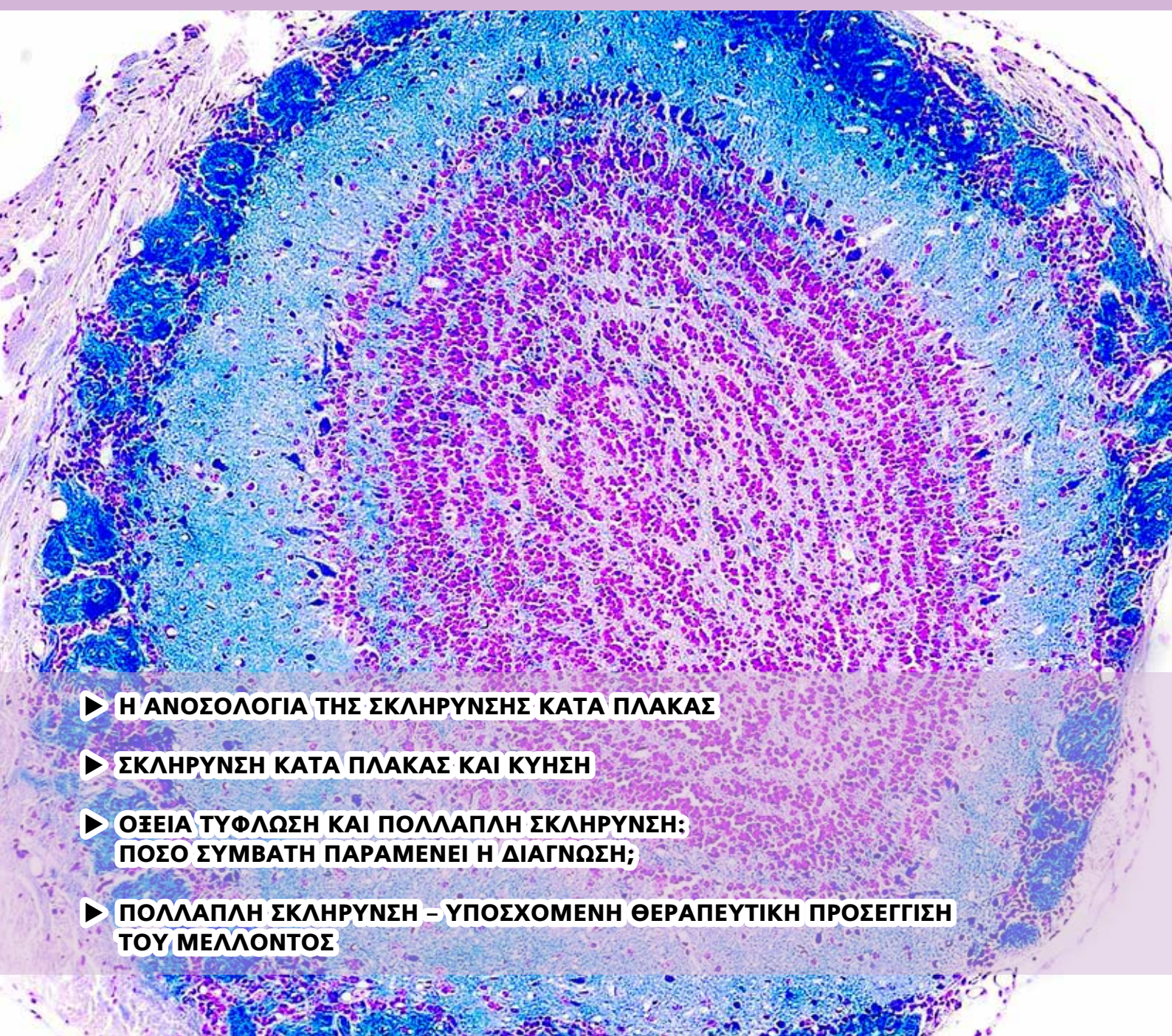
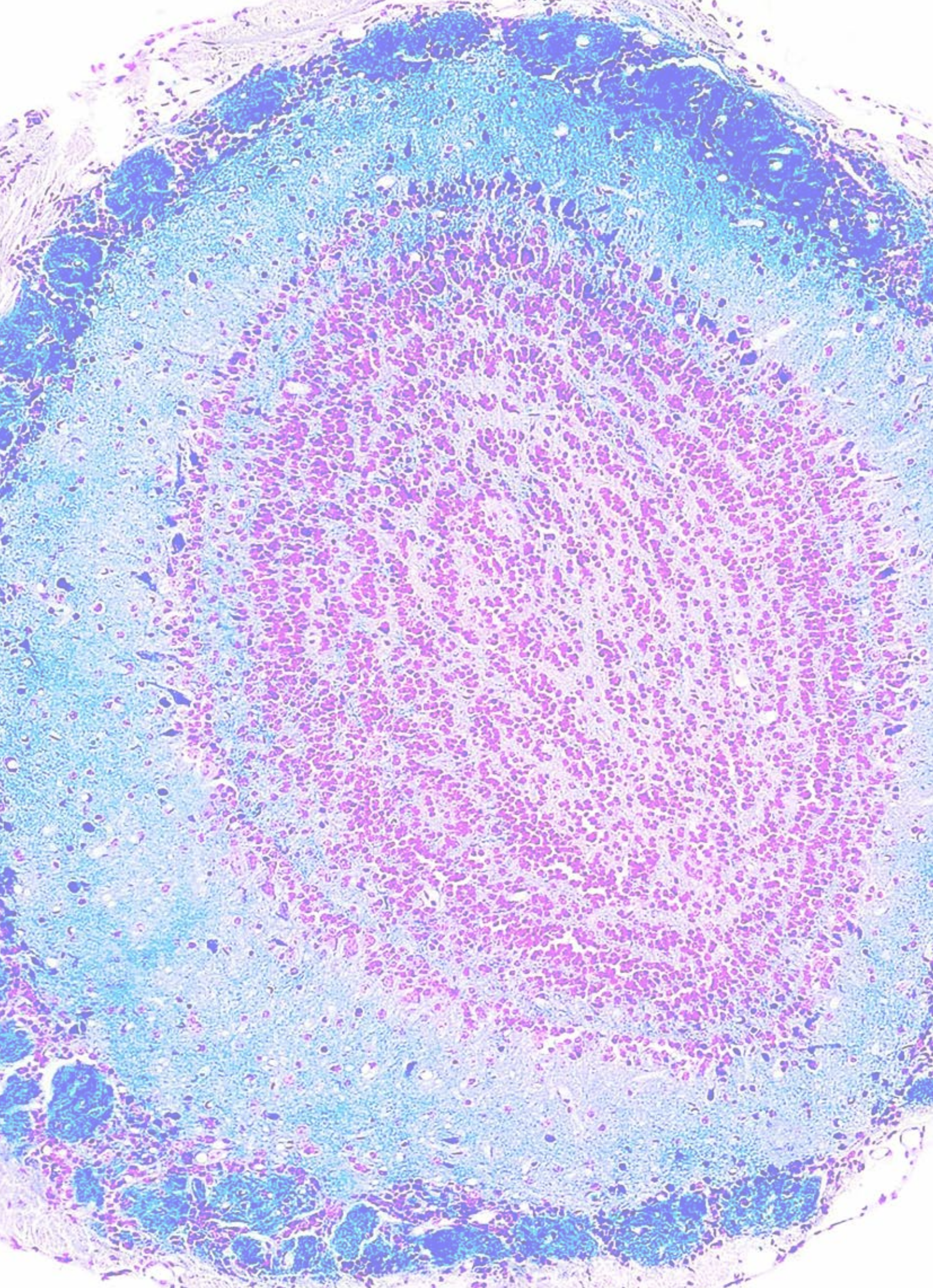


Νευροανοσολογία

Απρίλιος - Μάιος - Ιούνιος 2020
April - May - June 2020

Τόμος 1 - Τεύχος 3
Vol. 1 - Issue 3

- 
- ▶ **Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ**
 - ▶ **ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ**
 - ▶ **ΟΞΕΙΑ ΤΥΦΛΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ:
ΠΟΣΟ ΣΥΜΒΑΤΗ ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ;**
 - ▶ **ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ - ΥΠΟΣΧΟΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΟΣ**





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 1, Τεύχος 3, Απρίλιος - Μάιος - Ιούνιος 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 3^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Δ. Κίτσος

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.lychnia.com

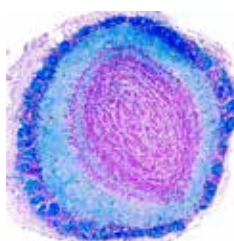
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

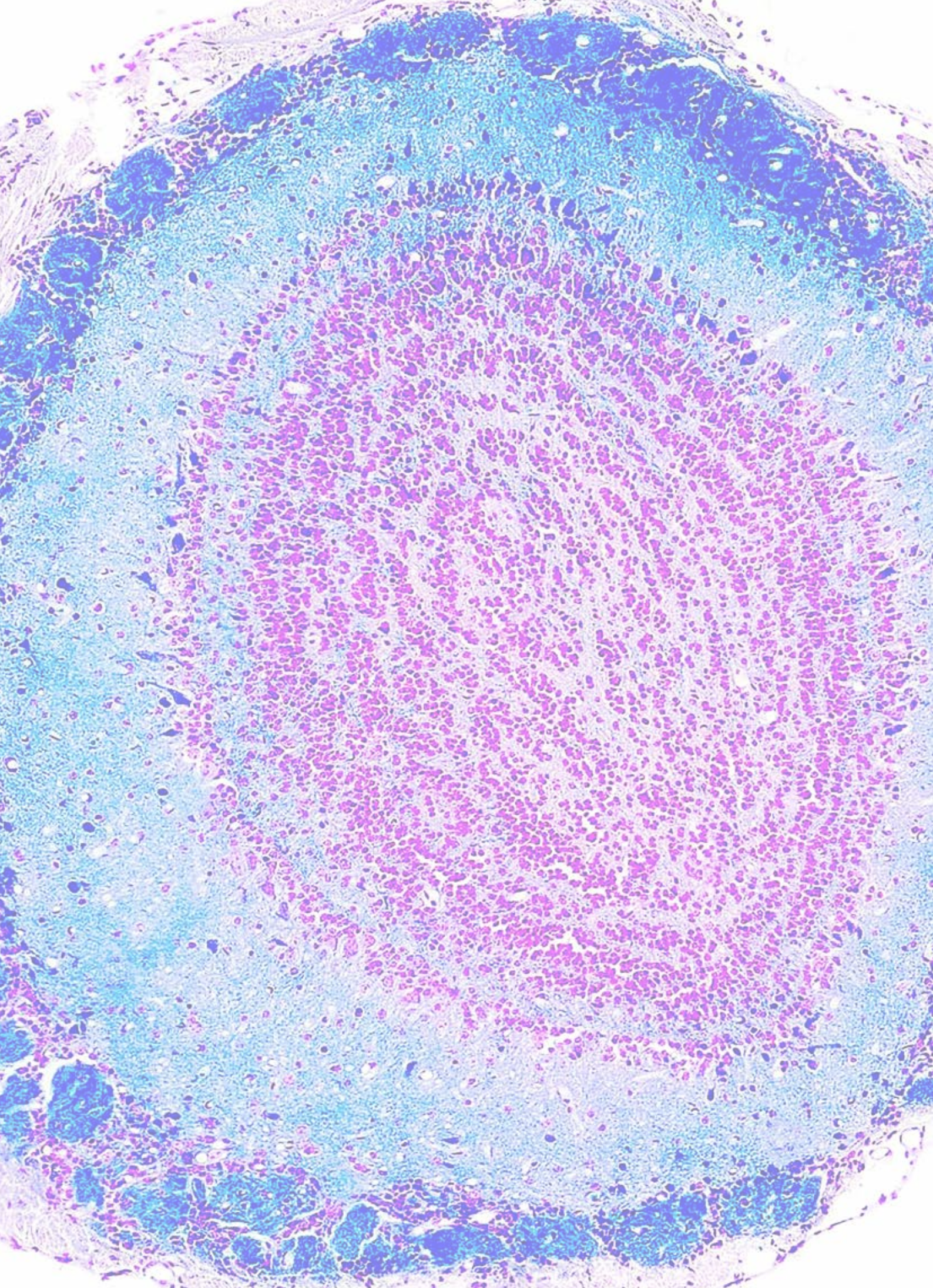
- ▶ Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ
Αρτεμιάδης Αρτέμιος, Μπακιρτζής Χρήστος 8
- ▶ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ
Μπομπόγια Σοφία, Κίτσος Δημήτριος, Βουμβουράκης Κωνσταντίνος 17
- ▶ ΟΞΕΙΑ ΤΥΦΛΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ:
ΠΟΣΟ ΣΥΜΒΑΤΗ ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ;
Περίδου Συγκλητή-Ερριέττα, Βαβουγιός Γεώργιος, Ντόσκας Τριαντάφυλλος 23
- ▶ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ – ΥΠΟΣΧΟΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΟΣ
Μαληκίδης Ονούφριος, Σαββάκη Μαρία 26



Φωτογραφία οπτικού μικροσκοπίου:

Δείχνει φυσιολογική έκφραση μυελίνης στον οσφρητικό βολβό εγκεφάλου μύος. Χρώση Luxol Fast Blue Μυελίνη (μπλε), πυρήνες ροζ-κόκκινοι. Μεγέθυνση 10X.
Η φωτογραφία προερχεται από το Εργαστήριο Πειραματικής Νευροανοσολογίας της Β' Νευρολογικής Κλινικής ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ., από την κ.Τουλούμη Όλγα, δημοσίευτες παρατηρήσεις.







Official Journal of the Hellenic
Neuroanatomical Society
23, Politechniou
P.C. 546 25
THESSALONIKI - GREECE
Tel.: +30 2313 050 426
www.helani.gr journal@helani.gr

HELANI BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

I. Hliopoulos

EDITOR 3rd ISSUE

D. Kitsos

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

- ▶ THE IMMUNOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS
Artemiadis Artemios, Bakirtzis Christos 8
- ▶ PREGNANCY IN MULTIPLE SCLEROSIS
Bobogia Sofia, Kitsos Dimitrios, Voumvourakis Konstantinos 17
- ▶ ACUTE BLINDNESS AND MULTIPLE SCLEROSIS:
WHAT'S THE COMPATIBILITY OF THOSE TWO ENTITIES?
Pelidou Sygkliti-Henrietta, Vavougios George, Ntoskas Triantafyllos 23
- ▶ NOVEL MOLECULAR LEADS FOR MULTIPLE SCLEROSIS
Malikidis Onoufrios, Savvaki Maria 26

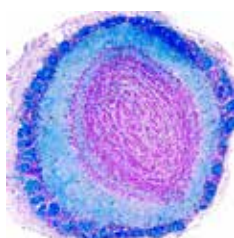
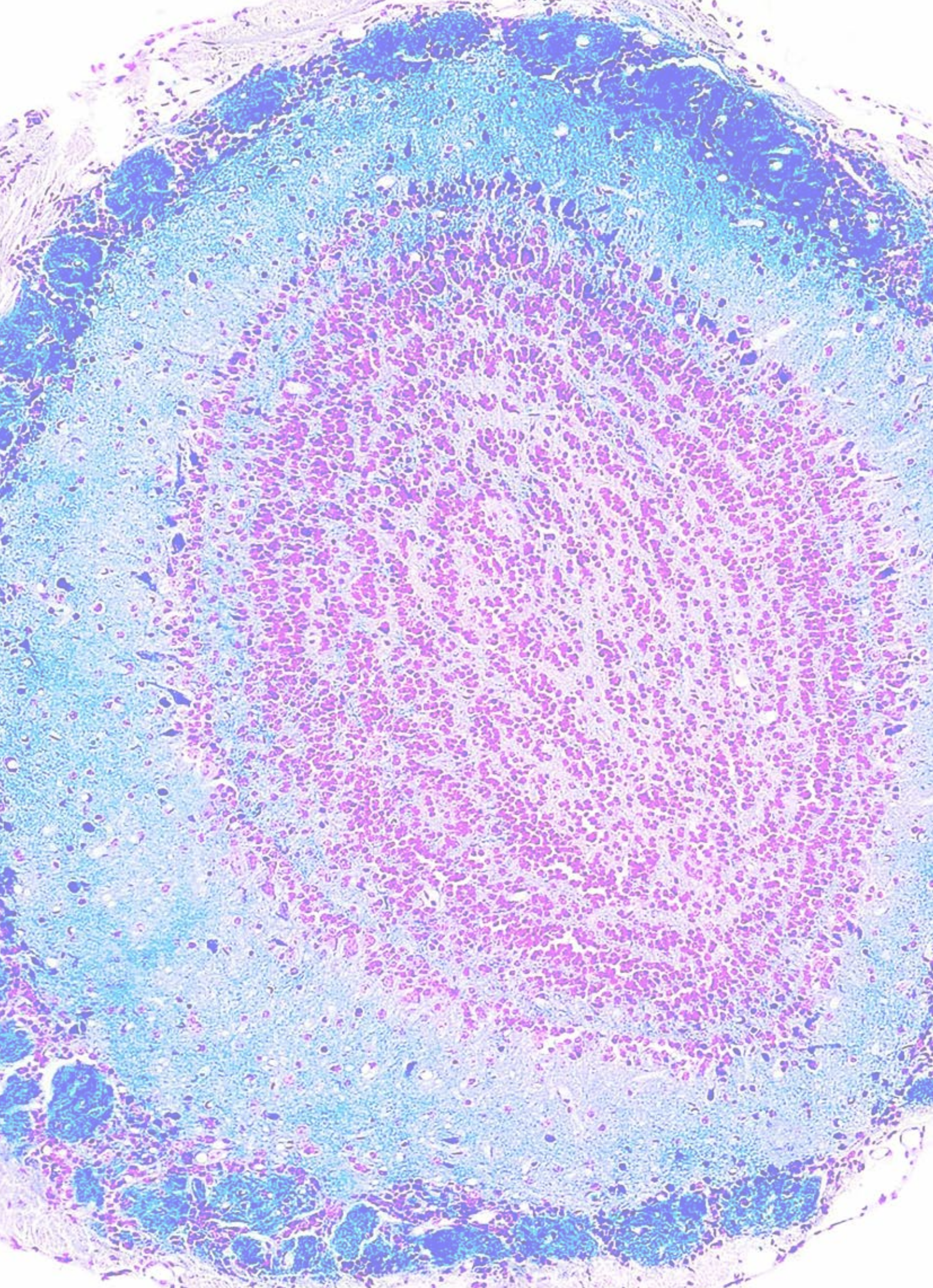


Photo from optical microscope:

Showing normal expression of myelin in the olfactory bulb of mouse brain. Stained with Luxol Fast Blue, myelin (blue), pink-red nuclei. Magnification 10X.

