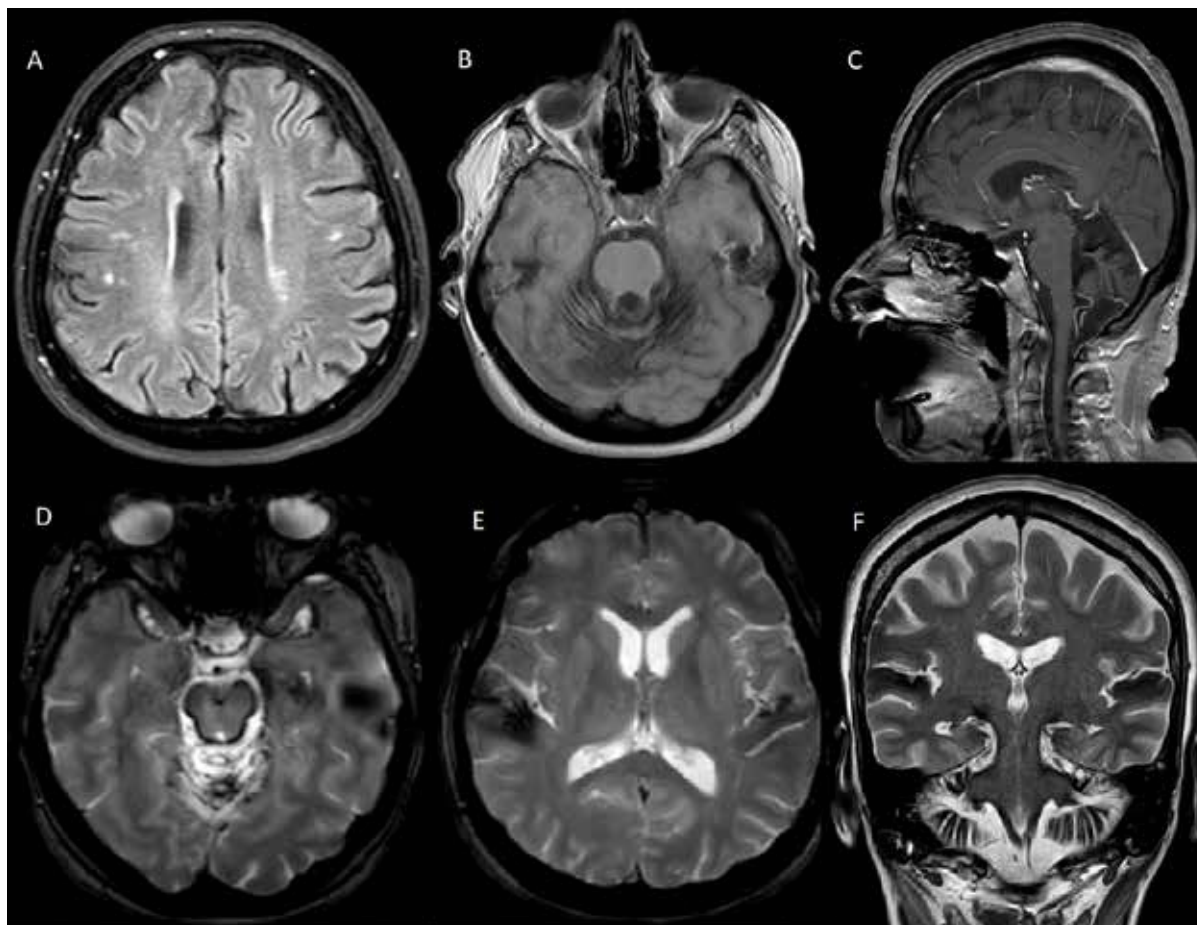
Από τον ΩΡΛ έλεγχο ανεδείχθη νευροαισθητήριο βαρηκοΐα άμφω: στο (ΔΕ) ους των μεσαίων και υψηλών συχνοτήτων και στο (ΑΡ) ους κυρίως των υψηλών συχνοτήτων (μεσαίας βαρύτητας ευρήματα).

