

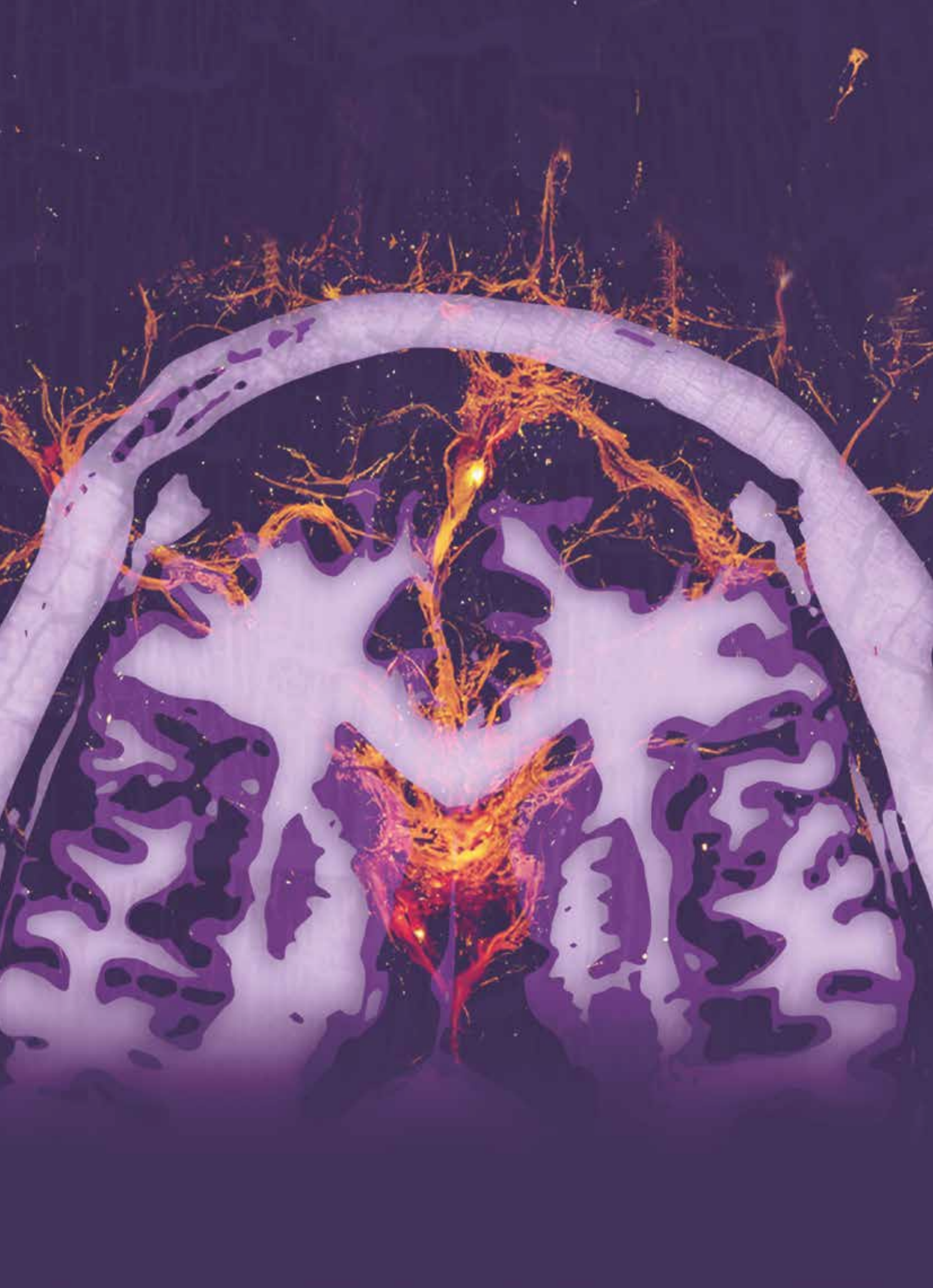


Νευροανοσολογία

Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2022
July - August - September 2022