The photo is provided by the Laboratory of Experimental Neuroimmunology of the B' Dept of Neurology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, from Touloumi Olga, unpublished dat







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.**

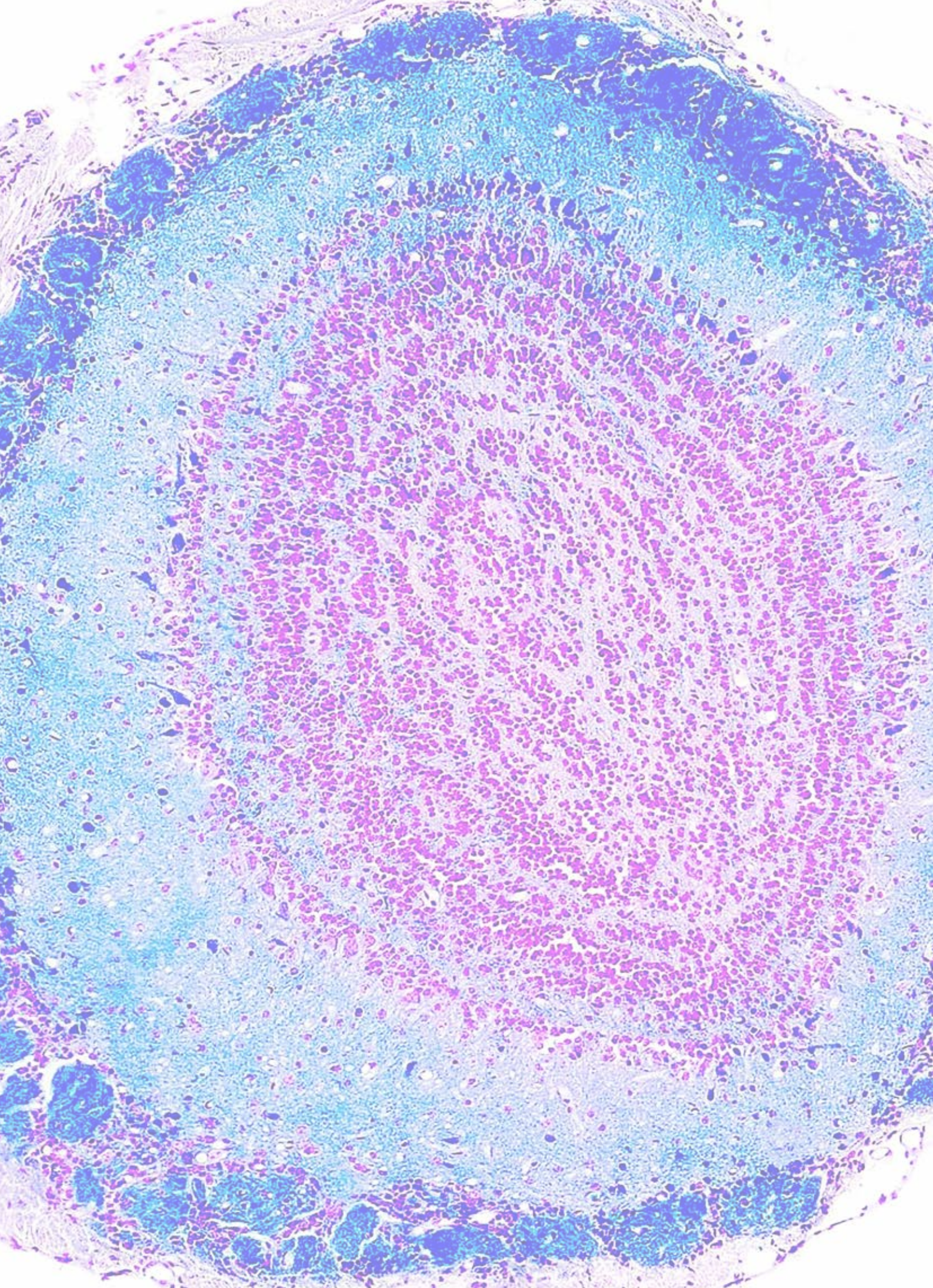
Στο παρόν τεύχος παρουσιάζονται ένα ενδιαφέρον κλινικό περιστατικό που θέτει χρήσιμα διαφοροδιαγνωστικά ερωτήματα. Αποτελεί ένα περιστατικό εγκάρσιας μυελίτιδας το οποίο αρχικά είχε λάβει διαφορετική διάγνωση και μας επιτρέπει να μην ξεχνάμε την οντότητα αυτή και τις διαγνώσεις που υποκρύπτονται.

Επίσης παρουσιάζονται τρία άρθρα ανασκόπησης. Το πρώτο είναι μία επιθεώρηση της ανοσολογίας της Ποιηλαπλής Σκλήρυνσης, το δεύτερο είναι μία επιθεώρηση της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με Ποιηλαπλή Σκλήρυνση και των βασικών πρωτοκόλλων που θα πρέπει να συζητώνται με ασθενείς που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν ώστε να ληφθούν οι καλύτερες δυνατές αποφάσεις και το τρίτο είναι μία επιθεώρηση νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων στην Ποιηλαπλή Σκλήρυνση σε μία προσπάθεια να νικηθεί ο χρόνος.

Πρόκειται για μία σειρά από χρήσιμα άρθρα για τον κλινικό νευρολόγο από τα οποία μπορεί να αντλήσει χρήσιμες πληροφορίες για την καθημερινή κλινική του/της πράξη.

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

Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Αρτεμιάδης Αρτέμιος¹, Μπακιρτζής Χρήστος²

¹ Τμήμα Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

² 2^ο Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) είναι μία πολυπαραγοντική, αυτοάνοση νόσος που προκαλεί εστίες απομυελίνωσης κυρίως στη λευκή ουσία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Σχετικά νεότερα παθολογοανατομικά δεδομένα έχουν αποκαλύψει την παρουσία φλοιικών απομυελινωτικών εστιών και διάχυτης νευροφλεγμονής στη λευκή και φαιά ουσία του εγκεφάλου, που συντηρούνται από μία διάχυτη μνηγιγική φλεγμονή αλληλά και μνηγιγικούς θυλάκους από Τ- και Β-λεμφοκύτταρα, ειδικά στις προοδευτικές μορφές της νόσου. Αυτό καθιστά τη φλεγμονή ως κεντρικό ενορχηστρωτή της παθογένειας της νόσου τόσο στις πρώιμες όσο και στις όψιμες μορφές της νόσου. Δεν είναι ακόμα γνωστό ποιο αντιγόνο προκαλεί την πρωταρχική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού στην περιφέρεια, ενώ έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί για την παρουσία μυελινοειδικών αντιγονικών επιτόπων σε ιστούς έξω από το ΚΝΣ. Σε κάθε περίπτωση η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού του εγκεφάλου αποτελεί την αρχική παθογενετική προϋπόθεση για την είσοδο των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ, την προσέλκυση επιπλέον ανοσοκυττάρων και την επακόλουθη οξεία νευροφλεγμονή με καταστροφή κυρίως της μυελίνης και δευτερογενώς των νευραξόνων του προσβεβλημένου νευρικού ιστού. Με την πρόοδο της νόσου η νευροφλεγμονή διαμερισματοποιείται και η επιπρόσθετη μη ανοσομεσολαβούμενη νευροεκφύλιση συμβάλλει στην περαιτέρω καταστροφή του νευρικού ιστού. Στην παρούσα ανασκόπηση εκτός από τη βασική ανοσοπαθολογία της νόσου, θα παρουσιαστούν επίσης συνοπτικά κάποιες από τις κυριότερες αιτιοπαθογενετικές θεωρίες για τη ΣΚΠ.

Λέξεις κλειδιά: σκλήρυνση κατά πλάκας, ανοσολογία, ανοσοπαθολογία, παθογένεια

THE IMMUNOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS

Artemiadis Artemios¹, Bakirtzis Christos²

¹ Department of Neurology, Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

² 2nd Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a multifactorial, autoimmune disease that primarily causes demyelination of the white matter of the central nervous system (CNS). Recent pathology studies have also disclosed the presence of demyelinating cortical lesions and diffuse neuro-inflammation of both the grey and white matter that seem to be fueled by a diffuse meningeal inflammation along with the associated T- and B-cell follicle-like meningeal aggregates, especially in the progressive types of the disease. These findings place neuro-inflammation at the center of the MS pathogenesis during both the early and the late phases of the disease. A single autoantigen causing the activation of the autoimmunity in MS still remains elusive, while several theories have been postulated to explain the presence of myelin antigen epitopes outside the CNS. In any case, the breakdown of the blood-brain barrier is the inaugural pathogenic event permitting the entry of activated lymphocytes into the CNS and the chemoattraction of further immune cells that in synergy lead to the propagation of neuro-inflammation and the subsequent destruction of myelin and secondarily of the neuraxons of the affected tissue. With disease progression, the neuro-inflammation





becomes compartmentalized into the CNS and the effect of the non-inflammatory neurodegeneration is added to cumulative lead to further tissue destruction. Besides the basic immunopathogenesis of MS, the present narrative review also briefly presents some of the main etiopathogenic theories of M.

Key words: multiple sclerosis, immunology, immunopathogenesis, pathogenesis

1. Εισαγωγή

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ) είναι μία πολυ-παραγοντική, αυτοάνοση και απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Ο όρος πολυπαραγοντική υποδηλώνει την απουσία ενός αποσαφηνισμένου γενετικού ή περιβαλλοντικού αιτίου που να οδηγεί στην εκκίνηση της αυτοανασίας και της νευροφλεγμονής που προκαλεί απομυελίνωση. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι συνολικά οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στο 40-60%, το περιβάλλον περίπου στο 30% και η αλληλεπίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στο 10-30% της επιρρέειας στη νόσο (1-3). Πράγματι, ο απλότυπος DRB1*1501 του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC), γενετικοί πολυμορφισμοί σε γονίδια ιντερλευκινών (π.χ. IL-2, IL-7) και κυτοκινών (π.χ. tumor necrosis factor α -TNF α , heat shock proteins-HSPs κ.α.), η έλλειψη βιταμίνης D σε μικρή ηλικία, ο μικρός βαθμός έκθεσης σε ιούς και μικρόβια στην παιδική ηλικία (υπόθεση υγιεινής), η λοίμωξη με τον ιό Epstein-Barr Virus (EBV) σε μεγάλη ηλικία, το κάπνισμα και η παχυσαρκία είναι μερικοί μόνο από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνους που έχουν βρεθεί να σχετίζονται, συσσωρευτικά, με τον κίνδυνο νόσησης από ΣκΠ (1).

Ως εκ τούτου η μελέτη της ανοσοπαθγένειας της νόσου είναι σημαντική όχι μόνο για την κατανόηση του μηχανισμού των επιδράσεων αυτών των παραγόντων κινδύνου στη ΣκΠ, αλλά πολύ περισσότερο και για την ανάπτυξη θεραπειών που θα αναχαιτίζουν την πορεία της νόσου. Στην παρούσα ανασκόπηση θα επιχειρηθεί η περιγραφή της παθογένειας της ΣκΠ με βάση τα παθολογοανατομικά και ανοσολογικά δεδομένα των δημοσιευμένων μελετών.

2. Η παθογένεια της νόσου σε σχέση με τα παθολογοανατομικά δεδομένα

2.1. Απομυελινωτικές εστίες της λευκής ουσίας

Το χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα της νόσου στο ΚΝΣ είναι οι απομυελινωτικές πλάκες ή εστίες. Η εξέταση αυτών των πλάκων έχει αποκαλύψει τις ακόλουθες βασικές παθογενετικές διαδικασίες: απομυελίνωση με τη φαγοκυττάρωση της μυελίνης από τα

μακροφάγα, ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, απώλεια νευραξόνων και αστρογλοιακή ουλή (4,5). Σε μία οξεία ενεργή εστία, η νευροφλεγμονή απαντάται σε όλη την έκταση της βλάβης (μακροφάγα στο κέντρο της πλάκας και ενεργοποίηση της μικρογλοίας στην περιφέρειά της), ενώ στην χρόνια ενεργή εστία στην περιφέρεια της (4-6). Αντίθετα σε μία χρόνια ανενεργή εστία η νευροφλεγμονή αντικαθίσταται από την αστρογλοιακή ουλή με σημαντική απώλεια νευραξόνων και κυρίως μυελίνης στην περιοχή (4-6).

Από πολλά χρόνια, έχουν αναγνωριστεί τέσσερις βασικοί τύποι των απομυελινωτικών πλάκων (4-7). Οι τύποι I (συχνότητα 15%) και II (συχνότητα 58%) χαρακτηρίζονται από περιφλεβική φλεγμονή με παρουσία κυττάρων της επίκτητης ανοσίας (κυρίως CD8+, αλλά και CD4+ T-ημφοκύτταρα, B-ημφοκύτταρα, πλάσματοκύτταρα και μονοκύτταρα), μακροφάγων και ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων, με τον τύπο II να ξεχωρίζει για την παρουσία κυρίως κυττάρων της χυμικής ανοσίας (π.χ. Th2 CD4+ βοηθητικά T-ημφοκύτταρα και B-ημφοκύτταρα) και ανίχνευση αντισωμάτων και ενεργοποιημένου συμπληρώματος στις περιοχές της βλάβης. Επίσης, στους δύο παραπάνω τύπους απομυελινωτικών πλάκων ανιχνεύεται ποικίλου βαθμού επαναμυελίνωση από πρόδρομα ολιγοδεντροκύτταρα που επιστρατεύονται στην περιοχή της βλάβης.

Αντίθετα, στον τύπο III (συχνότητα 26%), οι εστίες εμφανίζουν μη περιφλεβική φλεγμονή, ενώ επικρατεί η απόπτωση των ολιγοδεντροκυττάρων (με σημαντική απώλεια της πρωτεΐνης MAG-Myelin Associated Glycoprotein) στα πλαίσια ολιγοδεντροπάθειας με σημαντική απώλεια των νευραξόνων. Τέλος στον τύπο IV (συχνότητα 1% και κυρίως στην πρωτοπαθή προϊούσα μορφή της νόσου) παρατηρείται περιφλεβική ή μη φλεγμονή με την παρουσία ημφοκυττάρων και μακροφάγων και σημαντική μη αποπτική απώλεια ολιγοδεντροκυττάρων με δευτερογενή καταστροφή νευραξόνων. Στους δύο παραπάνω τύπους φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική πρωτογενής καταστροφή των ολιγοδεντροκυττάρων (πιθανά από τοξικούς παράγοντες της φλεγμονής) και μειωμένη ως ανύπαρκτη επαναμυελίνωση, με εξαίρεση τον τύπο Balo που θεωρείται παραλλαγή του τύπου III (7).

Με τη χρονιότητα της νόσου οι εστίες απομυελίνωσης τείνουν να συσσωρεύονται σε περιοχές χαμηλής



αιμάτωσης (π.χ. μεθοριακές ζώνες) όπου η αναμενόμενη υποξία έχει ως αποτέλεσμα την οξειδωτική νευροεκφύλιση του νευρικού ιστού (6).

2.2. Απομυελινωτικές εστίες της φαιάς ουσίας

Αν και για χρόνια η ΣκΠ θεωρούταν νόσος μόνο της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, σχετικά πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν την παρουσία εστιών απομυελίνωσης και στο φλοιό του εγκεφάλου, ήδη από τα πρώτα στάδια, αλλά είναι πιο εμφανείς στις προοδευτικές μορφές (πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς) της νόσου (6,8).

Οι φλοιικές εστίες της ΣκΠ εμφανίζουν μικρή συσχέτιση με τις αντίστοιχες της λευκής ουσίας και άρα θεωρείται ότι αναπτύσσονται παράλληλα με αυτές. Σε σύγκριση με τις εστίες στη λευκή ουσία, οι φλοιικές εστίες έχουν λιγότερα CD3+ κύτταρα (T-λεμφοκύτταρα) και μακροφάγα, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (ΑΕΦ) είναι λιγότερο διαπερατός, ενώ επικρατεί η ενεργοποίηση της μικρογλοίας που φαίνεται να συντηρεί τη νευροφλεγμονή στο φλοιό (8). Οι εστίες αυτές είναι επίσης περιφλεβικές και εντοπίζονται είτε υποφλοιωδώς (τύπος I), είτε αποκλειστικά στο φλοιό (τύπος II), είτε στις μνιγγες με επέκταση μέχρι τη στιβάδα 3 και 4 του νεοφλοιού και επιμήκως στις γειτονικές αύλακες και έλικες (τύπος III) (6). Οι εστίες τύπου III γειτνιάζουν με μνιγγικές εναποθέσεις λεμφοκυττάρων (λεμφοζίδια), όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

2.3. Η διάχυτη νευροφλεγμονή

Εκτός όμως από τις απομυελινωτικές εστίες, μία επιπλέον παράλληλη παθογενετική διαδικασία είναι η διάχυτη νευροφλεγμονή της λευκής και φαιάς ουσίας απουσία διακριτών εστιών απομυελίνωσης (4,5,8). Η διάχυτη βλάβη του φαινομενικά υγιούς νευρικού ιστού χαρακτηρίζεται κυρίως από ενεργοποιημένη μικρογλοία, αλλά και από τη παρουσία φλεγμονωδών διηθήσεων με απώλεια νευραξόνων και δημιουργία αστρογλοιακής ουλής (6). Ένα μέρος μόνο της διάχυτης φλεγμονής μπορεί να αποδοθεί στις προϋπάρχουσες απομυελινωτικές εστίες (βλ. Wallerian κατιούσα και ανιούσα νευροεκφύλιση). Ένα σημαντικό μέρος αποδίδεται στην αργή συσσώρευση αλληλοεπιδρώντων T- (κυρίως CD8+, αλλά και CD4+) και B-λεμφοκυττάρων (κυρίως CD20+ και πλάσματοκύτταρα), χωρίς σημαντική αύξηση της διαπερατότητας του ΑΕΦ, στις περιοχές των μνιγγων και των περιοχών Virchow-Robin (9,10).