Στον νευροψυχολογικό έλεγχο, η ασθενής παρουσίασε μεμονωμένα ελλείμματα στην ανάκληση λεκτικού υλικού και στην παραγωγή λέξεων, τα οποία μάλλον σχετίζονται με την εκφύλιση των εγκεφαλικών ημισφαιρίων που ανέδειξαν τα νευροαπεικονιστικά δεδομένα.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η CT εγκεφάλου της ασθενούς (2016) είχε αναδείξει





Εικόνα. Μαγνητική Εγκεφάλου (2019) ασθενούς με επίπολης αιμοσιδήρωση ΚΝΣ.

(Α) Εγκάρσια Flair ακολουθία που δείχνει εστίες αυξημένου σήματος περικοιλιακά και υποφλοιωδώς και ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος, **(Β)** Εγκάρσια T1 ακολουθία που δείχνει κυρίως μεγάλη ατροφία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, **(C)** Οβελιαία T1 ακολουθία που δείχνει έντονη παρεγκεφαλιδική ατροφία και λήπτυνση του αυχενικού μυελού, **(D)** Εγκάρσια T2* ακολουθία που δείχνει χαμηλό σήμα περίξ του εγκεφαλικού στελέχους, στον σκώληκα της παρεγκεφαλίδας και στον (AP) κροταφικό λοβό, **(E)** Εγκάρσια T2* ακολουθία που δείχνει χαμηλό σήμα κυρίως φλοιϊκά μετωποβρεγματικά άμφω, **(F)** Στεφανιαία T2* ακολουθία που δείχνει χαμηλό σήμα επίπολης στα φύλλα της παρεγκεφαλίδας, στον προμήκη μυελό, στη γέφυρα, στον μεσεγκέφαλο και στις σχισμές του Sylvius, καθώς επίσης και ατροφία της παρεγκεφαλίδας αλλήλα και των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.

διεύρυνση των υπαραχνοειδών χώρων, της παρεγκεφαλίδας και κυρίως του σκώληκα.

Στην MRI εγκεφάλου (2018), ανεδείχθησαν διάχυτα συρρέουσες μικρές εστίες παθολογικής έντασης σήματος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα χωρίς εμπλουτισμό. Στο πλαίσιο της παρούσας νοσηλείας της, διενεργήθηκε νέα (2019) MRI εγκεφάλου (με ειδικές ακολουθίες όμως αυτή τη φορά) και διαπιστώθηκε παρουσία χαμηλού σήματος στις T2WI και T2* ακολουθίες σε περιοχές όπως: α) στο φλοιό κροταφοβρεγματικά άμφω (στο οπίσθιο τμήμα της σχισμής του Sylvius), β) στα βασικά γάγγλια και λιγότερο στους θαλάμους, γ) στους οδοντωτούς πυρήνες της παρεγκεφαλίδας και λιγότερο στα εγκεφαλικά σκέλη και δ) στο πρόσθιο τμήμα του προμήκη μυελού. Στην ακολουθία T2* παρατηρήθηκε, σε έντονο βαθμό, χαμηλό σήμα επίπολης στα φύλλα της παρεγκεφαλίδας, στην επι-

φάνεια του προμήκη μυελού, της γέφυρας και του μεσεγκέφαλου. Υπήρχε ατροφική διαμόρφωση της παρεγκεφαλίδας και του σκώληκα και λιγότερο του υπερσκληνιδίου εγκεφάλου, ενώ επανελέγχονταν λίγες μικροεμφυλιστικές αλλοιώσεις αρτηριακού τύπου, στην υποφλοιώδη λευκή ουσία μετωποβρεγματικά και περικοιλιακά χωρίς παθολογικό εμπλουτισμό (Εικόνα).