Τόμος 3 - Τεύχος 3
Vol. 3 - Issue 3

- ▶ **COMMENTARY, EBV GLIALCAM CROSS-REACTIVITY IN MS PATIENTS: IS EBV THE ORIGIN OF THE AUTOIMMUNE B CELL RESPONSE?**
- ▶ **ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**
- ▶ **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΝΣ**
- ▶ **Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ**
- ▶ **ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΠΟΛΥ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (VERY LATE ONSET NMOSD) ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN (SS): ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**
- ▶ **ΟΨΙΜΗΣ ΚΑΙ ΠΟΛΥ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ**
- ▶ **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ**
- ▶ **MICROGLIAL ALTERATIONS DURING DEVELOPMENT AND AGEING**





ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

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

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 3^{ου} ΤΟΜΟΥ - 3^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Δ. Ντάφου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής	Δ. Ντάφου
Μ. Μποζικη	Ε. Ευαγγελιοπούλου
Π. Σταθόπουλος	Π. Θεοτόκης
Β. Μαστοροδήμος	Α. Αρτεμιάδης
Κ. Κλεόπα	Γ. Δερετζή
Ι. Νικοηαΐδης	Ε. Κεσίδου
Χ. Αλεξόπουλος	

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσος

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

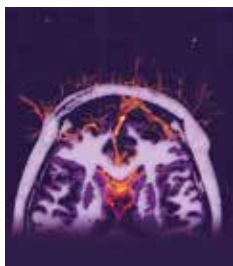
Δωρεάν

Τόμος 3, Τεύχος 3, Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2022

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- COMMENTARY. EBV GLIALCAM CROSS-REACTIVITY IN MS PATIENTS: IS EBV THE ORIGIN OF THE AUTOIMMUNE B CELL RESPONSE?
Αλεξάκη Αναστασία, Σταθόπουλος Πάνος 8
- ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ
Δαμιανίδου Ολυμπία, Κεσίδου Ευαγγελία, Θεοτόκης Πασχάλης, Μπακιρτζής Χρήστος, Μποζικη Μαρίνα Κλεοπάτρα, Γρηγοριάδης Νικόλαος 9
- Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΝΣ
Καψάλη Ιωάννα, Καραθανάσης Δημήτρης, Μαυραγάνη Κλειώ, Ευαγγελιοπούλου Μαρία-Ελευθερία 18
- Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ
Κωνσταντινίδου Ναταλία, Κεσίδου Ευαγγελία, Μπακιρτζής Χρήστος, Νικοηαΐδης Ιωάννης, Μποζικη Μαρίνα Κλεοπάτρα, Γρηγοριάδου Ελένη, Πολυζωίδου Ελένη, Γρηγοριάδης Νικόλαος, Μαστοροδήμος Βασίλειος 27
- ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΠΟΛΥ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (VERY LATE ONSET NMOSD) ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN (SS): ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ
Καψάλη Ιωάννα, Καραθανάσης Δημήτρης, Μάρκογλου Νικόλαος, Μαυραγάνη Κλειώ, Αναγνωστούλη Μαρία, Ευαγγελιοπούλου Μαρία-Ελευθερία 35
- ΟΨΙΜΗΣ ΚΑΙ ΠΟΛΥ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ
Ζούβελη Βασιλική 40



Έργο του Πασχάλη Θεοτόκη (AI-generated) ευγενική προσφορά του Εργαστηρίου Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας.