Η μνιγγική φλεγμονή είναι ορατή από τα πρώτα στάδια της νόσου, αλλά είναι πιο έντονη στην πρωτοπαθή και δευτεροπαθή προϊούσα ΣκΠ (11). Η κατά τόπους συσσώρευση λεμφοκυττάρων οδηγεί στο σχηματισμό θυλάκων (λεμφοζίδια) φλεγμονής με αλληλοεπιδρώντα T-λεμφοκύτταρα και ώριμα B-λεμφοκύτταρα (11,12). Από αυτές τις περιοχές της μνιγγικής φλεγμονής και αργότερα των λεμφοζιδίων

παράγεται ένας άγνωστος μέχρι στιγμής διαλυτός παράγοντας (έχουν προταθεί το κεραμίδιο και σεμαφορίνη 4A από τα B-λεμφοκύτταρα), ο οποίος τοπικά ή απομακρυσμένα από το σημείο παραγωγής του, συμβάλλει στην επέκταση, ή λιγότερο συχνά δημιουργία, των απομυελινωτικών εστιών στη λευκή και φαιά ουσία (ειδικά τύπου III φλοιικές εστίες) και κυρίως στη διάχυτη νευροφλεγμονή και τη σχετιζόμενη με αυτή νευροεκφύλιση (6, 9-11). Η παραπάνω μνιγγική φλεγμονή και η διάχυτη βλάβη της φαιάς και λευκής ουσίας με ταυτόχρονη επέκταση των απομυελινωτικών εστιών, αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό στόχο για το μέλλον ειδικά για τις προοδευτικές μορφές της νόσου (12).

Συμπερασματικά, με βάση τα παθολογοανατομικά δεδομένα στη ΣκΠ συνυπάρχουν τέσσερις παράλληλες παθογενετικές διαδικασίες: η εστιακή βλάβη της λευκής ουσίας, η εστιακή βλάβη της φαιάς ουσίας, η διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας και η διάχυτη βλάβη της φαιάς ουσίας. Αυτό καταρρίπτει προηγούμενες αντιλήψεις ότι η παθογένεια της νόσου περιλαμβάνει μόνο την εστιακή απομυελίνωση της λευκής ουσίας. Σήμερα επίσης είναι κατανοητό ότι η διάχυτη ήπια νευροφλεγμονή της φαιάς και λευκής ουσίας προκαλεί ανοσομεσολαβούμενη νευροεκφύλιση που εμφανίζεται ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου, αλλά είναι πιο έντονη στα όψιμα στάδια, όπου επιπλέον προστίθεται η μη ανοσομεσολαβούμενη νευροεκφύλιση. Η σημασία της φλεγμονής στην πρωτοπαθή και δευτεροπαθή προοδευτική μορφή της ΣκΠ υπογραμμίζουν τη χρήση ανοσοτροποποιητικής αγωγής σε αυτούς τους τύπους, ειδικά όταν υπάρχουν κλινικές και απεικονιστικές ενδείξεις ενεργότητας με επέκταση των εστιών, μνιγγικής φλεγμονής ή ταχέως επιδεινούμενη εγκεφαλική ατροφία.

3. Η ανοσοπαθογένεια της ΣκΠ

3.1. Η διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος στη ΣκΠ

Στα αρχικά στάδια η διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος ξεκινά στο λεμφικό ιστό της περιφέρειας («outside-in» μοντέλο), με την παρουσίαση αντιγονικών επιτόπων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ), με κυριότερο εκπρόσωπο τα δενδριτικά κύτταρα. Τα βοηθητικά CD4+ (κυρίως Th1 τύπου) T-λεμφοκύτταρα, είναι τα κυριότερα κύτταρα που ενεργοποιούνται τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια της νόσου (13). Είναι ενδεικτικό, ότι η μετάγγιση των αντιγονοειδών για μυελίνη Th1 κυττάρων σε πειραματικά μοντέλα μπορεί να μεταφέρει τη νόσο στα τρωκτικά. Σε μεταγενέστερα στάδια, τα κυτταροτοξικά CD8+ T-λεμφοκύτταρα και τα βοηθητικά Th17 λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι παίζουν σημαντικότερο ρόλο στην πρωταρχική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού από ότι τα Th1 λεμφοκύτταρα (13).





Δεν είναι ακόμα αποσαφηνισμένο, ποια είναι εκείνα τα αυτοαντιγόνα που συμμετέχουν στην πρωταρχική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού στη ΣκΠ. Τόσο μυελινικά, με κυριότερο εκπρόσωπο το MBP (myelin basic protein) και το PLP (proteolipid protein) μόριο, όσο και μη μυελινικά (S100β, Αβ κρυσταλλίνη κ.ά.) έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί (14,15). Η ενδομοριακή και η διαμοριακή επιτοπική διασπορά που παρατηρούνται στη νόσο (ειδικά για τα MBP και PLP μόρια) θα μπορούσε να εξηγήσει σε ένα βαθμό την αδυναμία αποσαφηνίσεως κάποιου συγκεκριμένου αυτοαντιγόνου και να ερμηνεύσει παράλληλα τη χρονιότητα της νευροφλεγμονής.

Σε κάθε περίπτωση, η διέγερση των βοηθητικών και κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων γίνεται μετά την αναγνώριση αντιγόνων στην αύλακα του μορίου MHC τάξης II στην επιφάνεια των ΑΠΚ, με τη βοήθεια του TCR (T-cell receptor) υποδοχέα τους (τριμοριακό σύμπλεγμα), παρουσία συνδιεγερτικών μορίων (κυρίως B7.1, B7.2). Η σημασία της συγγένειας και ειδικότητας των μορίων MHC κλάσης II στην αντιγονοπαρουσίαση διαφαίνεται επίσης και από την επιρρέπεια στη νόσο ατόμων με τον DRB1*1501/DRB5*0101 απλότυπο (2).

Δεν είναι επίσης ακόμα γνωστό πως τα μυελινικά αντιγόνα μεταφέρονται στην περιφέρεια και συναντώνται στους λεμφαδένες από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η γνώση για την περιφερική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού στη ΣκΠ προέρχεται κυρίως από το πειραματικό μοντέλο EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis) της ΣκΠ και από την ανίχνευση ενεργοποιημένων μυελινο-ειδικών βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων στο αίμα ασθενών. Η παροχέτευση του ENY μέσω του λεμφικού ιστού του ρινικού βλεννογόνου, αποτελεί μία πιθανή οδό μεταφοράς (13,16,17). Δεν μπορεί επίσης να αποκλειστεί το ενδεχόμενο της διασταυρούμενης αντίδρασης με άλλα μη μυελινικά αντιγόνα (π.χ. από ιούς, τοξίνες κ.α.) που απαντώνται εκτός ΚΝΣ. Επιπλέον έχει προταθεί η πιθανότητα η πρωταρχική αντιγονοπαρουσίαση να λαμβάνει χώρα στις μήνιγγες του εγκεφάλου από τα ΑΠΚ της περιοχής, όπου η παρουσία μυελινικών επιτόπων είναι πιο άφθονη λόγω της κυκλοφορίας του ENY (13).

Με την απουσία ανασταλτικών μηχανισμών κατά την αντιγονοπαρουσίαση, τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα είναι ικανά να πυροδοτήσουν περαιτέρω, και σε χρόνια βάση, τη φλεγμονή στο νευρικό σύστημα. Ο κύριος ανασταλτικός μηχανισμός της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων είναι τα ρυθμιστικά CD4+ CD25+ T-λεμφοκύτταρα (Treg) που ενεργοποιούνται συνδεδόμενα με τα ΑΠΚ δενδριτικά κύτταρα παράγοντας αντιφλεγμονώδεις παράγοντες όπως IL-10 και TGFβ (transforming growth factor β) (13,17,18). Στη ασθένεια με ΣκΠ, αν και ο αριθμός των ρυθμιστικών κυττάρων δεν διαφέρει από τους υγιείς, ο μηχανισμός αυτός της ανοσολογικής ανοχής δυσλειτουργεί, κυρίως σε επίπεδο των μορίων συν-

διέγερσης (π.χ. CD58/LFA-3) (17,18). Η αύξηση των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εξηγεί επίσης την ύφεση της νόσου σε αυτήν την περίοδο της ζωής των ασθενών (19).

3.2. Η είσοδος των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ

Η διάσπαση του ΑΕΦ είναι σημαντικό στάδιο για την εκκίνηση της νευροφλεγμονής στη ΣκΠ. Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα μέσα από τον ΑΕΦ, συνδεδόμενα με μόρια προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα T-λεμφοκύτταρα θα ενεργοποιηθούν εκ νέου από ΑΠΚ των μηνίγγων και των περιαγγειακών χώρων, κυρίως από επιτηρούντα το ΚΝΣ μακροφάγα, αλλά και από τα τοπικά δενδριτικά κύτταρα και από τα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν μόρια MHC στην επιφάνεια τους (20). Η επακόλουθη περαιτέρω ενεργοποίηση των αυτοδραστικών T-λεμφοκυττάρων διεγείρει την παραγωγή κυτοκινών και την έκφραση ενδοθηλιακών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (π.χ. intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1 και vascular adhesion molecule-1, VCAM-1) που συνδεδόμενα με τα αντίστοιχα λεμφοκυτταρικά (π.χ. lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1 και ιντεγκρίνς α4β1/VLA-4, αντίστοιχως) επιτρέπουν την είσοδο τους στο ΚΝΣ (21). Η έκκριση μορίων όπως είναι ο παράγοντας CXCL12 (C-X-C motif chemokine ligand) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα της περιοχής γύρω από το αγγείο, διατηρεί τα λεμφοκύτταρα περιαγγειακά, ενώ η έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών (π.χ. matrix metalloproteinase, MMP2 και MMP9) από τα τοπικά μακροφάγα ευοδώνει περαιτέρω τη διάσπαση του ΑΕΦ και την αύξηση της διαπερατότητας του στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα (16,17).

Είναι ενδιαφέρον ότι έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο παρατηρήθηκε και σε περιοχές του εγκεφάλου χωρίς ορατές απομυελινωτικές πλάκες, υποδηλώνοντας είτε επικείμενη φλεγμονή, είτε γενικευμένη ενεργοποίηση του ενδοθηλίου των εγκεφαλικών αγγείων από άγνωστο μέχρι στιγμής λόγο (13,22). Πιθανολογείται ότι αυτό συμβαίνει λόγω της διάχυτης νευροφλεγμονής που πρόσφατα περιεγράφηκε στη νόσο και αναφέρθηκε παραπάνω. Τέλος, η αναστολή της προσκόλλησης των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στο ενδοθήλιο, ήδη αποτελεί στόχο του φαρμάκου ναταλιζουμάμπη που χρησιμοποιείται στη ΣκΠ (23).

3.3. Τα κύτταρα της νευροφλεγμονής στη ΣκΠ

3.3.1. Η εξέλιξη και συντήρηση της νευροφλεγμονής

Τα ενεργοποιημένα βοηθητικά Th1 λεμφοκύτταρα που εισέρχονται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα θα ενε-



γοποιηθούν εκ νέου από ΑΠΚ του ΚΝΣ που φέρουν κυρίως μυελινικά αντιγόνα στην επιφάνειά τους. Ως ΑΠΚ σε αυτό το περιβάλλον δρουν η μικρογλοία, τα περιμηνιγγικά και περιαγγειακά μακροφάγα, τα Β-λεμφοκύτταρα και λιγότερο τα αστροκύτταρα και οι νευρώνες (16,20). Τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες (κυρίως IFN γ και TNF α) και χυμοκίνες που προκαλούν επιπλέον διάνοιξη του ΑΕΦ και προσελκύουν στην περιοχή και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού όπως μακροφάγα, Β-λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και άλλου τύπου Τ-λεμφοκύτταρα (π.χ. κυτταροτοξικά CD8+, Th17 και $\gamma\delta$ Τ-λεμφοκύτταρα) (16).

Ένας βασικός μηχανισμός συντήρησης της νευροφλεγμονής (inflammasome) είναι η ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων του ΚΝΣ που παράγουν IL-1 β και TNF α και άλλες κυτοκίνες, χυμοκίνες και ελεύθερες ρίζες τόσο στις εστίες απομυελίνωσης όσο και στη φυσιολογικά απεικονιζόμενη φαιά και λευκή ουσία (24). Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που συμβάλλει στην διατήρηση και στη χρονιότητα της φλεγμονής από τα Τ-λεμφοκύτταρα στη ΣκΠ είναι ο μειωμένος επαγόμενος από την ενεργοποίηση αποπτωτικός θάνατος των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων (Activation-Induced T-Cell Death-AICD) που εξαρτάται από το μόριο CD95 (13,21). Η παρουσία σε αυξημένα επίπεδα του αντι-αποπτωτικού παράγοντα Bcl-2 που εκφράζεται από τα ολιγοδεντροκύτταρα και τα Τ-λεμφοκύτταρα φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στο παραπάνω φαινόμενο (18,25). Τέλος, καθώς η νόσος εξελίσσεται, η συντήρηση της νευροφλεγμονής γίνεται από τα ανθεκτικά στον κυτταρικό θάνατο Τ-λεμφοκύτταρα κεντρικής μνήμης (central memory T-cells, T_{CMs}) που εντοπίζονται στην περιφέρεια και αποτελούν θεραπευτικό στόχο του φαρμάκου φινγκολιμόδη που ήδη χρησιμοποιείται στη ΣκΠ (23). Τέλος ένας τρίτος μηχανισμός

3.3.2. Τα Τ-λεμφοκύτταρα

Στα πιο όψιμα στάδια της νόσου τα CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο από ότι τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα για την νευροφλεγμονή (24). Τα CD8+ κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα στο ΚΝΣ των ασθενών έχουν φαινότυπο κυττάρων μνήμης και μετά από διέγερση από τα Β-λεμφοκύτταρα ή από τους νευρώνες μέσω των MHC κλάσσης I μορίων ασκούν κυτταροτοξική δράση με αντιγονοειδικό τρόπο. Η σημασία των MHC κλάσσης I μορίων διαφαίνεται και από την γενετική επιρροή των ασθενών με HLA-A*02:01 και HLA-A*03:01 αλληλίες (2). Παρόμοια αυτά, όπως ειπώθηκε παραπάνω, δεν μπορεί να αποκλειστεί η ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων και στην περιφέρεια.

Ένας ιδιαίτερος υποπληθυσμός CD8+ κυττάρων που απαντάται συχνά στις απομυελινωτικές πλάκες είναι τα CD8+ CD161+ CCR6+ Τ-λεμφοκύτταρα MAIT

(mucosal-associated invariant T-cells) (13,16,17,26). Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται στο βλεννογόνο του εντέρου κυρίως μέσω της IL-18 και παράγουν IL-17 στο νευρικό ιστό ευοδώνοντας τη νευροφλεγμονή με αντιγονοειδικό τρόπο. Ο τελευταίος μηχανισμός είναι υποστηρικτικός του ρόλου του άξονα έντερο-εγκέφαλος στη ΣκΠ που θα συζητηθεί παρακάτω.

Από την άλλη μεριά, τα $\gamma\delta$ (CD4-, CD8-) Τ-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τις πρωτεΐνες θερμικού σοκ (heat shock proteins, HSPs) που παράγονται από τα νεκρωμένα ολιγοδεντροκύτταρα στη χρόνια ενεργή απομυελινωτική πλάκα, παράγουν IL-17, αναστέλλουν την ανοσοκατασταλτική δράση των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων, προάγουν την κυτταροτοξικότητα μέσω των περφορινών ή των αντισωμάτων και κατά συνέπεια ευοδώνουν συνολικά τη νευροφλεγμονή (13).

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναγνωριστεί και τα CCR6+ Th17 λεμφοκύτταρα που παράγουν IL-17 και IL-23, τα NKT κύτταρα (natural killer T-cells) που παράγουν IFN γ , IL-4, IL-10, IL-13 κυτοκίνες, αλλά και κάποιοι ενδιάμεσοι υπότυποι βοηθητικών Th1 κυττάρων που παράγουν IL-2, IL-17, IFN γ και GM-CSF (granulocyte-macrophage colony - stimulating factor) ως σημαντικοί διαμεσοληβητές στην νευροφλεγμονή στη ΣκΠ (13,16,17,26).

3.3.3. Τα Β-λεμφοκύτταρα

Τα Β-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν τόσο ανοσοεπισυμικό όσο και ανοσοκατασταλτικό ρόλο στη νόσο. Ως γνωστόν, τα Β-λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για τις Th2 τύπου ανοσολογικές αντιδράσεις μέσω κυτοκινών που παράγουν (π.χ. IL-4, IL-5, IL-6), αλλά είναι υπεύθυνα επίσης και για την ευόδωση και των άλλων τύπων ανοσο-αντιδράσεων π.χ. Th1 (TNF α) και Th17 (IL-17, IL-23), αφού είναι 100-1000 φορές ισχυρότερα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, ειδικά σε χαμηλές συγκεντρώσεις των αντιγόνων (27). Από την άλλη μεριά, η παραγωγή IL-10 και IL-35 από κάποια Β-λεμφοκύτταρα (επίσης γνωστά ως ρυθμιστικά Bregs) φαίνεται να αυξάνεται κατά τη διάρκεια των υφέσεων (28).

Τα Β-λεμφοκύτταρα ανιχνεύονται σε όλες τις περιοχές παθολογοανατομικών αλλοιώσεων του ΚΝΣ που παρατηρούνται στη νόσο, ειδικά στις απομυελινωτικές εστίες τύπου II σε μορφή πλάσματοκυττάρων (6). Ενδεικτική είναι η ανίχνευση χημειοτακτικών παραγόντων (π.χ. CXCL-13) και παραγόντων επιβίωσης των Β-λεμφοκυττάρων ανιχνυόμενων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (π.χ. B-cell activating factor, BAFF, A proliferation inducing ligand, APRIL), που φαίνεται να ευνοούν τις δράσεις των ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων και πλάσματοκυττάρων στην οξεία απομυελίνωση (8,27).