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος με αισθητικές και κινητικές ταχύτητες αγωγής και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά άνω και κάτω άκρων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Επιπρόσθετα, η ασθενής υπεβλήθη σε οσφυονωτιαία παρακέντηση η οποία απέκλεισε την παρουσία ξανθοχρωμίας (4), δεν ανεδείχθησαν κύτταρα, υπήρχε ελαφρώς αυξημένο λεύ-



κωμα στο ENY (5), ενώ υπήρχε φυσιολογικό IgG-Index και απουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στην ανοσοκαθάρωση του ENY. Λοιπός αιματολογικός, βιοχημικός και ανοσολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρουσιάζουμε μια περίπτωση γυναίκας ασθενούς 62 ετών η οποία παραπέμφθηκε από εξωτερικό νευρολόγο με πιθανή διάγνωση PPMS. Από τον πλήρη έλεγχο που διενεργήθηκε όμως απορρίφθηκε η διάγνωση αυτή, αλλά αντιθέτως τεκμηριώθηκε ένας σχετικά σπάνιος μιμητής (με παρόμοια εικόνα προοδευτικής νευροεκφύλισης) και συγκεκριμένα η επιπολής αιμοσιδήρωση του ΚΝΣ, επί τη βάση των κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών δεδομένων. Σημείο-κλειδί για την διάγνωση, σε επίπεδο παρακλινικών εξετάσεων, ήταν η ακοιλουθία T2*/GRE (2, 6-11) η οποία αποτύπωσε με έμφαση την ελάττωση του μαγνητικού σήματος στα σημεία που υπήρχε η αιμοσιδήρινη.

Σε ποσοστό ~95% των ασθενών με επιπολής αιμοσιδήρωση αναφέρεται η ύπαρξη νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, όπως στην περίπτωση της ασθενούς μας και συνόδευε την δυσχέρεια βάρδισης από την οποία υπέφερε (1,8,9). Ήταν ένα κλινικό χαρακτηριστικό που απεδείχθη κόκκινη σημαία για να απορριφθεί η PPMS. Στη διαφορική διάγνωση της αταξίας άλληλωστε, η έκπτωση ακοής ως σύμπτωμα ή σημείο, φαίνεται να σχετίζεται μόνο με διάγνωση μιτοχονδριακής παθήσης ή με επιπολής αιμοσιδήρωση, με αποτέλεσμα να περιορίζεται σημαντικά το διαφοροδιαγνωστικό φάσμα και να διευκολύνεται σημαντικά η σωστή διάγνωση. Η επιρρέπεια ειδικά του αιθουσαίο-κοχλιακού νεύρου στις βλάβες που προκαλεί η επιπολής αιμοσιδήρωση πιθανολογείται ότι σχετίζεται με την πορεία του νεύρου στον υπαρχνοειδή χώρο, λόγω της οποίας καθίσταται ευάλωτο στην τοξική δράση της αιμοσιδήρινης. Την εναπόθεση της αιμοσιδήρινης στο ΚΝΣ συνοδεύει η αντιδραστική γήλωση, η απομυελίνωση και τελικώς η νευρωνική απώλεια (1).

Η αταξία είναι το δεύτερο συχνότερο κλινικό χαρακτηριστικό της επιπολής αιμοσιδήρωσης σε ποσοστό ~90% και αποτέλεσε ακριβώς την αιτία εκείνη που οδήγησε και την δική μας ασθενή στο να ζητήσει ιατρική βοήθεια (1, 8, 9). Στη διαφορική διάγνωση της αταξίας είναι πάντα χρήσιμη η αξιολόγηση της ηλικίας έναρξης, του τρόπου εξέλιξης και της παρουσίας ή μη λοιπών σημείων που την συνοδεύουν. Στις περισσότερες περιπτώσεις επιπολής αιμοσιδήρωσης η αταξία δεν είναι αμιγής αλλά συνδυάζεται με προσβολή της πυραμιδικής οδού, οδηγώντας έτσι στην εκδήλωση ενός σπαστικο-αταξικού προτύπου σε ποσοστό ~75% των πασχόντων (1). Τα πυραμιδικά σημεία ήταν πράγματι υπαρκτά και στην περίπτωση της ασθενούς μας, η οποία παρουσίαζε εκτατικά πέλματα άμφω, σημείο Hoffman στα άνω άκρα, έντονη υπερρεφλεξία με