Β' Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα



► ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Αλεξόπουλος Χάρης, Σοφία Μαυρομάτη

47

► MICROGLIAL ALTERATIONS DURING DEVELOPMENT AND AGEING

Άγγελος Παπαδημητρίου, Κορίνα Καραγιάννη, Σπύρος Πέττας, Νικολέττα Χρυσουδία, Ειρήνη Κανατά, Κωνσταντίνος Ξανθόπουλος, Θεόδωρος Σκληβιάδης, Δήμητρα Ντάφου

55

Official Journal of the Hellenic
Academy for Neuroimmunology
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. Iliopoulos
Vice President: L. Probert
G. Secretary -
Treasurer: N. Grigoriadis
Members: K. Voumvourakis
D. Karagozeos
G. Kollias
P. Papathanasopoulos
S. Pelidou
P. Sideras
K. Stamatopoulos
G. Xatzigeorgiou

EDITOR IN CHIEF

I. Iliopoulos

EDITOR 3rd VOL. - 3rd ISSUE

D. Dafou

ASSOCIATE EDITORS

C. Bakirtzis	D. Dafou
M. Boziki	E. Evangelopoulos
P. Stathopoulos	P. Theotokis
V. Mastorodemos	A. Artemiadis
K. Kleopa	G. Deretzi
I. Nikolaidis	E. Kesidou
H. Alexopoulos	

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

HELLENIC ACADEMY
OF NEUROIMMUNOLOGY
Address: 23, Politechniou
Thessaloniki - Greece
P.C. 546 25

PRINTED EDITION AND PDFs

Lyhnia S.A.
7, Andravidas str., Athens
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



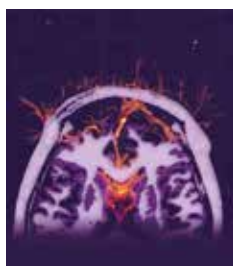
Νευροανοσολογία

Vol. 3, Issue 3, July - August - September 2022

Contents

ARTICLES

- ▶ COMMENTARY. EBV GLIALCAM CROSS-REACTIVITY IN MS PATIENTS: IS EBV THE ORIGIN OF THE AUTOIMMUNE B CELL RESPONSE?
Alexaki Anastasia, Stathopoulos Panos 8
- ▶ AGEING AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
Damianidou Olympia, Kesidou Evangelia, Theotokis Paschalis, Bakirtzis Christos, Boziki Marina Kleopatra, Grigoriadis Nikolaos 9
- ▶ THE ROLE OF AGEING IN MULTIPLE SCLEROSIS, NEUROMYELITIS OPTICA AND OTHER CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEMYELINATING DISEASES
Kapsali Ioanna, Karathanasis Dimitris, Mavragani Clio, Evangelopoulos Maria-Eleftheria 18
- ▶ THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS IN AGEING POPULATIONS
Konstantinidou Natalia, Kesidou Evangelia, Bakirtzis Christos, Nikolaidis Ioannis, Boziki Marina Kleopatra, Grigoriadou Eleni, Polyzoidou Eleni, Grigoriadis Nikolaos, Mastorodemos Vasileios 27
- ▶ VERY LATE ONSET NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISEASE WITH SJOGREN'S SYNDROME COMORBIDITY: A CASE REPORT
Kapsali Ioanna, Karathanasis Dimitris, Markoglou Nikolaos, Mavragani Clio, Anagnostouli Maria, Evangelopoulos Maria-Eleftheria 35
- ▶ LATE AND VERY LATE-ONSET MYASTHENIA GRAVIS
Zouvelou Vasiliki 40



Artwork by Paschalis Theotokis (AI-generated) courtesy of Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology.

B^{*} Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Greece



- ▶ AGEING MECHANISMS OF ADAPTIVE IMMUNE RESPONSES
Alexopoulos Harry, Mavromati Sofia 47

- ▶ MICROGLIAL ALTERATIONS DURING DEVELOPMENT
AND AGEING
*Angelos Papadimitriou, Korina Karagianni, Spyros Pettas,
Nikoletta Christoudia, Eirini Kanata, Konstantinos Xanthopoulos,
Theodoros Sklaviadis, Dimitra Dafou* 55



Πρόλογος

Η διαδικασία της γήρανσης, ο EBV και η μικρογλοία βρίσκονται στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος για το ρόλο τους στην υποκείμενη παθολογία σε ανοσοδιαμεσολαβούμενες διαδικασίες απομυελίνωσης και νευροεκφύλισης στο ΚΝΣ. Το τεύχος αυτό, περιλαμβάνει τρία άρθρα που αναφέρονται στον ρόλο της γήρανσης στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ και τις συνέπειες της στην εξέλιξη απομυελινωτικών παθήσεων καθώς και την αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