Τα τελευταία χρόνια, μελέτες έχουν αναδείξει τον κύριο ρόλο των Β-λεμφοκυττάρων και των σχετικών





χημειοτακτικών παραγόντων και μορίων επιβίωσής τους (CXCL-13, BAFF, APRIL) στη μηνιγγική νευροφλεγμονή και στις φλοιικές εστίες στη νόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (29). Είναι ενδιαφέρον ότι ένα μεγάλο ποσοστό αυτών των Β-λεμφοκυττάρων είναι μολυσμένα με τον ιό EBV, αλλά ο ρόλος του ιού στην παθογένεια αυτή είναι ακόμα υπό συζήτηση (27,30). Τα λεμφοζίδια των ώριμων (πλάσματοκύτταρα) ή μνήμης Β-λεμφοκυττάρων σε όψιμα στάδια της νόσου, πιθανά αντανάκλουν την ωρίμανση των κυτταρικών συσσωρεύσεων με τα Τ-λεμφοκύτταρα και των ανώριμων ή πρόσφατα ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων που παρατηρούνται κατά τόπους ως μέρους της διάχυτης νευροφλεγμονής στα πρώιμα στάδια της νόσου (27).

Στο πειραματικό μοντέλο ΕΑΕ της ΣκΠ έχει βρεθεί ότι υπάρχει ανταγωνισμός των Th1 και Th2 ανοσολογικών αποκρίσεων. Παρόλα αυτά στον άνθρωπο, οι δύο αποκρίσεις μπορούν να συνυπάρχουν και να ανατροφοδοτούνται μεταξύ τους, γεγονός που εξηγεί την παρουσία τόσο κυτοκινών της Th1 κυτταρικής ανοσίας (π.χ. IFN γ) όσο και αντισωμάτων και κυτοκινών (IL-4, IL-10) της Th2 χυμικής ανοσίας στη ΣκΠ. Αυτό εξηγεί και τη παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY στο 90-95% των ασθενών με τη νόσο.

Τα αντισώματα των ολιγοκλωνικών ζωνών είναι κυρίως τύπου IgG1 με χημική συγγένεια σε πολυαπλά μυελινικά (MBP, PLP, MOG κ.α.) και μη αντιγόνα, με υπεροχή του MBP μορίου στο οποίο 50% των Β-λεμφοκυττάρων είναι ειδικά για αυτό (31). Είναι ενδιαφέρον ότι στο 80-100% των ασθενών και μέχρι και στο 50% των αρνητικών για ολιγοκλωνικές ζώνες ασθενών, ανιχνεύονται σε υψηλό τίτλο αντισώματα κατά του ιού της ιλαράς, ερυθράς και του έρπη ζωστήρα (MRZ reaction) (31). Επίσης, στη ΣκΠ είναι η συχνή η ανεύρεση αυξημένων τίτλων μη μυελινικών αντισωμάτων (π.χ. ANA, anti-TPO, SMA κ.α.), ακόμα και kFLC (k Free light chains) στο ENY (18). Συνολικά όλα αυτά είναι ενδεικτικά μία γενικευμένη και ανεξέλεγκτη ενεργοποίησης της χυμικής ανοσίας, χωρίς να αποκλείεται το γεγονός αυτά τα αντισώματα να είναι ένα επιφαινόμενο της διάσπαρτης κυτταρικής καταστροφής, ή ενεργοποίησης λανθάνοντων ιών και απελευθέρωσης αντιγόνων στο νευρικό ιστό και κατά συνέπεια στο περιφερικό αίμα.

Η σημαντική αποτελεσματικότητα των anti-CD20 θεραπειών (π.χ. rituximab, ocrelizumab) είναι επιπλέον υποστηρικτική του ρόλου των Β-λεμφοκυττάρων στη ΣκΠ (23). Είναι ενδιαφέρον ότι η αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών επισυμβαίνει νωρίτερα από τη μείωση των αυτοαντισωμάτων, γεγονός που είναι πιθανά ενδεικτικό της δράσης αυτών των θεραπειών στο επίπεδο της αντιγονοπαρουσίασης αυτόλογων αντιγόνων από τα Β-λεμφοκύτταρα στα Τ-λεμφοκύτταρα ή/και της ενίσχυσης των Bregs ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων που παράγουν IL-10 με αντιφλεγμονώδη δράση.

3.3.4. Άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού

Στην παθογένεια της νευροφλεγμονής που παρατηρείται στη νόσο συμβάλλει επίσης η μείωση των κυττάρων CD16+ NK (φυσικοί φονείς) που επιτηρούν το νευρικό ιστό για ιογενείς κυρίως λοιμώξεις (13). Η αύξηση αυτών των κυττάρων μετά από θεραπεία με daclizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της IL-2) είναι ενδεικτική της προστατευτικής δράσης αυτών των κυττάρων (23).

Τα ουδετερόφιλα που προσελκύονται στα σημεία των απομυελινωτικών εστιών από χυμοκίνες φαίνεται να ενισχύουν την καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων. Επίσης τα μαστοκύτταρα έχουν βρεθεί να ευοδώνουν τη διάσπαση του ΑΕΦ που παρατηρείται στα αρχικά στάδια της δημιουργίας της οξείας ενεργής πλάκας (24).

3.3.5. Οι μηχανισμοί της χρόνιας ιστικής βλάβης

Πολυαπλοί είναι οι μηχανισμοί τοξικότητας της νευροφλεγμονής και της συνεπακόλουθης νευροεκφύλισης π.χ. οξειδωτικό στρες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου (reactive oxygen species, ROS, reactive nitrogen species, RNS), εναπόθεση σιδήρου, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία (λόγω μεταλλάξεων από τις οξειδωτικές ρίζες), κυτολυτικά ένζυμα, περφορίνες, αντισώματα, αντιδράσεις εξαρτώμενες από το συμπλήρωμα, αποπτωτικοί μηχανισμοί, κυτταρικές αλληλεπιδράσεις, μεταβολές των ιοντικών διαύλων, γλυταμινεργική εξωτοξικότητα, βαλληριανή και ανάδρομη εκφύλιση νευραξόνων κ.α. (5,32). Πιθανές θεραπείες εστιάζονται στη χρήση ανοσοκατασταλτικών κυτοκινών (π.χ. IL-4, IL-10 και TGF β), μορίων αναστολής του οξειδωτικού στρες (π.χ. επαγωγείς της οδού του παράγοντα Nrf2-nuclear factor 2, όπως είναι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας) αλλά και αντισωμάτων (αντι-TNF α , αντι-IL-12 κ.α.) (23,33).

Με την πρόοδο της νόσου, η φλεγμονή φαίνεται να περιορίζεται μόνο στο ΚΝΣ (διαμερισματοποιημένη) (5). Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο υποκεφάλαιο, η νευροεκφύλιση παρατηρείται ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου και σε ένα μεγάλο μέρος είναι ανοσομεσολαβούμενη. Καθώς η νόσο εξελίσσεται, προστίθενται ο καταστροφικός ρόλος της μη ανοσομεσολαβούμενης νευροεκφύλισης στην οποία συμβάλλουν μηχανισμοί όπως η εναπόθεση σιδήρου, η υποξία, η τοξικότητα του γλυταμινικού οξέος, το οξειδωτικό στρες και η βλάβη των μιτοχονδρίων (34). Η αστρογλοιακή ουλή επίσης σηματοδοτεί τη χρονιότητα της πλάκας και τη λειτουργική βλάβη της περιοχής της.

4. Αιτιοπαθογενετικές Θεωρίες στη ΣκΠ

4.1. Η ιογενής/μικροβιακή θεωρία

Από παλιά έχει προταθεί ότι η ΣκΠ οφείλεται σε ιούς ή μικρόβια (35-37). Η παρουσία κυτταροτοξικών CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν κλάσες Ι



MHC μόρια στην επιφάνεια των νευρώνων, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της IFNβ, η αναλογία με τις ιογενείς λοιμώξεις του εγκεφάλου που προκαλούν απομυελίνωση (π.χ. HIV, HTLV-1, HSV-1, ιός Theiler) και οι εξάρσεις της νόσου μετά από λοιμώξεις, είναι μόνο λίγα από τα επιχειρήματα που ενισχύουν την ιογενή/μικροβιακή υπόθεση στη ΣκΠ (35-37).

Οι ιοί που έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς είναι ο HHV6, ο EBV, οι ρετροϊοί, οι κοροναϊοί, ο JC ιός, ο ιός της ιλαράς, οι ιοί παραϊνφλουένζας 1, 2, 3, οι ιοί της γρίπης, ο HSV, ο VZV, ο ιός της ερυθράς, ο ιός της παρωτίτιδας και αδενοϊοί (35-37). Αυτοί οι παράγοντες έχουν ανιχνευθεί στις πλάκες ή υπάρχουν αυξημένα αντισώματα κατά των αντιγόνων τους στο ENY ή στον ορό. Ισχυρότερα φαίνεται να είναι τα δεδομένα για τον ιό EBV, όπου η λοιμώδη μονοκυρηνώση και οι τίτλοι των αντισωμάτων κατά του ιού φαίνεται να σχετίζονται με την πιθανότητα νόσησης και υποτροπής της ΣκΠ (1). Παρόλα αυτά, η αυξημένη συχνότητα των παραπάνω λοιμώξεων δεν θα μπορούσε να εξηγήσει την συγκριτικά μικρότερη επίπτωση της ΣκΠ απουσία κάποιας ιδιαίτερης γενετικής προδιάθεσης των ασθενών αυτών.

Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για το μηχανισμό της συμμετοχής των ιών ή μικροβίων στη ΣκΠ είναι: α. η άμεση ή η ανοσομεσολαβούμενη καταστροφή των μολυσμένων ολιγοδεντροκυττάρων, β. η μοριακή μίμηση μεταξύ επιτόπων ιών και μικροβίων και μυελινικών αντιγόνων, γ. η παρατυχούσα επιτοπική διασπορά (bystander epitope spreading) κατά την οποία μία αρχική ιογενή λοίμωξη του ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση και αποκάλυψη στο ανοσολογικό σύστημα αυτόλογων επιτόπων μορίων του ΚΝΣ στους οποίους δεν είχε εκτεθεί ξανά, σε ένα περιβάλλον όπου ευνοείται η αντιγονοπαρουσίαση και η ενίσχυση της φλεγμονής, δ. η ενίσχυση της επιβίωσης αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων μέσα από ενίσχυση των ΑΠΚ δενδριτικών κυττάρων και δ. η διέγερση από υπεραντιγόνα, όπου υπεραντιγόνα ρετροϊών, εντεροτοξίνες και άλλα μόρια βακτηρίων διεγείρουν μαζικά και μη εκλεκτικά τα λεμφοκύτταρα, μεταξύ των οποίων και τα μυελινο-ειδικά αυτόλογα T-λεμφοκύτταρα και γδ T-λεμφοκύτταρα (35-37).

4.2. Το “inside-out” μοντέλο

Μία άλλη ενδιαφέρουσα υπόθεση προτάθηκε μετά από παθολογοανατομική μελέτη σε εστίες ηλικίας κάτω των 24 ωρών, η οποία έδειξε την πλήρη απουσία ανοσολογικής αντίδρασης και την παρουσία μόνο αποπτωτικών ολιγοδεντροκυττάρων (38). Μέχρι τότε, πιο πρόσφατες πλάκες που είχαν μελετηθεί ήταν ηλικίας περίπου 7 ημερών. Τα ευρήματα αυτά της μελέτης είχαν σημαντικό αντίκτυπο στην θεώρηση της παθογένειας της ΣκΠ και κλόνισαν την ήδη υπάρχουσα αντίληψη της αυτοανοσίας. Η παρουσία αποπτωτικών ολιγοδεντροκυττάρων μετέτρεψε την ανοσολογική αντίδραση με T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα σε μία συνέπεια και όχι ως πρωταρχικό αίτιο.

Διατυπώθηκε λοιπόν η υπόθεση ότι η μαζική ή δυσλειτουργική πρωταρχική απόπτωση των ολιγοδεντροκυττάρων θα μπορούσε να εκκινήσει μία ανοσολογική απάντηση αντίστοιχη με αυτή που συναντάται στη ΣκΠ («inside-out» μοντέλο) (38). Μέχρι σήμερα, δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η απόπτωση που παρατηρήθηκε στην αρχική μελέτη αντανάκλυνε τον γνωστό τύπου III προτύπου εστιών στους συγκεκριμένους ασθενείς ή ακόμα περισσότερο, ποια είναι η αιτία αυτής της απόπτωσης.

4.3. Η θεωρία των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων της μυελίνης

Η ανίχνευση μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων του MBP μορίου στη φυσιολογική λευκή ουσία των ασθενών με ΣκΠ έχει εγείρει ενδιαφέρουσες υποθέσεις για την έναρξη της νόσου, οι οποίες εξακολουθούν να ελέγχονται στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα σε μελέτες από βιοψίες ασθενών με ΣκΠ, έχει βρεθεί αντικατάσταση του θετικά φορτισμένου αμινοξέος αργινίνη από το ουδέτερο φορτισμένο αμινοξύ της κιτρουλίνης (προκύπτει από την απαμίνωση της αργινίνης) στο μόριο της MBP πρωτεΐνης (21). Στους ασθενείς με ΣκΠ το ποσοστό παρουσίας της κιτρουλίνης στη μυελίνη είναι περίπου 45%, σε σύγκριση με το 20% υγιών ενηλίκων (21). Αυτή η μετα-μεταφραστική τροποποίηση του MBP μορίου της μυελίνης συμβάλλει στην λιγότερο πυκνή αναδίπλωση της μυελίνης γύρω από τους νευράξονες και κατά συνέπεια πιθανά στην επιρρέπεια του ολιγοδεντροκυττάρου στο στρες της φλεγμονής, της λοίμωξης ή ακόμα και της απόπτωσης που αναφέρθηκε παραπάνω.

Πράγματι σε πειραματικά μοντέλα τρωκτικών όπου έφεραν αυτήν την αντικατάσταση του αμινοξέος της αργινίνης, παρατηρήθηκε αυτόματη απόπτωση των ολιγοδεντροκυττάρων και δευτερογενή φλεγμονή ανάλογη με αυτή που παρατηρείται στη ΣκΠ (15,39). Δεν αποκλείεται επίσης η αύξηση της κιτρουλίνης στη μυελίνη, να αυξάνει την αντιγονικότητα συγκεκριμένων μυελινικών επιτόπων. Σημαντικό εύρημα ενισχυτικό της παραπάνω υπόθεσης είναι ανεύρεση επιγενετικής υπομεθυλίωσης του υποκινητή του γονιδίου που εκφράζει τα ένζυμα PAD (peptidyl arginine deiminase), τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραπάνω αντικατάσταση της αργινίνης (21). Η υπομεθυλίωση του PAD υποκινητή οδηγεί σε μεγαλύτερη έκφραση του γονιδίου και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις του ενζύμου. Το αίτιο και η χρονικότητα αυτής της επιγενετικής τροποποίησης και η πιθανότητα αυτές οι τροποποιήσεις της να μυελίνης να είναι απλά επιφαινόμενα της νευροφλεγμονής στη ΣκΠ παραμένουν ακόμα άγνωστα.

4.4. Η θεωρία του μικροβιώματος

Τέλος, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μία έξαρση των μελετών του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος και του ρόλου του στη ΣκΠ (40). Το εντερικό





μικροβίωμα καθορίζεται από τις διαιτητικές συνήθειες του ατόμου και αποτελεί μία νησίδα ρύθμισης των ανοσοκυττάρων και άρα της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Στο πειραματικό ΕΑΕ μοντέλο της ΣκΠ η απουσία μικροβιώματος οδηγεί σε ύφεση της νόσου, ενώ αντίθετα η παρουσία πολυσακχαριτών Α μέσω του *Bacteroides fragilis* φαίνεται να ενισχύει την ανοσορυθμιστική δράση των δενδριτικών κυττάρων και συμβάλλει στην αποτροπή της αυτοανοσίας (40).

Το μικροβίωμα ασθενών με ΣκΠ έχει βρεθεί να διαφέρει από αυτό υγιών ατόμων (40). Για παράδειγμα, σε ασθενείς με ΣκΠ έχει βρεθεί μείωση του μικροβίου *Faecalibacterium* και άλλων της ομάδας *Firmicutes* που παράγουν βουτυρικό οξύ, υπεύθυνο για την καταστολή του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (nuclear factor κβ-NFκΒ) και την ενίσχυση των ανοσοκατασταλτικών ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων. Επίσης, σε ασθενείς απαντώνται λιγότερο συχνά τα είδη *Clostridia* και *Bacteroidetes* που παράγουν το αντιφλεγμονώδες προπριονικό οξύ (ανάλογη δράση με το βουτυρικό οξύ) και που μέσω διέγερσης των Toll-like receptors (TLRs) ρυθμίζουν την έμφυτη ανοσία. Από την άλλη μεριά, η τοξίνη Ε που παράγεται από το *Clostridium perfringens* βρέθηκε να είναι αυξημένη στη ΣκΠ. Η τοξίνη Ε έχει τη δυνατότητα να διασπά τον ΑΕΦ και να συνδέεται με τη μυελίνη, άρα θα μπορούσε να συμβάλει στη διέγερση του ανοσοποιητικού στη νόσο. Επίσης, μέλητες έχουν βρει σημαντική ομοιότητα της μυελίνης με μόρια του *Acinetobacter calcoaceticus*, το φορτίο του οποίου καθώς και τα αντισώματα κατά αυτού του βακτηριδίου βρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς (40).

Καθώς η έρευνα στο μικροβίωμα των ασθενών με ΣκΠ συνεχίζεται, γίνεται αντιληπτό ότι στο μέλλον οι διαιτητικές τροποποιήσεις και τα προβιοτικά για την αποκατάσταση της ομοιότητας του εντερικού μικροβιώματος («ευβίωση») θα διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική της ΣκΠ. Ενδεικτικό είναι ότι η μεταμόσχευση κοπράνων από υγιείς δότες σε τρεις ασθενείς οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της αναπηρία τους (40).