επέκταση των τενόντιων αντανakλάσεων και ζωνρό μασπήριο αντανakλαστικό. Εξάλλου, η διαφοροδιάγνωση της αταξίας βραδείας εγκατάστασης και προοδύσας επιδείνωσης σε άτομα >25 ετών, είναι δύσκολη και περιλαμβάνει μεταξύ των άλλων την PPMS, την φαρμακευτική τοξικότητα (π.χ. φαινυτοΐνη), τη δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα, την έλλειψη βιταμίνης Ε ή Β12, την κοιλιοκάκη, την αταξία οφειλόμενη σε anti-GAD αντισώματα, τον υποθυρεοειδισμό και τον παρεγκεφαλιδικό τύπο της ατροφίας πολλαπλών συστημάτων. Στην περίπτωση δε οξείας ή υποξείας αταξίας (με ή χωρίς διαλείπουσα πορεία, με ή χωρίς προοδευτική επιδείνωση) τα εναλλακτικά ενδεχόμενα είναι ακόμη περισσότερα (12).

Η λειτουργία της παρεγκεφαλίδας είναι γνωστό ότι, πέραν του ρόλου της στην αρμονική εκτέλεση της κινητικής λειτουργίας, έχει συσχετιστεί ακόμα και με διαδικασίες όπως η μάθηση ή ακόμα και ψυχιατρικές διαταραχές όπως η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (13). Η ασθενής μας είχε πράγματι διαγνωσθεί τα τελευταία έτη από ψυχίατρο με κατάθλιψη υπό αγωγή, γεγονός που ίσως επιβεβαιώνει την συσχέτιση της συναισθηματικής διαταραχής με την συνυπάρχουσα παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία (με απόλυτη χρονική συνάφεια με αυτήν επί εδάφους ελεύθερου προηγούμενου ιστορικού κατάθλιψης), αν και θα μπορούσε να αποτελεί και επιφαινόμενο λόγω της έκπτωσης της λειτουργικότητας της ασθενούς από την πολυετή δυσχέρεια βάρδισης από την οποία υπέφερε.

Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι ακόμα και λιγότερο συχνά κλινικά σημεία που συνοδεύουν την διάγνωση της επιπολής αιμοσιδήρωσης ήταν επίσης παρόντα στην ασθενή μας, μεταξύ αυτών η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών που τεκμηριώθηκε από τον λεπτομερή νευροψυχολογικό έλεγχο, οι σφιγκτηριακές διαταραχές ακόμα και κάποιες άτυπες διαταραχές της αισθητικότητας που ανευρέθηκαν. Αντιθέτως άλλα πιο σπάνια σημεία ή συμπτώματα που εκτιμάται, βιβλιογραφικώς, ότι εμφανίζονται σε <10% των ασθενών όπως ανοσμία, ανισοκορία, προσβολή οσφρητικού ή οφθαλμοκινητικών νεύρων, αυχενάλγία, ραχιαλγία, σημεία προσβολή κατώτερου κινητικού νευρώνα (1), επιληπτικές κρίσεις (14) ή παροδικά εστιακά νευρολογικά σημεία (10) δεν ανευρέθησαν στην εν λόγω ασθενή.

Στο ~50% των περιπτώσεων επιπολής αιμοσιδήρωσης, δεν ανευρίσκεται τελικά κάποιο σαφές αίτιο (που να οδηγεί σε χρόνια και επαναλαμβανόμενη διαρροή αίματος στις λεπτομήνιγγες) οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις η νόσος θεωρείται «ιδιοπαθής». Σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν υπάρχει κάποια αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση που να αντιμετωπίζει αιτιολογικά τη νόσο, παρά μόνο η παροχή συμπτωματικής υποστήριξης. Πειραματικές θεραπείες που αποσκοπούν στην απόσπηση δεν φαίνεται να προσφέρουν πειστικά αποτελέσματα (1). Από την άλλη πλευρά, η αμυλοειδική αγγειοπάθεια (10) που εμφανίζεται σε