Επίσης παρουσιάζονται περιστατικά όψιμης νευρομυελίτιδας και μυασθένειας. Επιπλέον, ένα άρθρο σχολιασμού (*commentary*) για την παρουσία διασταυρούμενων αντισωμάτων EBV EBNA1 και GlialCAM στο 20-25% των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Τέλος, παρουσιάζεται άρθρο ανασκόπησης σχετικά με τα προφίλ γονιδιακής έκφρασης των μικρογλοιακών κυττάρων από την εμβρυϊκή ανάπτυξη μέχρι την γήρανση.

Φέτος συμπληρώνονται τα 10 χρόνια του έργου της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. Το τεύχος εμπίπτει σε αυτήν την επέτειο και μαζί με τις εργασίες του 9^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου της, συμβάλλει στην ανάδειξη του επιπέδου των προσπαθειών όλων αυτών ετών. Στο παρόν τεύχος αποτυπώνεται για ακόμη μία φορά ο βασικός στόχος ιδρύσεως της ΕΛΛ.Α.ΝΑ. που δεν είναι άλλος από τη συνδυαστική προσέγγιση των σύγχρονων βασικών και κλινικών δεδομένων των ανοσοδιαμεσολαβούμενων νευρολογικών νοσημάτων, όπως επίσης και εκείνων στα οποία αναγνωρίζεται έστω και μερικώς ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η ΕΛΛ.Α.ΝΑ. και οι συνεργαζόμενοι επιστημονικοί φορείς και ομάδες όλα αυτά τα χρόνια συνεχίζουν να συνεισφέρουν στην ανάδειξη του επιστημονικού έργου και της ταχύτατης προόδου που συντελείται στον ευρύτερο τομέα της Νευροανοσολογίας και να προσφέρουν τις πλέον επικαιροποιημένες γνώσεις στον ελληνικό χώρο.