5. Συμπέρασμα

Η ΣκΠ είναι μία χρόνια, αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ που εμφανίζει σημαντική ετερογένεια στην ανοσοπαθογένεια της. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η νόσος δεν προκαλεί μόνο τις χαρακτηριστικές απομυελινωτικές πλάκες της λευκής ουσίας, αλλά προσβάλλει τόσο τη λευκή όσο και τη φαιά ουσία του ΚΝΣ με έναν εστιακό αλλά και διάχυτο τρόπο. Η ανοσολογία των βλαβών αυτών εμφανίζει σημαντική ποικιλία με τη συμβολή σχεδόν όλων των κυττάρων της επίκτητης ανοσίας. Αν και τα περισσότερα δεδομένα για την ανοσοπαθογένεια της νόσου προέρχονται από πειραματικά μοντέλα στο εργαστήριο, υπάρχουν πολλές ενδείξεις και στον άνθρωπο ότι συμμετέχει τόσο η κυτταρική όσο και η χυμική ανοσία και μάλιστα με ένα διαφορετικό τρόπο

ανάμεσα στους ασθενείς αλλά και κατά την χρονική διάρκεια της νόσου. Ποικίλες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί για την αιτιολογική εξήγηση της αρχικής διέγερσης της αυτοανοσίας στη ΣκΠ που σε συνδυασμό τα στοιχεία από την επιδημιολογία της, συνθέτουν το προφίλ μιας πολυπαραγοντικής και σύνθετης νόσου, όπως άλλωστε αντανακλάται και στην κλινική πορεία των ασθενών. Σε κάθε περίπτωση, η αληθινή ανάπτυξη της έρευνας στην ανοσοπαθολογία της ΣκΠ έχει επιτρέψει την ανάπτυξη πολλών φαρμακευτικών θεραπειών με ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την ποιότητα ζωής και την πρόγνωση των ασθενών με ΣκΠ.

Βιβλιογραφία

1. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):263-73.
2. Patsopoulos NA. Genetics of multiple sclerosis: An overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 02;8(7):pii: a028951.
3. Fagnani C, Neale MC, Nisticò L, Stazi MA, Ricigliano VA, Buscarinu MC, et al. Twin studies in multiple sclerosis: A meta-estimation of heritability and environmentality. *Mult Scler*. 2015;21(11):1404-13.
4. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47(6):707-17.
5. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:3116.
6. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3).
7. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Contin Minneap Minn*. 2013;19(4):901-21.
8. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(8):438-44.
9. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(3):229-34.
10. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2012;12:11.
11. Lassmann H. Cortical lesions in multiple sclerosis: inflammation versus neurodegeneration. *Brain J Neurol*. 2012;135(Pt 10):2904-5.
12. Silva BA, Ferrari CC. Cortical and meningeal pathology in progressive multiple sclerosis: a new therapeutic target? *Rev Neurosci*. 2019;30(3):221-32.



13. Grigoriadis N, van Pesch V, ParadigMS Group. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol*. 2015;22 Suppl 2:3-13.
14. Schmidt S. Candidate autoantigens in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5(3):147-60.
15. Dharmasaroja P. Specificity of autoantibodies to epitopes of myelin proteins in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206(1):7-16.
16. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:257-81.
17. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016;36(2):115-27.
18. Artemiadis A, Anagnostouli M. Multiple sclerosis. Classical and novel aspects of the aetiopathogenesis of the disease. *Iatriki*. 2006;90(4):294-312.
19. Engler JB, Heckmann NF, Jäger J, Gold SM, Friese MA. Pregnancy Enables Expansion of Disease-Specific Regulatory T Cells in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2019;203(7):1743-52.
20. Chastain EML, Duncan DS, Rodgers JM, Miller SD. The role of antigen presenting cells in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):265-74.
21. Artemiadis AK, Anagnostouli MC. Apoptosis of oligodendrocytes and post-translational modifications of myelin basic protein in multiple sclerosis: possible role for the early stages of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2010;63(2):65-72.
22. Spencer JJ, Bell JS, DeLuca GC. Vascular pathology in multiple sclerosis: reframing pathogenesis around the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):42-52.
23. Yong H, Chartier G, Quandt J. Modulating inflammation and neuroprotection in multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2018;96(6):927-50.
24. Raine CS. The Dale E. McFarlin Memorial Lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S61-72.
25. Moreno M, Negrotto L, Río J, Moubarak R, Martín I, Bustamante MF, et al. Activation-induced cell death in T lymphocytes from multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2014;272(1-2):51-5.
26. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-58.
27. Rahmzadeh R, Weber MS, Brück W, Navardi S, Sahraian MA. B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(6):544-56.
28. Staun-Ram E, Miller A. Effector and regulatory B cells in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2017;184:11-25.
29. Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, Cruciani C, Castellaro M, Romualdi C, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2018;83(4):739-55.
30. Magliozzi R, Serafini B, Rosicarelli B, Chiappetta G, Veroni C, Reynolds R, et al. B-cell enrichment and Epstein-Barr virus infection in inflammatory cortical lesions in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(1):29-41.
31. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006 Nov;180(1-2):17-28.
32. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Bitzer-Quintero OK, Ramírez-Anguiano AC, Flores-Alvarado LJ, Ramírez-Ramírez V, et al. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:708659.
33. Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, Lee L, Emond F, Ward BJ, et al. Sequencing of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: perspectives and approaches. *Neural Regen Res*. 2018;13(11):1871-4.
34. Koudriavtseva T, Mainero C. Neuroinflammation, neurodegeneration and regeneration in multiple sclerosis: intercorrelated manifestations of the immune response. *Neural Regen Res*. 2016;11(11):1727-30.
35. Mentis A-FA, Dardiotis E, Grigoriadis N, Petinaki E, Hadjigeorgiou GM. Viruses and Multiple Sclerosis: From Mechanisms and Pathways to Translational Research Opportunities. *Mol Neurobiol*. 2017;54(5):3911-23.
36. Gildden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(3):195-202.
37. Kakalacheva K, Münz C, Lünemann JD. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):132-40.
38. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004;55(4):458-68.
39. Caprariello AV, Rogers JA, Morgan ML, Hoghooghi V, Plemel JR, Koebel A, et al. Biochemically altered myelin triggers autoimmune demyelination. *PNAS*. 2018;115(21):5528-33.
40. Budhram A, Parvathy S, Kremenutzky M, Silverman M. Breaking down the gut microbiome composition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):628-36.





ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Μπομπογία Σοφία, Κίτσος Δημήτριος, Βουμβουράκης Κωνσταντίνος

Ιατρείο Απομυελινωτικών και άλλων Αυτοάνοσων νοσημάτων Β' Παν/κη Νευρολογική κλινική, Αττικών νοσοκομείο, Ιατρική σχολή, ΕΚΠΑ

Περίληψη

Στόχος: Η επανεξέταση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα ζητήματα που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη στη Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ).

Ερευνητικός σχεδιασμός και μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με βάση την έρευνα.

Αποτελέσματα: Η ΠΣ δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη ή τα εμβρυϊκά αποτελέσματα, και οι εγκυμοσύνες δεν επηρεάζουν τη μακροχρόνια πορεία της νόσου και τη συσσώρευση αναπηρίας. Υπάρχει πιθανός κίνδυνος υποτροπής μετά τη χρήση αγωνιστών ορμονών που απελευθερώνουν γοναδοτροπίνη κατά τη διάρκεια τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Βραχυπρόθεσμα, η εγκυμοσύνη οδηγεί σε μείωση των υποτροπών κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, ακολουθούμενη από αυξημένο κίνδυνο υποτροπών κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών μετά τον τοκετό. Οι εγκυμοσύνες στη ΠΣ δεν είναι από μόνη της υψηλού κινδύνου και η ΠΣ δεν επηρεάζει τον τρόπο χορήγησης αναισθησίας στον τοκετό, εκτός εάν υπάρχει σημαντική αναπηρία. Η μαγνητική τομογραφία δεν αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, τα μέσα για τη χρήση γαδολινίου θα πρέπει να αποφεύγονται όποτε είναι δυνατόν. Είναι ασφαλείς να χρησιμοποιήσετε εγχύσεις εφόδου μεθυλπρεδνιζολόνης για τη διαχείριση οξείας αναπηρίας και υποτροπών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Εντούτοις, η χρήση του κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης είναι ακόμα αμφιλεγόμενη. Οι γυναίκες με ΠΣ θα πρέπει να ενθαρρύνονται να θηλάζουν με πιθανή ευνοϊκή επίδραση του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού. Τα φάρμακα που τροποποιούν τη νόσο μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τις δυνατότητές τους για κίνδυνο που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και έχει αντίκτυπο στην έκβαση του εμβρύου. Η ιντερφερόνη βήτα (IFNβ) και η οξική γλατιραμέρη (GA) μπορούν να συνεχιστούν έως ότου επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη και, μετά από εξέταση του κινδύνου-οφέλους εάν συνεχιστεί, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το όφελος της συνεχιζόμενης natalizumab καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να υπερτερεί του κινδύνου επαναλαμβανόμενης νόσου, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιδιαίτερα ενεργή νόσο. GA και IFNβ θεωρούνται ασφαλή κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η χρήση του natalizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού απαιτεί παρακολούθηση του νεογνού.

Συμπεράσματα: Η εργασία αυτή παρέχει τα παρόντα στοιχεία για την παροχή συμβουλευτικής και τη διαχείριση των γυναικών με ΠΣ προ σύλληψης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό.

Λέξεις κλειδιά: σκλήρυνση κατά πλάκας, εγκυμοσύνη, θηλασμός, τοκετός, νεογέννητο, θεραπεία τροποποίησης νόσου

PREGNANCY IN MULTIPLE SCLEROSIS

Bobogia Sofia, Kitsos Dimitrios, Voumvourakis Konstantinos

Multiple Sclerosis and other Autoimmune disease Outpatient clinic, 2nd Department of Neurology, Medical Faculty, University of Athens

Abstract

Objective: To review the current evidence regarding pregnancy-related issues in multiple sclerosis (MS) and to provide recommendations specific for each of them.



Research design and methods: A systematic review was performed based on a comprehensive literature search.

Results: MS has no effect on fertility, pregnancy or fetal outcomes, and pregnancies do not affect the long-term disease course and accumulation of disability. There is a potential risk for relapse after use of gonadotropin-releasing hormone agonists during assisted reproduction techniques. At short-term, pregnancy leads to a reduction of relapses during the third trimester, followed by an increased risk of relapses during the first three months postpartum. Pregnancies in MS are not per se high risk pregnancies, and MS does not influence the mode of delivery or anesthesia unless in the presence of significant disability. MRI is not contraindicated during pregnancy; however, gadolinium contrast media should be avoided whenever possible. It is safe to use pulse dose methylprednisolone infusions to manage acute disabling relapses during pregnancy and breastfeeding. However, its use during the first trimester of pregnancy is still controversial. Women with MS should be encouraged to breastfeed with a possible favorable effect of exclusive breastfeeding. Disease-modifying drugs can be classified according to their potential for pregnancy-associated risk and impact on fetal outcome. Interferon beta (IFN β) and glatiramer acetate (GA) may be continued until pregnancy is confirmed and, after consideration of the individual risk-benefit if continued, during pregnancy. The benefit of continuing natalizumab during the entire pregnancy may outweigh the risk of recurring disease activity, particularly in women with highly active MS. GA and IFN β are considered safe during breastfeeding. The use of natalizumab during pregnancy or lactation requires monitoring of the newborn.

Conclusions: This review provides current evidence for counseling and management of women with MS preconception, during pregnancy and postpartum.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, breastfeeding, delivery, newborn, disease-modifying therapy, postpartum

Επίδραση των ορμονών του φύλου στην πορεία της ΣΚΠ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι η κύρια ιατρική αιτία νευρολογικής αναπηρίας όπου συνήθως εμφανίζεται στην 3^η και 4^η δεκαετία της ζωής ενός ατόμου και προτιμά κυρίως νέες γυναίκες (γυναίκες/άντρες αναλογία ~3/1) επηρεάζοντας δυστυχώς τα αναπαραγωγικά χρόνια μιας γυναίκας. Η έλλειψη εκπαίδευσης, όσον αφορά τις επιλογές θεραπειών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι ένα σημαντικό πρόβλημα για τις γυναίκες με ΠΣ. Πρόσφατη μελέτη σε γυναίκες ασθενείς με ΠΣ, έδειξε πως το 47% των ασθενών αισθάνθηκαν ανεπαρκώς ενημερωμένες για ανοσοτροποποιητικές θεραπείες της νόσου (ΑΤΘΝ) που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης (1).

Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέσω μιας ολοκληρωμένης έρευνας στο MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (από 1 Γενάρη του 1995 μέχρι 30 Ιουνίου 2019) χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό ιατρικών θεμάτων και ελεύθερων κειμένων για την ιεράρχηση των σχετικών δημοσιεύσεων στην εγκυμοσύνη, στον θηλασμό και στην ΠΣ. Οι ακόλουθοι ερευνητικοί όροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν είτε «και» ή «ή» ανάλογα με τον όρο αναζήτησης: «mul-

iple sclerosis», «pregnancy», «pregnant», «gestation», «breastfeeding», «lactation», «guidelines», «recommendations», «algorithm». Επιπλέον, μια επιπλέον έρευνα διεξάχθηκε για τα άτομα που έλαβαν ΑΤΘΝ για την διαχείριση της ΠΣ μαζί με τους παραπάνω ερευνητικούς όρους. Συμπεριλαμβάνονται οι περιλήψεις συνεδρίων που ταυτοποιήθηκαν μέσω της Embase ή της διαδικτυακής αναζήτησης σχετικών θεμάτων συνεδριακών ιστοσελίδων.

Εμβρυϊκή ανάπτυξη

Σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες, η ΠΣ δεν φαίνεται να έχει αντίκτυπο στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες με ΠΣ μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο για την παροχή νεογνών με χαμηλότερο βάρος γέννησης σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες (2-4). Μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί μακροπρόθεσμα ανεπιθύμητα παιδιατρικά αποτελέσματα (5-6). Η απόφαση για τη συνέχιση της ΘΤΝ εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και τη χορηγούμενη ΑΤΘΝ.

Τεχνικές γονιμότητας και υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted reproduction technique-ART)

Η χρήση ορισμένων ανοσοκατασταλτικών παραγώ-





ντων όπως η μιτοξανδρόνη και η κυκλοφωσφαμίδη, σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα και τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες (7-10) ότι η ART, ανεξάρτητα από τον τύπο της ορμονικής θεραπείας που χρησιμοποιείται, αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής, τον αριθμό των νέων ή παλαιών T2 βλαβών και των βλαβών που ενισχύουν το γαδολίνιο, ιδιαίτερα τους πρώτους 3 μήνες μετά την αποτυχία σύλληψης (11-12). Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η διατήρηση του ασθενούς σε GA ή IFNβ κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μέχρι τη σύλληψη, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη του κινδύνου υποτροπής (13).

Περίοδος προ σύλληψης σε γυναίκες με ΠΣ

Η εγκυμοσύνη εξακολουθεί να είναι μια περίοδος σημαντικής ανησυχίας για την πλειοψηφία των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με ΠΣ. Σε αυτό το στάδιο, η συμβουλευτική είναι απαραίτητη και θα πρέπει να παρέχεται σε όλες τις γυναίκες με ΠΣ και στους συντρόφους τους, κατά ή αμέσως μετά τη διάγνωση, για να τις ενημερώσουν σχετικά με την εγκυμοσύνη, και να προβλέψουν τυχόν ανησυχίες (14).

Η εγκυμοσύνη απαιτεί προσεκτικό σχεδιασμό, λαμβάνοντας υπόψη τη δραστηριότητα και τη σοβαρότητα της νόσου και τις πιθανές επιπτώσεις των ΑΤΘΝ στην εγκυμοσύνη και το έμβρυο. Ιδιαίτερα, τα αντισυλληπτικά από το στόμα με οιστρογόνα υψηλής δόσης μπορεί να έχουν ικανοποιητικά αντιφλεγμονώδη αποτέλεσμα και όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με IFNβ να είναι αποτελεσματικά στη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης νέων βλαβών T2 σε MRI (15).

Ο ρόλος της ανεπάρκειας βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει θεσπιστεί. Η συσχέτιση των μητρικών επιπέδων βιταμίνης D 25(OH) <12 ng/mL κατά τη διάρκεια της πρώιμης εγκυμοσύνης έχει ως αποτέλεσμα σχεδόν διπλάσιο υψηλότερο κίνδυνο ΠΣ στους απογόνους, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν είχαν ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D22 (16-17). Σε γυναίκες με ΠΣ που επιθυμούν να συλλάβουν, συμπεριλαμβανομένων των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, η σύλληψη θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η ασθένεια ελέγχεται επαρκώς με ΑΤΘΝ (1-2 χρόνια ανάλογα με τη δραστηριότητα της νόσου), εκτός εάν υπάρχει ανησυχία για ταχεία μείωση της γονιμότητας λόγω προχωρημένης ηλικίας (18).

Η επίδραση της εγκυμοσύνης στη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ΠΣ

Ο αντίκτυπος της εγκυμοσύνης στη μακροχρόνια πορεία της νόσου σε ασθενείς με ΠΣ εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Συνολικά, δεν υπάρχουν στοιχεία που να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η εγκυμοσύνη ή ο αριθμός των κυήσεων έχει αρνητικό αντίκτυπο στη μακροχρόνια πορεία ή την εξέλιξη σε μη αναστρέψιμη αναπηρία (19-27).

Βραχυπρόθεσμα, η επίδραση της εγκυμοσύνης στις υποτροπές και την εξέλιξη της αναπηρίας αξιολογήθηκε στη μελέτη PRIMIS όπου 254 γυναίκες με ΠΣ παρακολούθηθηκαν μελλοντικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για μια περίοδο έως και 2 χρόνια μετά τον τοκετό (28-29). Τα ευρήματα αποκάλυψαν ότι: (1) το ετήσιο ποσοστό υποτροπής (arr) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώθηκε κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης σε 0,2 (έναντι 0,7 το έτος πριν από την εγκυμοσύνη), (2) υπήρξε αύξηση του arr (1,2 έναντι 0,7 το έτος πριν από την εγκυμοσύνη) κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών μετά τον τοκετό, κατά τους οποίους σχεδόν το 30% των ασθενών παρουσίασαν υποτροπές, (3) το σύνολο του arr κατά το έτος εγκυμοσύνης (9 μήνες εγκυμοσύνης και 3 μήνες μετά τον τοκετό) ήταν παρόμοια με το ποσοστό πριν από τον τοκετό, (4) η δραστηριότητα της νόσου επέστρεψε σταθερά στα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν από την σύλληψη (28-30), (5) δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην εξέλιξη της αναπηρίας κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης.