ηλικιωμένα άτομα, η υπαρχονοειδής αιμορραγία ή παλιό τραύμα (4) θεωρούνται όλα πάντως πιθανά αίτια αιμοσιδήρωσης (8,9). Με σκοπό τον αποκλεισμό του υπολοίπου ~50% [με δυνητικώς αναστρέψιμο αίτιο που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αιμορραγία εντός του ΚΝΣ (1, 3, 6, 7, 15)], η ασθενής δρομολογήθηκε για να υποβληθεί σε συμπληρωματικό έλεγχο (11) με MRA ενδοκράνιων αγγείων και απεικονιστικό έλεγχο όλου του ΚΝΣ με MRI ΑΜΣΣ και ΘΜΣΣ προς αποκλεισμό της πιθανότητας αδιάγνωστου ενδοκράνιου ανευρύσματος, αγγειακής δυσπλασίας, νεοπλάσματος ή άλλης βλάβης (4, 16), αποτελέσματα τα οποία και εκκρεμούν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain J Neurol.* 1995 Aug;118 (Pt 4):1051-66.
2. Posti JP, Juvola S, Parkkola R, Roine S. Three cases of superficial siderosis of the central nervous system and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2011 Oct;153(10):2067-73.
3. Kumar N. Superficial siderosis: associations and therapeutic implications. *Arch Neurol.* 2007 Apr;64(4):491-6.
4. Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA, Miller GM, Piepgras DG, Ahlskog JE. Superficial siderosis. *Neurology.* 2006 Apr 25;66(8):1144-52.
5. Durieux A, Flocard F, Ferreira A, Azulay JP, Felten O, Navarro V, et al. [Superficial siderosis of the central nervous system]. *Rev Neurol (Paris).* 1999 Mar;155(3):201-7.
6. Ting SKS, Prakash KM. A rare cause of cerebellar ataxia syndrome: superficial siderosis of central nervous system. *Acta Neurol Taiwanica.* 2011 Dec;20(4):257-61.
7. Hug A, Hartmann M, Grau A. [Superficial siderosis of the CNS. 2 cases and a review of the literature]. *Nervenarzt.* 2004 Jun;75(6):584-8.
8. Arion S, Krolak-Salmon P, Cotton F. [Superficial siderosis, an underestimated entity]. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* 2011 Oct;38(4):223-31.
9. Calvo M, de Miguel C, Pinel A, Ortega JM, Aladro Y. [Diffuse superficial siderosis of the central nervous system: four case reports and review of the literature]. *Rev Neurol.* 2014 Oct 16;59(8):354-8.
10. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron J-C, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain J Neurol.* 2015 Aug;138(Pt 8):2126-39.
11. Kumar N. Neuroimaging in Superficial Siderosis: An In-Depth Look. *Am J Neuroradiol.* 2010 Jan 1;31(1):5-14.
12. Κούτσος Γ, Πάνας Μ. Προσεγγίζοντας τις κληρονομικές αταξίες. Περιοδικό *Νευρολογία* 233. 2014;20-6.
13. Gold A, Toomey R. *The role of cerebellar impairment in emotion processing: a case study.* - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Jan 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345063>.
14. Wang K, Xu Z, Xiong G, Benyan L. Superficial siderosis of the central nervous system manifested with seizures. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2010 Feb;17(2):277-8.
15. Aquilina K, Kumar R, Lu J, Rawluk D. Superficial siderosis of the central nervous system following cervical nerve root avulsion: the importance of early diagnosis and surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2005 Mar;147(3):291-7; discussion 297.
16. Cohen-Gadol AA, Krauss WE, Spinner RJ. Delayed central nervous system superficial siderosis following brachial plexus avulsion injury. Report of three cases. *Neurosurg Focus.* 2004 May 15;16(5):E10.