Καλή Ανάγνωση

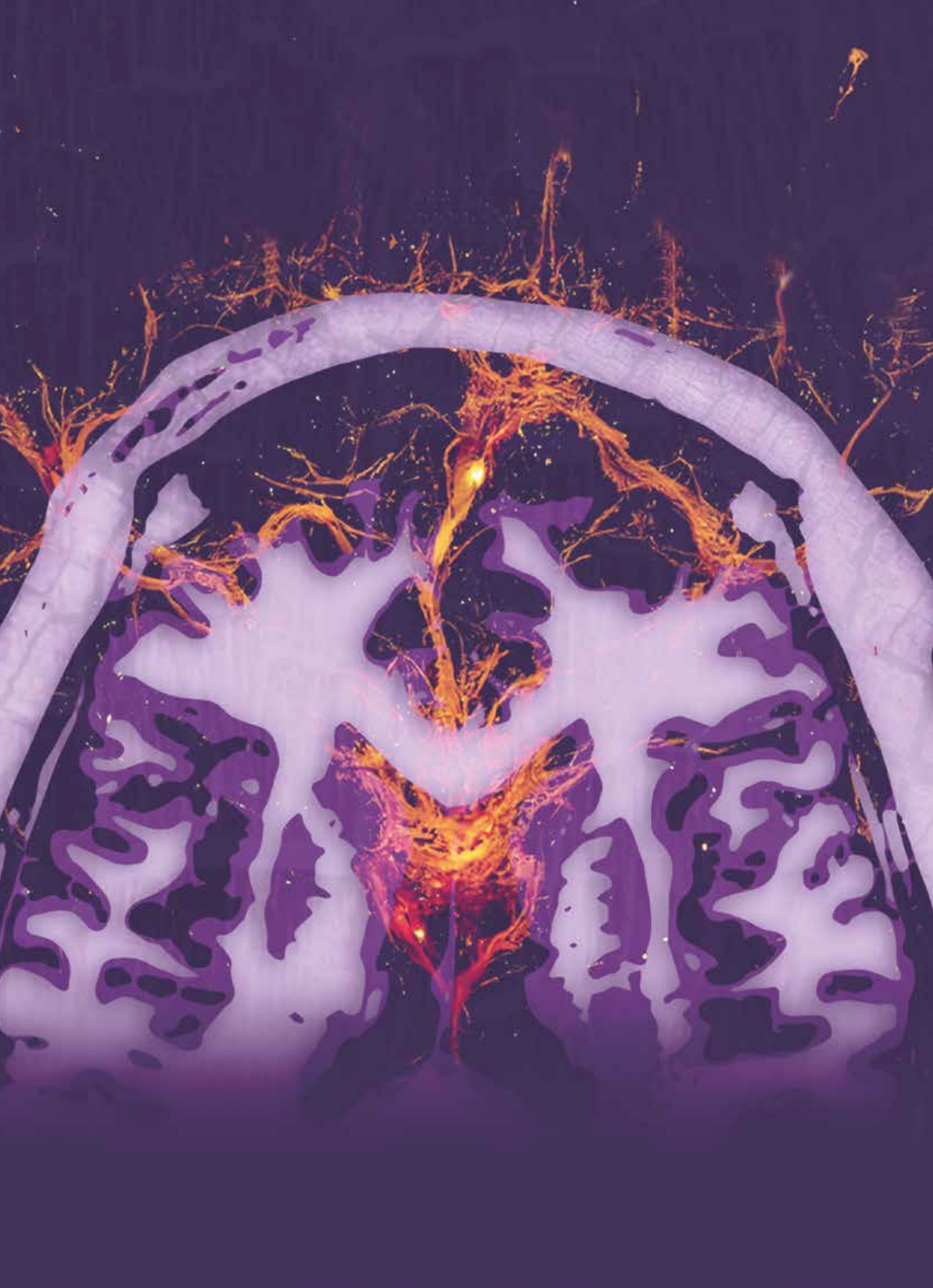
Εκ μέρους της ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Ο Πρόεδρος

Ιωάννης Ηλιοπούλης

Καθηγητής Νευρολογίας Δ.Π.Θ.





δραστηριότητες συνεδριακά 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

COMMENTARY.

EBV GLIALCAM CROSS-REACTIVITY IN MS PATIENTS: IS EBV THE ORIGIN OF THE AUTOIMMUNE B CELL RESPONSE?

Alexaki Anastasia, Stathopoulos Panos

1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens

Despite intensive research, no disease-characterizing, pathogenic autoantibody has been identified to date in multiple sclerosis (MS) patients; how treatment with CD20 B cell depletion affects dramatic reduction in MS-related inflammation is still debated. Epstein-Barr virus (EBV) infection has been epidemiologically linked to MS beyond doubt, however the mechanism underlying the association is unclear. In addition to the epidemiologic link, antibodies targeting the EBV-associated transcription factor EBNA1 (as well as a number of other non-EBV antigens) have been found to be increased in MS patients. In their recent publication, Lanz *et al.* address then open question of how EBV infection might be linked to the immunopathology of MS with a robust set of experiments.

Using single-cell B cell receptor sequencing from blood and cerebrospinal fluid (CSF) of inflammatory MS patients as well as healthy and disease controls, the team demonstrated expanded plasmablast (short-lived antibody producing cells) clones and increased B cell IgG expression (pointing to increased antigen-experience) in the CSF. Expanded clones were related to the hallmark oligoclonal bands. The team proceeded to generate 148 recombinant monoclonal antibodies from these expanded clones and tested their reactivity. Using protein and peptide arrays, ELISA, Western blotting, phage display libraries, crystallography and bio-layer interferometry (the latter for affinity measurements) they identified a monoclonal antibody (mAb) that was reactive with high affinity to both EBNA1 and GlialCAM, a protein found exclusively in the CNS, without being promiscuously polyreactive. The mAb was mutated, as expected for antigen-experienced B cells, and the team reverted its mutations to germline in order to create an unmutated version that would emulate the naïve B cell ancestral to the mAb source cell. The unmutated version of the mAb bound EBNA1 with high affinity, but GlialCAM with an affinity that was reduced more than ten-fold. This means that the reactivity to GlialCAM matured and increased after