Η υποτροπή της νόσου μετά τον τοκετό υποστηρίζεται επίσης από μελέτες MRI που έδειξαν αύξηση νέων ή διευρύνωση T2 απομυελινοειδών βλαβών (31-32). Αυτό υποδηλώνει ότι η ελαχιστοποίηση της συχνότητας υποτροπής πριν από τη σύλληψη μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα μετά τον τοκετό.

Παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου στην διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού

Μια γυναίκα με ΠΣ θα πρέπει να παρακολουθείται για οποιαδήποτε επιδείνωση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν υπάρχει υποψία επανενεργοποίησης της νόσου καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι ασφαλές να χρησιμοποιείται MRI χαμηλής αντοχής (1,5 Tesla) χωρίς σκιαγραφικό (33). Ωστόσο, η MRI θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν χρειάζεται και τα ευρήματα θα μπορούσαν να έχουν θεραπευτική αξία. Λόγω της μεγάλης ποικιλίας αρνητικών επιπτώσεων στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και την πρώιμη παιδική ηλικία, η χρήση του γαδολινίου δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, εκτός αν τα πιθανά κλινικά οφέλη για τη μητέρα σαφώς υπερτερούν των κινδύνων (34). Όσον αφορά το θηλασμό, η απέκκριση του γαδολινίου στο μητρικό γάλα είναι <1%, όπως και η απορρόφησή του από το εντερικό μικροβίωμα του βρέφους (35).

Διαχείριση της οξείας αναπηρίας υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό

Η ασφάλεια των κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο των



κορτικοστεροειδών, το τρίμηνο της εγκυμοσύνης όπου χορηγείται το φάρμακο, τη διάρκεια της θεραπείας και τη δοσολογία φαρμάκου. Υποτροπές κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορούν να αντιμετωπιστούν με ασφάλεια με συμβατικά κορτικοστεροειδή (συνήθως 1g-iv μεθυλπρεδνιζολόνη καθημερινά για 3-5 ημέρες) (36). Η μεθυλπρεδνιζολόνη μεταβολίζεται από τον π्लाκούντα σε ανενεργά προϊόντα από 11-β-υδροξυστεροειδή αφυδρογονάση, επιτρέποντας σε λιγότερο από το 10% της μητρικής δόσης να φτάσει στο έμβρυο. Η δεξαμεθαζόνη και η βηταμεθαζόνη διασχίζουν τον π्लाκούντα με ελάχιστο μεταβολισμό και επομένως δεν συνιστώνται (36). Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό, αλλά δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των οξέων υποτροπών και παρέχει ασυμπτωτικά αποτελέσματα στην πρόληψη υποτροπών (37).

Θηλασμός

Η μελέτη PRIMIS δεν βρήκε καμία διαφορά στο ARR κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά τον τοκετό μεταξύ των γυναικών που δεν θηλάζουν (ARR 1.3) και εκείνων που θηλάσαν για οποιαδήποτε διάρκεια (ARR 1.2) (28). Άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης μιας μετα-ανάλυσης, δείχνουν ότι ο θηλασμός, ανεξάρτητα από τη διάρκειά του, θα μπορούσε πραγματικά να έχει προστατευτική επίδραση στο ποσοστό υποτροπής μετά τον τοκετό και να καθυστερήσει το χρονοδιάγραμμα μιας υποτροπής (38-40). Η σχέση μεταξύ της δραστηριότητας της νόσου και του θηλασμού έχει καταδειχθεί σαφώς και δείχνει ότι η εμφάνιση υποτροπής μετά τον τοκετό σχετίζεται μόνο με την προ σύλληψη και τη δραστηριότητα της προγεννητικής νόσου, αλλά όχι με τον ίδιο τον θηλασμό (40).

Πολλή λίγες μελέτες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με ΑΤΘΝ και την απέκκρισή τους στο μητρικό γάλα και τις πιθανές επιπτώσεις τους στο νεογέννητο (41). Αν και ο πιθανός αυξημένος κίνδυνος υποτροπών μετά τον τοκετό θα ευνοούσε την άμεση επανεκκίνηση των ΑΤΘΝ, ο βέλτιστος χρόνος επανάλληψης της θεραπείας μετά τον τοκετό δεν έχει καθοριστεί ακόμα. Υποστηρίζεται, η έγκαιρη χορήγηση του IFNβ ή της GA (εντός 3 μηνών μετά τον τοκετό) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο επανεργοποίησης κατά 50% και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπών μετά τον τοκετό και σε περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον 1 έτους (42).

Η χρήση των ΑΤΘΝ πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη

Οι γυναίκες με ΠΣ θα πρέπει να ενημερώνονται ότι κανένα από τα επί του παρόντος ΘΤΝ δεν αλληλεπιδρούν με την ορμονική αντισύλληψη (43). Οι συζητήσεις σχετικά με το προφίλ οφέλους/κινδύνου των ΘΤΝ πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη θα

πρέπει να διεξάγονται ιδανικά κατά ή αμέσως μετά τη διάγνωση, και θα πρέπει να επαναλαμβάνονται τακτικά στη συνέχεια. Η θεραπεία της ΠΣ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη: ηλικία, προηγούμενες υποτροπές και τη σοβαρότητά τους, MRI, εξέλιξη της νόσου, αναπηρία, κίνδυνος διακοπής της θεραπείας και τελευταίο αλλά όχι λιγότερο σημαντικό την προτίμηση του ασθενούς.

Συμπεράσματα

Η ΠΣ δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη και τα εμβρυϊκά αποτελέσματα, και οι εγκυμοσύνες δεν έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη μακροχρόνια πορεία της νόσου και τη συσσώρευση αναπηρίας. Υπάρχει πιθανός κίνδυνος υποτροπής μετά τη χρήση αγωνιστών ορμονών που απελευθερώνουν γοναδοτροπίνη κατά τη διάρκεια της ART. Βραχυπρόθεσμα, η εγκυμοσύνη οδηγεί σε μείωση των υποτροπών κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, ακολουθούμενη από βραχυπρόθεσμο αυξημένο κίνδυνο υποτροπής κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό. Οι εγκυμοσύνες σε γυναίκες με ΠΣ δεν είναι υψηλού κινδύνου και η σκλήρυνση κατά πλάκας δεν επηρεάζει τον τρόπο χορήγησης αναισθησίας, εκτός εάν υπάρχει σημαντική αναπηρία. Η MRI δεν αντενδείκνυται σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν είναι απολύτως ενδεικτική και τα ευρήματα θα μπορούσαν να έχουν θεραπευτικές συνέπειες. Η MRI με χρήση γαδολίνιου θα πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν. Για τη διαχείριση των οξέων υποτροπών αναπηρίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η έγχυση δόσης μεθυλπρεδνιζολόνης. Ωστόσο, η χρήση τους κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη και θα πρέπει κατά προτίμηση να αποφεύγεται. Οι γυναίκες με ΠΣ θα πρέπει να ενθαρρύνονται να θηλάζουν με πιθανή ευνοϊκή επίδραση του μητρικού θηλασμού.

Στην κλινική πράξη, η ΑΤΘΝ μπορεί να ταξινομηθεί σύμφωνα με τον πιθανό κίνδυνο εγκυμοσύνης τους και την εμβρυϊκή έκβαση. Η πρώτη κατηγορία αναφέρεται σε εκείνες τις ΘΤΝ που μπορούν να συνεχιστούν μέχρι να επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη και περιλαμβάνουν τα GA, IFNβ, και natalizumab. Μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη, πρέπει να ληφθεί απόφαση για συνέχιση/διακοπή της θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη το όφελος για τη μητέρα και τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Η δεύτερη κατηγορία αναφέρεται σε εκείνες τις ΑΤΘΝ που θα πρέπει να διακόπτονται πριν από την προσπάθεια σύλληψης, και για τα οποία συνιστάται ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της περιόδου έκπλησης. Αυτές οι ΑΤΘΝ περιλαμβάνουν τεριφλουνομίδη, DMF, φινγκολιμόδη, κλαδριμπίνη, σιπονιμόδη, αλεμτουζουμάμη και οκρελιζουμάμη. Σε περίπτωση ακούσιας εγκυμοσύνης, οι ΑΤΘΝ





θα πρέπει να διακόπτονται αμέσως. Η μετάβαση σε ασφαλέστερη ΑΤΘΝ (GA, IFNβ και natalizumab) και εάν χρειαστεί κλινικά να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι μια επιλογή ανάλογα με τον κάθε ασθενή.

Σε γυναίκες που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής ή σε γυναίκες με ιδιαίτερα ενεργή νόσο, η συνέχιση της natalizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ίσως η καλύτερη διαθέσιμη επιλογή.

Ο μητρικός θηλασμός για τους πρώτους 2 μήνες μετά τον τοκετό μπορεί να σχετίζεται ανεξάρτητα με μειωμένη πιθανότητα υποτροπής μετά τον τοκετό.

Η δεύτερη κατηγορία ΑΤΘΝ θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Σε περίπτωση υψηλής δραστηριότητας της νόσου και των γυναικών που προτιμούν να μην θηλάζουν, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρόωρης (7-10 ημερών μετά τον τοκετό) της ΑΤΘΝ.

Βιβλιογραφία

- Rasmussen PV, Magyari M, Moberg JY, et al. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:129-134.
- Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2014;72 (S1):39-42.
- Oreja-Guevara C, Wiendl H, Kieseier BC, et al. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(2):137-149.
- Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):932-936.
- Andersen JB, Moberg JY, Niclasen J, et al. Mental health among children of mothers with multiple sclerosis: a Danish cohort and register-based study. *Brain Behav*. 2018;8(10):e01098.
- Razaz N, Tremlett H, Boyce WT, et al. Impact of parental multiple sclerosis on early childhood development: a retrospective cohort study. *Mult Scler*. 2015;21:1172-1183.
- Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2009;61(2):65-68.
- Michel L, Foucher Y, Vukusic S, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):796-802.
- Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012;72(5):682-694.
- Rankin K, Zhao C, Correale J, et al. Assisted reproductive technologies and multiple sclerosis relapses: a new case series, and pooled analyses of existing studies. *Neurology*. 2018;90(15 Supplement): P4-366.
- Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2014;72 (S1):39-42.
- Lombardi G, Celso M, Bartelli M, et al. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. *J Sex Med*. 2011;8(4):1138-1146.
- Alwan S, Yee IM, Dybalski M, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*. 2013;19(3):351-358.
- Ferraro D, Simone AM, Adani G, et al. Definitive childlessness in women with multiple sclerosis: a multicenter study. *Neurol Sci*. 2017;38(8):1453-1459.
- Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT, et al. Oral contraceptives combined with interferon beta in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(4):e120.
- Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, et al. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(1):64-67.
- Munger KL, Aivo J, Hongell K, et al. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):515-519.
- Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, et al. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):667.
- Masera S, Cavalla P, Prosperini L, et al. Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(10):1291-1297.
- Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, et al. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):793-795.
- Thompson DS, Nelson LM, Burns A, et al. The effects of pregnancy in multiple sclerosis: a retrospective study. *Neurology*. 1986;36(8):1097-1099.
- Weinshenker BG, Hader W, Carriere W, et al. The influence of pregnancy on disability from multiple sclerosis: a population-based study in Middlesex County, Ontario. *Neurology*. 1989;39(11):1438-1440.
- Roulet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(10):1062-1065.
- Worthington J, Jones R, Crawford M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a 3-year prospective study. *J Neurol*. 1994;241(4):228-233.
- Koch M, Uyttenboogaart M, Heersema D, et al. Parity and secondary progression in mul-



- multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):676-678.
26. Karp I, Manganas A, Sylvestre MP, et al. Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Ann Epidemiol*. 2014;24(7):504-508.
 27. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA, et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the AusImmune Study. *Neurology*. 2012;78(12):867-874.
 28. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in multiple sclerosis group*. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285-291.
 29. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(6):1353-1360.
 30. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018;90(10):e840-6
 31. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(11):1216-1221.
 32. Saraste MH, Kurki T, Airas LM. Postpartum activation of multiple sclerosis: MRI imaging and immunological characterization of a case. *Eur J Neurol*. 2006;13(1):98-102.
 33. Simon JH, Li D, Traboulsee A, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):455-461.
 34. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005;15(6):1234-1240.
 35. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*. 2016;316(9):952-961
 36. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013;260(5):1202-14.
 37. Argyriou AA, Makris N. Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci*. 2008;15(8):755-764.
 38. Langer-Gould A, Hellwig K. One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breastfeeding: yes. *Mult Scler*. 2013;19:1567-1598.
 39. Pakpoor J, Disanto G, Lacey MV, et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*. 2012;259(10):2246-2248.
 40. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77:145-150.
 41. Almas S, Vance J, Baker T, et al. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int*. 2016;2016:6527458.
 42. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. Study Group of the Italian Neurological Society. Post-partum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):845-50.
 43. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int*. 2016;2016:1034912.





ΟΞΕΙΑ ΤΥΦΛΩΣΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΠΟΣΟ ΣΥΜΒΑΤΗ ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ;

Πελίδου Συγκλητή-Ερριέττα¹, Βαβουγιός Γεώργιος², Ντόσκας Τριαντάφυλλος²

¹ Τμήμα Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Νευρολογική κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Περίληψη

Η εγκάρσια μυελίτιδα (EM) είναι ένα από τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ). Συνήθως είναι ατελής. Η οξεία παραπληγία επιβάλλει ενδελεχή έλεγχο πριν αποδοθεί σε ώση ΠΣ. Η οπτική νευρίτιδα (ΟΝ) είναι επίσης συχνό σύμπτωμα στην (ΠΣ). Ωστόσο, η αμφοτερόπλευρη προσβολή του οπτικού νεύρου είναι εξαιρετικά σπάνια και χρήζει προσεκτικής διαφορικής διάγνωσης (ΔΔ) πριν αυτή αποδοθεί στην ΠΣ. Περιγράφουμε μία ασθενή που σε διάρκεια ενός έτους μετά από 3 επεισόδια νευρολογικής δυσλειτουργίας κατέληξε σε μόνιμη σπαστική παραπληγία. Αποδόθηκε η όλη εικόνα σε ΠΣ και ετέθη σε θεραπεία με interferon beta-1b (IFN beta-1b). Πέντε έτη μετά την EM εμφάνισε οξεία τύφλωση. Λόγω του ιστορικού η ΔΔ περιέλαβε την οπτική νευρομυελίτιδα (NMO) και το φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD) και επιβεβαιώθηκε με τον θετικό έλεγχο των NMO-αντισωμάτων. Έγινε έναρξη αγωγής με αζαθειοπρίνη και κορτιζόνη (για 3 μήνες). Η ασθενής 5 έτη μετά παραμένει κλινικά σταθερή χωρίς υποτροπές. Η οντότητα της NMOSD είναι σημαντικό να μην διαφύγει στην πρώτη εμφάνιση της νόσου, όταν τα δύο βασικά κλινικά συμπτώματα δεν είναι παρόντα. Η τεκμηρίωση της με την δυνατότητα ελέγχου αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων ακουαπορίνης 4 (NMO-AB, AQP-4 AB) είναι πλέον πιο συχνή και το λάθος διάγνωσης έχει μειωθεί.

Λέξεις κλειδιά: εγκάρσια μυελίτιδα, οπτική νευρομυελίτιδα, Πολλαπλή Σκλήρυνση, θεραπεία

ACUTE BLINDNESS AND MULTIPLE SCLEROSIS: WHATS THE COMPATIBILITY OF THOSE TWO ENTITIES?

Pelidou Sygkliti-Henrietta¹, Vavougiou George², Ntoskas Triantafyllos²

¹ Neurology Dpt, University of Ioannina

² Neurology Dpt, Navy Athens' Hospital

Abstract

This is a case of NMOSD which was initially diagnosed as Multiple Sclerosis. It is a typical case that reminds us that NMOSD is a neurological entity that needs to be always within the differential diagnosis spectrum of the clinical neurologist when he/she encounters cases like the one presented here.

Key words: transverse myelitis, optic neuromyelitis, Multiple Sclerosis, treatment



Εισαγωγή

Η ON και η EM είναι δύο βασικά συμπτώματα της NMO και της NMOSD (1, 2). Οι ασθενείς παρουσιάζουν επεισόδια οξείας απομυελίνωσης του οπτικού νεύρου και του νωτιαίου μυελού (NM) με αποτέλεσμα τύφλωση και βαριά παραπάρεση ή παραπληγία-τετραπληγία. Συνήθως η πορεία είναι υποτροπιάζουσα. Σπάνια η νόσος είναι μονοφασική με σχεδόν ταυτόχρονη εμφάνιση ON και EM. Με αυτή την κλινική εικόνα η διάγνωση δεν είναι δυσχερής. Οι ασθενείς με NMO/NMOSD συχνά έχουν άλλες συστηματικές αυτοάνοσες διαταραχές, όπως συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σύνδρομο Sjogren, ή μυασθένεια. Η αιτιολογία των NMO/NMOSD είναι άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι οφείλεται σε αυτοαντισώματα έναντι των υποδοχέων-4 νερού (AQP-4 Ab ή NMO Ab). Υπάρχουν περιστατικά NMOSD τα οποία σε ελέγχους στην έξαρση είναι αρνητικά τα NMO Ab, αλλά έχουν θετικά αντισώματα έναντι γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOG). Τα περιστατικά αυτά είναι συνήθως μονοφασικά και μέτριας βαρύτητας (3). Η εξ αρχής σωστή διάγνωση είναι πολύ σημαντική για έγκαιρη έναρξη κατάλληλης θεραπείας, για την περαιτέρω πορεία του ασθενούς και την πρόληψη μόνιμων βλαβών. Στην οξεία φάση χορηγούνται υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ενδοφλέβια (όπως στην ΠΣ) και αν δεν ανταποκριθεί προτείνεται π्लाσμαφαίρεση. Σαν θεραπεία συντήρησης προτείνεται η μακροχρόνια χορήγηση ανοσοκατασταλτικών (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη και σε αποτυχία ριτουξιμάμπη).