somatic mutation and exposure to the antigen. Interestingly, the GlialCAM epitope targeted by the mAb was intracellular. Further, binding affinity depended on phosphorylation of GlialCAM intracellular domains. Pathogenic implications were tested with dual immunization of mice with a proteolipid protein peptide known to cause experimental autoimmune encephalitis (EAE) and the mAb-targeted EBNA-1 peptide, EBNA1^{AA486-405}. This second immunization produced anti-GlialCAM antibodies and exacerbated EAE. Finally, when peripheral blood mononuclear cells were stimulated with the EBNA-1 and GlialCAM peptides targeted by the mAb, those from patients included more IFN-gamma and GranzymeB-rich CD8 cells than those from controls.

Taken together, this important study demonstrated convincingly that CSF B cells of MS patients display cross-reactivity between EBV and a neural antigen, GlialCAM. Reactivity to EBV is most likely present prior to exposure to the antigen whereas GlialCAM reactivity is dependent on antigen exposure as well as post-translational modifications such as phosphorylation. However, the GlialCAM epitope targeted is intracellular (seldomly –if ever– do pathogenic autoantibodies target intracellular epitopes) and evidence of the discovered mAb being pathogenic is not presented.

Read the paper

Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, Fernandes RA, Gomez AM, Nadj GS, Bartley CM, Schubert RD, Hawes IA, Vazquez SE, Iyer M, Zuchero JB, Teegen B, Dunn JE, Lock CB, Kipp LB, Cotham VC, Ueberheide BM, Aftab BT, Anderson MS, DeRisi JL, Wilson MR, Bashford-Rogers RJM, Platten M, Garcia KC, Steinman L, Robinson WH. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*. 2022 Mar;603(7900):321-327. doi: 10.1038/s41586-022-04432-7. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35073561; PMCID: PMC9382663.





ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Δαμιανίδου Ολυμπία¹, Κεσίδου Ευαγγελία¹, Θεοτόκης Πασχάλης¹, Μπακιρτζής Χρήστος², Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα^{1,2}, Γρηγοριάδης Νικόλαος^{1,2}

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις στο χώρο της ιατρικής αποτελεί η προσπάθεια αντιμετώπισης ή πρόληψης των νευροεκφυλιστικών μηχανισμών που οδηγούν σε ολοένα αυξανόμενο επιπολασμό παθήσεων, όπως οι νόσοι Alzheimer και Parkinson. Δεδομένου του ότι η γήρανση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης αυτών των νόσων, η έλλειψη αποτελεσματικών προσεγγίσεων πρόληψης, καθιστά αναγκαία την ακριβή κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών της γήρανσης που εντείνουν την εκδήλωση νευροεκφυλιστικών καταστάσεων. Μερικοί από αυτούς φαίνεται να είναι οι βλάβες του γενετικού υλικού, το οξειδωτικό στρες, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η φλεγμονή που οδηγούν τα κύτταρα σε γήρανση και θάνατο. Συνεπεία αυτών παρατηρούνται μεταβολές στο νευρικό σύστημα που εκδηλώνονται με έκπτωση λειτουργιών ή/και νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Στο παρόν άρθρο γίνεται προσπάθεια παρουσίασης των βασικών μηχανισμών της γήρανσης που επιφέρουν μεταβολές στο κεντρικό νευρικό σύστημα οι οποίες αποτυπώνονται σε φαινοτυπικό επίπεδο με τη μορφή νευροεκφυλιστικών νόσων.

Λέξεις κλειδιά: γήρανση, μεταλλάξεις, νευροεκφύλιση, κεντρικό νευρικό σύστημα

AGEING AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Damianidou Olympia¹, Kesidou Evangelia¹, Theotokis Paschalis¹, Bakirtzis Christos², Boziki Marina Kleopatra^{1,2}, Grigoriadis Nikolaos^{1,2}

¹ Laboratory of Experimental Immunology and Neuroimmunology, B' University Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

² Multiple Sclerosis Center, B' University Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

One of the most important challenges in the field of medicine is the pursuit of treating or preventing neurodegenerative mechanisms that lead to an increasing prevalence of diseases such as Alzheimer's and Parkinson's disease. Given that ageing is a significant risk factor for these disorders and that there are few effective prevention strategies, a thorough understanding of ageing's underlying mechanisms is required. Amongst them are genetic damage, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation which lead cells to ageing and death. Taken together, crucial changes are observed in the nervous system that are manifested by functional decline and/or neurodegenerative diseases. In this article, we aim to present the basic mechanisms of ageing that trigger changes in the central nervous system, which at a phenotypic level are demonstrated as neurodegenerative diseases.

Key words: ageing, mutations, neurodegeneration, central nervous system



Εισαγωγή

Στα μέσα της προηγούμενης χιλιετίας διατυπώθηκαν ποικίλες αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με το αν το πολυπαραγοντικό φαινόμενο της γήρανσης είναι ο αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης ηλικιοεξαρτώμενων χρόνιων ασθενειών [1]. Αν και το γεγονός αυτό δεν έχει αποδειχθεί, η γήρανση παραμένει ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση μερικών από τα συχνότερα ηλικιοεξαρτώμενα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Είναι πιθανό ορισμένες από τις διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα κατά τη γήρανση να συμβάλουν συνεργατικά στην εμφάνιση αυτών των νοσημάτων. Η διαπίστωση ότι πλήθος βιοχημικών και μοριακών μονοπατιών που καθορίζουν το ρυθμό της γήρανσης ήταν ταυτόχρονα αντικείμενο μελέτης ερευνών για χρόνιες παθήσεις αποτέλεσε τη βάση για την ανάδυση ενός νέου επιστημονικού κλάδου από το συγκερασμό των επιστημονικών πεδίων που επικεντρώνονταν στη γήρανση και στις χρόνιες παθήσεις ο οποίος έγινε γνωστός ως geroscience [2].

Η γήρανση είναι ένα μη αντιστρεπτό βιολογικό φαινόμενο που σχετίζεται με την προοδευτική απώλεια γνωστικών και κινητικών λειτουργιών και εκδηλώνεται με διάφορους φαινοτύπους [3]. Με την πάροδο των ετών, στα άτομα εμφανίζεται μυϊκή αδυναμία, περιορίζεται η ικανότητα ελέγχου των φυσιολογικών λειτουργιών, ενώ αυξάνεται και ο κίνδυνος για διαβήτη, καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνο και νευρολογικές διαταραχές [4-6]. Επιπρόσθετα, συχνά παρατηρείται απώλεια οστικής μάζας, μεταβολές στα αγγεία, αύξηση του λιπώδους ιστού [7], αλλήλ και τροποποιήσεις στους νευρώνες και στις συνάψεις οι οποίες μπορεί να προοικονομήσουν την εμφάνιση σοβαρών νευροεκφυλιστικών παθήσεων [8, 9].

Μια από τις πρώτες και σπουδαιότερες παρατηρήσεις στην έρευνα της γήρανσης αφορούσε στην επέκταση του χρόνου ζωής επίμυων και μυών κατόπιν θερμιδικού περιορισμού [10]. Ο θερμιδικός περιορισμός δεν αύξησε απλά το χρόνο ζωής, αλλά συνέβαλε και στην καταστολή των ηλικιοεξαρτώμενων παθήσεων [11]. Σύντομα έγινε αντιληπτό πως η επιμήκυνση της διάρκειας ζωής σχετίζεται με την καθυστέρηση της γήρανσης και την αύξηση της ευζωίας απουσία ασθενειών [12]. Η αποσαφήνιση των υποκείμενων μηχανισμών της γήρανσης και των αλληλεπιδράσεων τους αποτελεί τεράστια πρόκληση για την κατανόηση των μεταβολών που αυτή επιφέρει δομικά και λειτουργικά σε μικροσκοπικό επίπεδο και τελικά σε επίπεδο φαινοτύπου με απώτερο στόχο να γίνει δυνατός ο προσδιορισμός κατάλληλων θεραπευτικών στόχων για τη βελτίωση της υγείας σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Μοριακοί μηχανισμοί της γήρανσης