Σκοπός της παρουσίας

Να τονισθεί η αναγκαιότητα της έγκαιρης ορθής διάγνωσης και θεραπείας της NMO/NMOSD για αποφυγή εγκατάστασης μη αναστρέψιμων βλαβών.

Περιγραφή περιστατικού

Περιγράφεται ασθενής με διάγνωση ΠΣ επί 5 έτη. Η ασθενής εμφάνισε στη διάρκεια ενός έτους 3 επεισόδια δυσχέρειας βάδισης. Αρχικά η ασθενής επισκέφθηκε ένα κέντρο υγείας όπου το σύμπτωμα αποδόθηκε σε δισκοπάθεια και χορηγήθηκε αντιφλεγμονώδης θεραπεία. Δύο εβδομάδες μετά και ενώ η δυσχέρεια βάδισης επιδεινώθηκε η ασθενής εμφάνισε δύσπνοια και έγινε εισαγωγή για διερεύνηση σε νευρολογική κλινική. Ο έλεγχος του ENY ανέδειξε αρνητικές ολιγοκλωνικές δέσμες (OCB) και IgG index = 0.72 (κ.φ. < 0.65). Στον έλεγχο με μαγνητική τομογραφία ανεδείχθη βλάβη στο κατώτερο τμήμα του προμήκους και χορηγήθηκε ενδοφλέβια πενθήμερο σχήμα κορτιζόνης. Αποδόθηκε η όλη εικόνα σε ΠΣ και προτάθηκε θεραπεία με IFN beta-1b, υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (IFN beta-1b, sc, 3x/w). Ακολούθως, 40 ημέρες μετά την έναρξη θεραπείας η ασθενής επιδεινώθηκε και εισήλθε στο νοσοκομείο με εμπύρετο, άλγος στη

ΑΜΣΣ, ναυτία-εμέτους και επιδείνωση στη δυσχέρεια βάδισης που κατέληξε σε σπαστική παραπληγία. Η ασθενής έλαβε εκ νέου ενδοφλέβιο πενθήμερο σχήμα κορτιζόνης και οδηγήθηκε σε π्लाσμαφαίρεση (7 συνεδρίες, παρ' ημέρα σχήμα), χωρίς βελτίωση της παραπληγίας. Λόγω της διάγνωσης ΠΣ συνεχίσθηκε η θεραπεία με IFN beta-1b και δύο έτη μετά λόγω έντονων και επώδυνων σπαστικότητας και δυσκολίας στην φροντίδα της τοπικής υγιεινής του περινέου τοποθετήθηκε αντλία βακλοφαΐνης. Πέντε χρόνια αργότερα, κατά την διάρκεια νοσηλείας της στο τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης για αναπλήρωση της αντλίας βακλοφαΐνης εμφάνισε έντονο περιοφθαλμικό άλγος με σημαντική οξεία αμφοτερόπλευρη έκπτωση όρασης (αριστερά > δεξιά). Η ασθενής διακομίσθηκε στο Νευρολογικό τμήμα και λόγω του ιστορικού αμφισβητήθηκε η αρχική διάγνωση και υπεβλήθη σε νέο εργαστηριακό έλεγχο για επαναπροσδιορισμό της νόσου. Σε ανάλυση του ENY οι OCB παρέμειναν αρνητικές. Ζητήθηκε έλεγχος των NMO-AB που ήταν θετικός. Ο ανοσοολογικός έλεγχος για άλλα αυτοάνοσα νοσήματα ήταν αρνητικός (ANCA, p-ANCA, anti-ds DNA, RF, SSA, SSB). Τα οπτικά προκλητά δυναμικά ήταν παρατεταμένα αμφοτερόπλευρα. Η διάγνωση αναθεωρήθηκε σε NMOSD. Διεκόπη η θεραπεία με IFN beta-1b και έλαβε εκ νέου 5ήμερο σχήμα κορτιζόνης (ΕΦ, 1 gr//d) και ακολούθως κορτιζόνη από το στόμα σε δόση 1mg/Kgr/ΒΣ (με σταδιακή μείωση και διακοπή σε 3-4 μήνες). Ταυτόχρονα έγινε έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με δισκία αζαθειοπρίνης (δόση=2.5 mg/Kgr ΒΣ), ενώ διατηρήθηκε η αντλία βακλοφαΐνης. Η ασθενής 8 έτη μετά την αναθεώρηση της διάγνωσης παραμένει κλινικά σταθερή. Η σπαστική παραπληγία παραμένει ενώ είχε μερική αποκατάσταση της όρασης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ιστορικό της ασθενούς και οι χαρακτήρες της ON οδήγησαν σε υπόνοια της NMO/NMOSD και αναθεώρηση της αρχικής διάγνωσης. Η τεκμηρίωση της NMO με θετικά NMO-AB οδήγησε σε χορήγηση συνεχούς ανοσοκαταστολής και ύφεση της νόσου επί 8 έτη. Η ανοχή στην αζαθειοπρίνη, που θεωρείται πρώτης γραμμής θεραπεία στην NMO, υπήρξε άριστη και χωρίς παρενέργειες. Η NMO/NMOSD πριν το 2005 και πριν την δυνατότητα ελέγχου των NMO-AB μπορούσε συχνά να διαφύγει της διάγνωσης. Θεωρούνταν μάλλον σπάνια οντότητα στην Ελλάδα και Ευρώπη και πολλά περιστατικά ελάμβαναν την διάγνωση της ΠΣ (μορφή opticospinal). Στοιχεία που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υπόνοια για NMO/NMOSD ήταν η μόνιμη σπαστική παραπληγία από το πρώτο επεισόδιο EM, η αναπνευστική ανεπάρκεια και η συμμετοχή του κατώτερου τμήματος του προμήκους και η εκτεταμένη βλάβη στην MRI-NM (κεντρική βλάβη υπέρ της NMO (εικόνα 1). Οι βλάβες της ΠΣ είναι συνήθως στις πλά-





A

B

Εικόνα 1. MRI-NM.

- A.** Εκτεταμένη μυελίτιδα Α1-Θ1 μυελιότομιο.
B. Εγκάρσια διατομή ΝΜ με κεντρική βλάβη (πέριξ του κεντρικού σωλήνα)

γίες και οπίσθιες δέσμες του ΝΜ. ΕΜ στα πλαίσια της ΠΣ είναι συνήθως ατελής και βελτιώνεται. Το ύψος της βλάβης στην μαγνητική τομογραφία ΝΜ (MRI-NM) δεν υπερβαίνει τα 3 μυελιότομια στην ΠΣ, σε αντίθεση με την ΝΜΟ/ΝΜΟSD, όπου ξεπερνά τα 3 μυελιότομια. Η θεραπεία με IFN beta μπορεί να ευθύνεται για την χειρότερη πορεία της νόσου (4). Η χορήγηση πρώιμα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί να μειώσει στο ήμισυ τις προσβολές και να προφυλάξει τον ασθενή από βαριές προσβολές και μη αναστρέψιμες βλάβες (5). Μόνιμη σπαστική παραπληγία μετά από ώση ΠΣ είναι ασυνήθης και πρέπει να εγείρει υποψία για άλλη διάγνωση. Η ΟΝ σε ΠΣ είναι συχνό αίτιο έκπτωσης της όρασης, είναι συνήθως μονόπλευρη και η επάνοδος της όρασης είναι σχεδόν πλήρης στις αρχικές τουλάχιστον προσβολές. Αμφοτερόπλευρη ΟΝ είναι σπανιότατη σε ΠΣ, ενώ είναι συχνή σε ΝΜΟ/ΝΜΟSD. Η ΟΝ στα πλαίσια της ΝΜΟ/ΝΜΟSD είναι βαριά και συχνά καταλήγει σε μόνιμο έλλειμμα όρασης και τύφλωση. Τέλος, η ΔΔ των ΝΜΟ/ΝΜΟSD θα πρέπει να γίνει πηλην της ΠΣ από νοσήματα που μιμούνται τον ίδιο φαινότυπο, όπως νευροσαρκοείδωση, οξεία διάσπαρτο εγκεφαλομυελίτιδα (ΑΔΕΜ), σύνδρομο Sjogren, ερυθματώδη θύκο, ΜΟG εγκεφαλίτιδα, παρενεοπλασματικά σύνδρομα και αγγείτιδες (6).

Συμπεράσματα

1. Ασθενής με άτυπους χαρακτήρες ΟΝ και ΕΜ πρέπει να διερευνάται *πλήρως* για αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που ερμηνεύουν καλλίτερα την κλινική εικόνα.
2. Λανθασμένη διάγνωση δυνατό να είναι καταστροφική λόγω λήψης λανθασμένης θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol*, 2019 Mar 19. doi: 10.1097/WCO.0000000000000694.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85:177-89, 2015.
3. Ungureanu A, de Seze J, Ahle G, Sellal F. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Rev Neurol (Paris)*. 174(10):675-679, 2018.
4. Jarernsook B¹, Siritho S, Prayoonwiwat N. Efficacy and safety of beta-interferon in Thai patients with demyelinating diseases. *Mult Scler*. 19(5):585-92, 2013.
5. Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)* 19(2):169-176. doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-169, 2019.
6. Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 10(7):265-289, 2017.



ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ – ΥΠΟΣΧΟΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΟΣ

Μαληκίδης Ονούφριος¹, Σαββάκη Μαρία^{1,2}

¹ Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

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

Περίληψη

Όπως είναι γνωστό μέχρι σήμερα, η πολλαπλή σκλήρυνση εξελίσσεται στην πλειοψηφία των ασθενών μέσα από δύο ξεχωριστές φάσεις. Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από επεισόδια φλεγμονής με επιδείνωση της κλινικής εικόνας στην οξεία φάση, ακολουθούμενη από περιόδους μερικής ή πλήρους αποκατάστασης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Αυτά τα επεισόδια οδηγούν σε βάθος χρόνου σε μια δεύτερη χρόνια φάση, που χαρακτηρίζεται από βλάβη των ολιγοδενδροκυττάρων και καταστροφή των νευραξόνων, τα οποία τελικά οδηγούν σε ατροφία του εγκεφάλου και αναπηρία του ασθενούς. Σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν ότι αυτές οι δύο φάσεις συμβαίνουν ταυτόχρονα. Αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η πρόωπη παρέμβαση επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου και καθυστερεί την αναπηρία, καθιστούν αναγκαία την εύρεση νέων θεραπευτικών στρατηγικών και μέσων που να προωθούν την αποκατάσταση της βλάβης στο ανίκατο αυτό νόσημα που προσβάλλει σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού. Τέτοιες θεραπευτικές προσεγγίσεις παρουσιάζονται στην παρούσα ανασκόπηση.

Λέξεις κλειδιά: φλεγμονή, αποκατάσταση, πολλαπλή σκλήρυνση, θεραπείες, επαναμυελίνωση

NOVEL MOLECULAR LEADS FOR MULTIPLE SCLEROSIS

Malikidis Onoufrios¹, Savvaki Maria^{1,2}

¹ Faculty of Medicine, University of Crete

² Department of Neurological Sciences, Institute of Molecular Biology and Biotechnology

Abstract

The natural history of Multiple Sclerosis is consisted of an inflammatory phase with acute exacerbations and remits as well as of a neurodegenerative phase, characterized by axonal and oligodendrocyte loss. Nowadays we do know that those two phases take place, chronologically, at the same time. Based on the fact that early therapeutic interventions may delay the transition from inflammation to neurodegeneration, it is imperative to plan and carefully execute new therapeutic plans and strategic interventions. Such plans are being presented in this review.

Key words: inflammation, repair, multiple sclerosis, therapeutics, remyelination



Εισαγωγή

Όπως είναι γνωστό μέχρι σήμερα, η πολιλαπιλή σκλήρυνση εξελίσσεται στην πλειοψηφία των ασθενών μέσα από δύο ξεχωριστές φάσεις. Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από επεισόδια φλεγμονής με επιδείνωση της κλινικής εικόνας στην οξεία φάση, ακολουθούμενη από περιόδους μερικής ή πλήρους αποκατάστασης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Αυτά τα επεισόδια οδηγούν σε βάθος χρόνου σε μια δεύτερη χρόνια φάση, που χαρακτηρίζεται από βλάβη των ολιγοδενδροκυττάρων και καταστροφή των νευραξόνων, τα οποία τελικά οδηγούν σε ατροφία του εγκεφάλου και αναπηρία του ασθενούς. Σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν ότι αυτές οι δύο φάσεις συμβαίνουν ταυτόχρονα. Αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η πρώτη παρεμβάση επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου και καθυστερεί την αναπηρία, καθιστούν αναγκαία την εύρεση νέων θεραπευτικών στρατηγικών και μέσων που να προωθούν την αποκατάσταση της βλάβης στο ανίκατο αυτό νόσημα που προσβάλλει σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού. Τέτοιες θεραπευτικές προσεγγίσεις παρουσιάζονται στην παρούσα ανασκόπηση.

Νέοι θεραπευτικοί στόχοι για την καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης

Αναστολείς τυροσινικής κινάσης του Bruton

Η τυροσινική κινάση του Bruton (Btk) είναι μια κυτταροπλασματική κινάση που ανήκει στην οικογένεια των Tec κινάσεων και εκφράζεται από τα Β-λεμφοκύτταρα. Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, τον πολιλαπιλασιασμό και την επιβίωση των Β-λεμφοκυττάρων. Έλλειψη της Btk από τα Β-λεμφοκύτταρα οδηγεί σε μείωση της επιβίωσής τους με αποτέλεσμα να συμμετάσχουν στη φλεγμονή.

Επίσης, η Btk είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση του ινφλαμοσώματος NLRP3, το οποίο ενεργοποιεί την προ-κασπάση-1 σε κασπάση-1. Η κασπάση-1 με τη σειρά της ενεργοποιεί προ-φλεγμονώδεις κυταροκίνες όπως την IL-1β και την IL-18. Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο δρα η Btk είναι μέσω του μονοπατιού της 1,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης και διακυλογλυκερόλης, οι οποίες ενεργοποιούν τελικά το φλεγμονώδη παράγοντα NF-kB. Επομένως, η αναστολή της Btk ενδέχεται να είναι αποτελεσματική στην πολιλαπιλή σκλήρυνση μέσω της αναστολής του ινφλαμασώματος NLRP3 και του NF-kB.

Βάσει των ανωτέρω αναπτύχθηκαν δύο φάρμακα που βρίσκονται τώρα σε κλινικές δοκιμές προτού πάρουν έγκριση για διάθεσή τους στην αγορά. Το πρώτο είναι το PRN2246, το οποίο είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός αναστολέας της Btk που λαμβάνεται μέσω της από του στόματος οδού, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φαίνεται να παρουσιάζει δόσο-εξαρτώμενη αποτελεσματικότητα στη νόσο. Στη φάση

I των δοκιμών φάνηκε ότι δεν παρουσιάζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τώρα το φάρμακο βρίσκεται στη φάση II των κλινικών δοκιμών. Το δεύτερο φάρμακο είναι το Evobrutinib (M2951), το οποίο αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα της Btk που λαμβάνεται επίσης από το στόμα. Το Μάρτιο του 2018 στη φάση IIb έδειξε σημαντικά αποτελέσματα εφόσον παρουσίασε μείωση των βλαβών που προσλάμβαναν γαδολίνιο στην T1 ακολουθία ασθενών με υποτροπιάζουσα μορφή πολιλαπιλής σκλήρυνσης συγκριτικά με ασθενείς που λάμβαναν placebo.

NeuroVax

Ένας άλλος μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της πολιλαπιλής σκλήρυνσης είναι η αδυναμία των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων να καταστείλουν συγκεκριμένα παθολογικά Τ-λεμφοκύτταρα που στρέφονται εναντίον της μυελίνης του ΚΝΣ. Έτσι λοιπόν κατασκευάστηκε ένα φάρμακο, το NeuroVax, το οποίο χρησιμοποιείται σαν εμβόλιο και αποτελεί συνδυασμό τριών TCR (T cell Receptor) πεπτιδίων, τα οποία βρίσκονται στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων που στρέφονται εναντίον της μυελίνης. Το NeuroVax λοιπόν, διεγείρει μέσω του FoxP3 τα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα του οργανισμού ώστε να καταστείλουν αυτά τα συγκεκριμένα παθολογικά Τ-λεμφοκύτταρα. Σε κλινικές δοκιμές που έχουν πραγματοποιηθεί έως σήμερα έδειξαν σημαντική αύξηση της δραστηριότητας ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων που παράγουν υψηλά ποσά IL-10 και αύξηση στην έκφραση του FoxP3, γεγονός που επιβεβαιώνει τη δράση του NeuroVax να ενισχύει τη κατασταλτική δράση των ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων. Στην παρούσα φάση, το NeuroVax εξετάζεται συγκριτικά με το placebo σε μια μεγαλύτερη, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφή κλινική δοκιμή φάσης II σε ασθενείς με δευτεροπαθή προϊούσα μορφή πολιλαπιλής σκλήρυνσης και τα αποτελέσματα αναμένονται.

Ιβουδιλάστη

Ένα τελευταίο φάρμακο που εξετάζεται για την αποτελεσματικότητά του στην καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης που παρουσιάζεται στην πολιλαπιλή σκλήρυνση είναι η Ιβουδιλάστη. Η Ιβουδιλάστη είναι ένας αναστολέας κυκλικών νουκλεοτιδικών φωσφοδιεστερασών (PDEs) και διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Το c-AMP και c-GMP ενεργοποιούνται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και λειτουργούν ως κατασταλτικά της φλεγμονής. Οι PDEs απενεργοποιούν τα c-AMP και c-GMP, με αποτέλεσμα να ενισχύουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Αναστέλλοντας λοιπόν τις PDEs μέσω της Ιβουδιλάστης ενισχύεται η δράση των c-AMP και c-GMP ώστε να καταστέλλεται η φλεγμονή. Εκτός απ' αυτό, η Ιβουδιλάστη αναστέλλει επίσης την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και του φλεγμονώδους παράγοντα TNFα που λειτουργούν



επίσης ως προφλεγμονώδεις παράγοντες στο ΚΝΣ. Το 2010, η ιβουδιλάστη χρησιμοποιήθηκε σε μια διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή φάσης II, όπου συμμετείχαν 292 ασθενείς με υποτροπιάζουσα μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης. Παρατηρήθηκε ότι στους ασθενείς που λάμβαναν ιβουδιλάστη υπήρχε λιγότερη εγκεφαλική ατροφία και λιγότερες εστίες πολλαπλής σκλήρυνσης στην απεικόνιση, καθώς επίσης και μεγαλύτερες περιόδοι ελεύθερες υποτροπής στους 12 και στους 24 μήνες παρακολούθησης, συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν placebo. Επομένως, η ιβουδιλάστη πιθανότατα να ασκεί μια νευροπροστατευτική δράση στο ΚΝΣ. Επίσης, η χρήση της ιβουδιλάστης δε συσχετίστηκε με κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια και κρίθηκε ασφαλής.

Νέοι θεραπευτικοί στόχοι με σκοπό την ενίσχυση της επαναμυελίνωσης και αποκατάστασης των νευραξόνων

GNbAC1

Ανθρώπινοι ενδογενείς ρετροϊοί (HERVs) ενσωματώθηκαν στο ανθρώπινο γονιδίωμα πριν από 30-40 εκατομμύρια χρόνια και μεταδίδονται από γενιά σε γενιά γονιδιακά. Παρόλο που οι περισσότεροι HERVs έχουν αδρανοποιηθεί, έχουν τη δυνατότητα να επανενεργοποιούνται και να παράγουν ιικά προϊόντα, ιδιαίτερα μετά από φλεγμονώδη ερεθίσματα που απορυθμίζουν το ενδογενές σύστημα ελέγχου του οργανισμού. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι συγκεκριμένα HERVs αναπαράγονται σε βλάβες του εγκεφάλου ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση και ανιχνεύονται στο αίμα και το ΕΝΥ των ασθενών αυτών, καθώς επίσης και στα αστροκύτταρα, τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και σε περιοχές ενεργούς απομυελίνωσης, χωρίς όμως να εμφανίζονται στα υγιή άτομα. Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι μια πρωτεΐνη επιφανείας του HERV-W, ενεργοποιεί τον TLR-4 (Toll-like Receptor 4), με αποτέλεσμα να πυροδοτείται μια φλεγμονώδης απάντηση η οποία αναστέλλει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των ολιγοδενδροκυττάρων που είναι υπεύθυνα για την επαναμυελίνωση των νευραξόνων στο ΚΝΣ. Το GNbAC1 είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται στην πρωτεΐνη του HERV-W και αναστέλλει την ενεργοποίηση του TLR-4 ώστε να αποτρέπει την πυροδότηση της φλεγμονής. Σε κλινικές δοκιμές φάσης I και φάσης II παρατηρήθηκε καλή ανοχή στο φάρμακο, χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά αναμένουμε ακόμα περισσότερα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, όσον αφορά την επαναμυελίνωση και αποκατάσταση των νευραξόνων στο ΚΝΣ.

rHlgM22

Τα ανασυνδυασμένα ανθρώπινα αντισώματα IgM22 έχει δειχθεί ότι προσδένονται στα ολιγοδενδροκύτταρα

και συμμετέχουν ενεργά στην επαγωγή της επαναμυελίνωσης. Σε διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης I επιβεβαιώθηκε καλή ανοχή στο φάρμακο χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, παρότι σε πειραματόζωα είχε παρατηρηθεί θετική επίδραση του φαρμάκου όσον αφορά στην επαναμυελίνωση, δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη βελτίωση σε ασθενείς χωρίς να υπάρχουν ακόμα κλινικά σημαντικά αποτελέσματα. Στην παρούσα φάση, είναι σε εξέλιξη μία ακόμα κλινική δοκιμή φάσης I, όπου εξετάζονται τα αποτελέσματα του rHlgM22 σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση αμέσως μετά από κάποιο επεισόδιο υποτροπής.

Ανταγωνιστές μουσκαρινικών υποδοχέων (βενζατροπίνη, φουμαρική κλεμαστίνη)

Έχει φανεί μέχρι σήμερα, σε πειραματικά μοντέλα ζώων, ότι οι ανταγωνιστές των μουσκαρινικών υποδοχέων εμφανίζουν μια θετική επίδραση στην επαναμυελίνωση των νευραξόνων επάγοντας τη διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων καθιστώντας πιθανό να έχουν θεραπευτική δράση και σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Συγκεκριμένα η βενζατροπίνη λαμβάνεται από το στόμα και αποτελεί το ισχυρότερο αντιχολινεργικό φάρμακο με αντισταμινική και ντοπαμινεργική δράση που επάγει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων. Η βενζατροπίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε πειραματόζωα με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, όπου παρατηρήθηκε ότι περιοχές του εγκεφάλου με ενεργό φλεγμονή δεν έδειξαν σημεία απομυελίνωσης, αλλά ταυτόχρονα εμφάνιζαν αυξημένο αριθμό ολιγοδενδροκυττάρων στην περιοχή. Όσον αφορά στη φουμαρική κλεμαστίνη, πρόκειται για ένα αντισταμινικό και αντιχολινεργικό μόριο, το οποίο διερευνήθηκε για την επίδρασή του στην επαναμυελίνωση για το λόγο ότι ήταν πιο ασφαλές για τον άνθρωπο συγκριτικά με τη βενζατροπίνη. Η φουμαρική κλεμαστίνη δοκιμάστηκε αρχικά σε ένα *in vivo* μοντέλο ηυσολεκιθίνης σε ποντίκια. Η ηυσολεκιθίνη είναι μια τοξίνη που προκαλεί τοπική απομυελίνωση που χαρακτηρίζεται από αξονικές βλάβες, αστρογλίωση και διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό και μετανάστευση πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων στην περιοχή. Η χρήση της φουμαρικής κλεμαστίνης σε αυτό το μοντέλο έδειξε αυξημένη διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων, ταχύτερη επαναμυελίνωση, καθώς επίσης και αύξηση του πάχους της μυελίνης και μείωση κατά 20% του αριθμού των εναπομεινάντων απομυελινωμένων νευραξόνων. Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες φάσης II δημοσιεύτηκαν το Δεκέμβριο του 2017 και έδειξαν ότι σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που προσέβαλλε την οπτική οδό προκαλώντας οπτική νευρίτιδα, η χρήση της φουμαρικής κλεμαστίνης προκάλεσε σημαντική μείωση του λανθάνοντος χρόνου κατά την εξέταση των προκλητών δυναμικών. Στην παρούσα φάση γίνονται





διάφορες δοκιμές για να διερευνηθεί η ασφάλεια της φουμαρικής κλημαστίνης σε υψηλές δόσεις διότι υπάρχουν ιδιαίτερες ανησυχίες για την υπερδοσολογία σε αντιχολινεργικά φάρμακα.

Anti-LINGO-1

Η LINGO-1 είναι μια πρωτεΐνη πλούσια σε λευκίνη και με μια περιοχή που προσομοιάζει με ανοσοσφαιρίνη και εκφράζεται στο ΚΝΣ τόσο από τα ολιγοδενδροκύτταρα, όσο και από τα νευρικά κύτταρα. Η πρωτεΐνη αυτή ανιχνεύεται αυξημένη σε καταστάσεις βλάβης του νευρικού συστήματος, ενώ έχει βρεθεί ότι ρυθμίζει αρνητικά τη διαδικασία της επαναμυελίνωσης μέσω αναστολής της διαφοροποίησης των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων σε ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα. Διάφορες δοκιμές σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χρήση ανταγωνιστών της LINGO-1 αυξάνουν την επαναμυελίνωση, καθώς επίσης απουσία της πρωτεΐνης σε ελλειμματικά ποντίκια παρουσιάζει μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας ή μειωμένη πρόοδο και εξέλιξη της νόσου. Βάσει των ανωτέρω, δημιουργήθηκε το oricinumab, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της LINGO-1. Το oricinumab δοκιμάστηκε σε κλινικές δοκιμές, όπου επιβεβαιώθηκε η ασφάλεια της χρήσης του φαρμάκου, χωρίς να σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Χρησιμοποιήθηκε επίσης σε τυχαίοποιημένη διπλή-τυφή κλινική δοκιμή σε ασθενείς με οπτική νευρίτιδα οφειλόμενη σε πολυλαπλή σκλήρυνση, όπου έδειξε μείωση του λανθάνοντος χρόνου κατά την εξέταση των οπτικών προκλήτων δυναμικών συγκριτικά με το placebo. Σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη διπλή τυφή μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με πολυλαπλή σκλήρυνση, το oricinumab δε φάνηκε να μειώνει την πρόοδο της νόσου παρά μόνο σε μια υποομάδα ασθενών που τα κοινά τους χαρακτηριστικά ήταν η διάρκεια της νόσου πάνω από 20 χρόνια και χαμηλότερες τιμές διάχυσης στη diffusion ακολουθία στη μαγνητική. Βασισμένοι σε αυτά τα ευρήματα λοιπόν, μεγαλύτερη κλινική δοκιμή βρίσκεται σε εξέλιξη με τη συμμετοχή ασθενών που πληρούν τα δύο αυτά κριτήρια.

MD1003

Το MD1003 είναι ένα φαρμακευτικό σκεύασμα που λαμβάνεται από το στόμα και περιλαμβάνει εξαιρετικά υψηλές ποσότητες βιοτίνης (300mg), 10.000 φορές περισσότερη από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Η βιοτίνη είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη που ανήκει στην κατηγορία Β των βιταμινών και λειτουργεί ως συμπράγοντας των ενζύμων αποκαρβοξυλίωσης, έχοντας τη δυνατότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Οι υψηλές δόσεις βιοτίνης χρησιμοποιούνταν σε συγκεκριμένους ασθενείς με νόσο στα βασικά γάγγλια, οι οποίοι ανταποκρίνονταν στη βιοτίνη. Σε 5 από αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν από

οπτική νευροπάθεια και λευκοεγκεφαλοπάθεια, ενώ ένας εξ αυτών υπέφερε από δευτεροπαθή προϊούσα μορφή πολυλαπλής σκλήρυνσης, παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση της βιοτίνης. Έτσι ξεκίνησαν οι έρευνες για τη δράση της βιοτίνης σε ασθενείς με προϊούσα μορφή πολυλαπλής σκλήρυνσης. Η βιοτίνη ενεργοποιεί την πυροσταφυλική καρβοξυλάση για γλυκονεογένεση στο ήπαρ και την καρβοξυλίωση του ακετυλ-CoA για τη σύνθεση λιπιδίων. Όσον αφορά στην πολυλαπλή σκλήρυνση, σκοπός του MD1003 είναι να ενεργοποιήσει, μέσω της αυξημένης παραγωγής λιπιδίων, τον κύκλο του Krebs ώστε να αυξηθεί η παραγωγή ενέργειας στους απομυελινωμένους νευράξονες και να ενισχυθεί η σύνθεση μυελίνης από τα ολιγοδενδροκύτταρα. Σε ασθενείς με πολυλαπλή σκλήρυνση, όπου η απομυελίνωση έχει σαν αποτέλεσμα να καθυστερεί η μετάδοση της νευρικής αγωγής, απαιτούνται τεράστια ποσά ενέργειας προκειμένου να επιτευχθεί η σηματοδότηση. Αυτή η τεράστια δυσαναλογία μεταξύ της ενέργειας που απαιτείται προς την ενέργεια που παράγεται οδηγεί σε ένα περιβάλλον ανάλογο της υποξίας στο νευρικό σύστημα, το οποίο τελικά οδηγεί σε μια μη αναστρέψιμη βλάβη των νευρώνων. Πιστεύεται ότι αυτή η κατάσταση υποξίας μπορεί να αναστραφεί χορηγώντας τεράστιες δόσεις βιοτίνης, η οποία θα ενισχύσει την αερόβια παραγωγή ενέργειας στο ΚΝΣ, υποστηρίζοντας τη δράση των ενζύμων που απαιτούνται. Το MD1003 δοκιμάστηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφή δοκιμή, στην οποία έλαβαν μέρος 154 άτομα με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή προϊούσα μορφή πολυλαπλής σκλήρυνσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της αναπηρίας στους ασθενείς που έλαβαν το MD1003 συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν placebo. Επιπλέον, σε όσους έλαβαν αρχικά placebo, στη συνέχεια χορήγησαν το MD1003 και παρατήρησαν πάλι μείωση στην εξέλιξη της νόσου. Η χρήση του MD1003 κρίθηκε ασφαλή, καθώς δε συσχετίστηκε με κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Το MD1003 βρίσκεται τώρα στη φάση III μιας τυχαίοποιημένης διπλής-τυφλής κλινικής δοκιμής και τα αποτελέσματα αναμένονται.

Σύνοψη

Στην παρούσα ανασκόπηση ανεφερθήκαμε σε τρία ανοσορυθμιστικά φάρμακα και πέντε φάρμακα που προωθούν την αποκατάσταση των τραυματισμένων νευρώνων. Οι αναστολείς της Btk, το Neurovax και η Ιβουδιλάστη αποτελούν τα τρία νέα φάρμακα με αντιφλεγμονώδη δράση, που βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές. Οι αναστολείς Btk, όπως το PRN2246 και το evobrutinib καταστέλλουν τη φλεγμονή, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των NLRP3 ινφλαμματοσωμάτων και του NF-κΒ, τα οποία εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της πολυλαπλής σκλήρυνσης. Το Neurovax ασκεί τη νευρορυθμιστική του δράση διεγείροντας



T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα, καταστέλλοντας έτσι τα αυτό-αντιδρώντα T-λεμφοκύτταρα. Η ιβουδιλάστη ασκεί την αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτική της δράση μέσω της αναστολής των φωσφοδιεστερασών, επιτρέποντας έτσι στο cAMP να επιτελέσει το αντιφλεγμονώδες έργο του. Τα GNbAC1, rHlgM22, η φουμαρική κλεμαστίνη, το anti-LINGO-1 (opicinumab) και το MD1003 αποτελούν τα πέντε νέα φάρμακα που βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές και προωθούν την αποκατάσταση και επαναμυελίνωση των νευρώνων. Το GNbAC1 είναι ένα ανθρώπινο αντίσωμα IgG4 που αναστέλλει τον HERV-W, ο οποίος οδηγεί τα ολιγοδενδροκύτταρα σε απόπτωση και αποτρέπει την επαναμυελίνωση, με αποτέλεσμα τελικά το GNbAC1 να ενισχύει την επαναμυελίνωση. Το rHlgM22 είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG που προσδέεται στην επιφάνεια των ζωντανών ολιγοδενδροκυττάρων και προωθεί την επαναμυελίνωση. Η φουμαρική κλεμαστίνη ανταγωνίζεται μουςκαρινικούς υποδοχείς και επάγει τη διαφοροποίηση των ολιγοδενδροκυττάρων. Το opicinumab επάγει επίσης την επαναμυελίνωση αναστέλλοντας τον αρνητικό ρυθμιστή της επαναμυελίνωσης LINGO-1. Τέλος, το MD1003 αποτελεί ένα φάρμακο με υψηλή περιεκτικότητα σε βιοτίνη, το οποίο στοχεύει στην ενεργοποίηση του κύκλου του Krebs ώστε να αυξηθεί η παραγωγή ενέργειας στους απομυελινωμένους νευράξονες και να ενισχυθεί έτσι η διαδικασία της επαναμυελίνωσης.

Από όλα τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι θεραπείες με στόχο την επαναμυελίνωση και την αποκατάσταση των νευρώνων αποτελούν πλέον τεράστια επανάσταση στην αντιμετώπιση των νευροανοσολογικών νοσημάτων. Κυρίως γίνεται λόγος για τις στρατηγικές που προωθούν τη διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων σε ώριμες μορφές. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης στοιχεία για την προστασία και την ενίσχυση των ώριμων ολιγοδενδροκυττάρων που επιβίωσαν στις περιοχές της βλάβης, ώστε να επαναμυελινώσουν τους τραυματισμένους νευράξονες. Προσπάθειες γίνονται για επαγωγή επαναμυελίνωσης, από ολιγοδενδροκύτταρα που επιβίωσαν, μέσω τροποποίησης του φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος στις περιοχές της βλάβης. Η αντιμετώπιση της πολυπαραγοντικής παθοφυσιολογίας της πολλαπλής σκλήρυνσης παραμένει σημαντική πρόκληση στο πεδίο της έρευνας στη νευρολογία και οποιαδήποτε επιτυχία σε αυτό το πεδίο απαιτεί ολιστική προσέγγιση που να περιλαμβάνει τόσο την καταπολέμηση της φλεγμονής, όσο και την επαναμυελίνωση.

Βιβλιογραφία

1. Barclay, W. and M.L. Shinohara, *Inflammasome activation in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)*. Brain Pathol, 2017. **27**(2): p. 213-219.
2. Barkhof, F., et al., *Ibutilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant?* Neurology, 2010. **74**(13): p. 1033-40.
3. Cadavid, D., et al., *Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet Neurol, 2017. **16**(3): p. 189-199.
4. Derfuss, T., et al., *A phase IIa randomised clinical study of GNbAC1, a humanised monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients*. Mult Scler, 2015. **21**(7): p. 885-93.
5. Eisen, A., et al., *A double-blind, placebo-controlled, single ascending-dose study of remyelinating antibody rHlgM22 in people with multiple sclerosis*. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2017. **3**(4): p. 2055217317743097.
6. Fox, R.J., et al., *Phase 2 Trial of Ibutilast in Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2018. **379**(9): p. 846-855.
7. Green, A.J., et al., *Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial*. Lancet, 2017. **390**(10111): p. 2481-2489.
8. Ito, M., et al., *Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 7360.
9. Kolahdouzan, M., et al., *Novel Molecular Leads for the Prevention of Damage and the Promotion of Repair in Neuroimmunological Disease*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1657.
10. Merck KGaA. *Positive Phase IIB Results for Evobrutinib in Relapsing Multiple*. 2018. Available online at: <https://www.emdgroup.com/en/news/evobrutinib-06-03-2018.html>
11. Tourbah, A., et al., *MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Mult Scler, 2016. **22**(13): p. 1719-1731.
12. Vandenbark, A.A., et al., *Therapeutic vaccination with a trivalent T-cell receptor (TCR) peptide vaccine restores deficient FoxP3 expression and TCR recognition in subjects with multiple sclerosis*. Immunology, 2008. **123**(1): p. 66-78.