Γενετικοί παράγοντες

Η αύξηση των γενετικών βλαβών με την πάροδο του χρόνου οδηγεί στην εκδήλωση της γενετικής

αστάθειας ιδιαίτερα στην τρίτη ηλικία. Πλήθος ενδογενών και εξωγενών παραγόντων είναι υπεύθυνο για επαγωγή μεταλλάξεων στο DNA, συρρίκνωση των τελομερών και χρωμοσωμικών ανακατατάξεων που λαμβάνουν χώρα κατά τη γήρανση [13, 14]. Χαρακτηριστικά, η συρρίκνωση των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών των τελομερών στα άκρα των χρωμοσωμάτων [15], καθώς και οι μεταλλάξεις της υπεύθυνης για την αντιγραφή τους DNA τελομεράσης σχετίζονται με την πρόωγη εκδήλωση γήρανσης και ασθενειών [16]. Αξίζει να σημειωθεί ότι με την πάροδο της ηλικίας αυξάνονται σημαντικά οι επιγενετικές τροποποιήσεις που σχετίζονται είτε με τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA είτε με τις τροποποιήσεις των ιστονών και της χρωματίνης και είναι ικανές να επηρεάσουν κρίσιμα γονίδια τροφοδοτώντας περαιτέρω την έκδηλη γενετική αστάθεια [5].

Ομοίωση πρωτεϊνών (πρωτεόσταση)

Η πρωτεόσταση είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας των πρωτεϊνών, ωστόσο αποκλίνει με το χρόνο. Κατά τη γήρανση πολλές πρωτεΐνες καθίστανται αδιάλυτες με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται στους ιστούς [12]. Τα βασικά μονοπάτια που ελέγχουν την πρωτεόσταση είναι κοινά με εκείνα που καθορίζουν τη διάρκεια ζωής, όπως αυτό του mTOR (mammalian target of rapamycin) που ρυθμίζει μεταξύ άλλων την απομάκρυνση κατεστραμμένων μιτοχονδρίων από τα κύτταρα, ενώ η σηματοδότηση της ινσουλίνης ελέγχει την έκφραση των μοριακών συνοδών. Η προοδευτική αδυναμία διατήρησης της πρωτεόστασης μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση των νόσων Alzheimer και Parkinson κατά τις οποίες παρατηρείται συσσώρευση μη ορθά αναδιπλωμένων πρωτεϊνών [17] ενισχύοντας την άποψη ότι η γήρανση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου ηλικιοεξαρτώμενων νευρολογικών διαταραχών.

Μιτοχονδριακό και οξειδωτικό στρες

Για πολλά χρόνια επικρατούσε η θεώρηση πως η παραγωγή ελευθέρων ριζών είναι κρίσιμος παράγοντας που οδηγεί στη γήρανση [18]. Αν και η οξειδωτική βλάβη είναι συχνό εύρημα στους ιστούς με την πάροδο της ηλικίας, εντούτοις δεν είναι εύκολο να εξακριβωθεί αν αυτού του τύπου η βλάβη είναι αιτία ή συνέπεια της γήρανσης, καθώς οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αποτελούν επίσης σημαντικά σηματοδοτικά μόρια. Μελέτες σε πειραματόζωα που υπερέκφραζαν την αντιοξειδωτική υπεροξειδάση έδειξαν επιμήκυνση της διάρκειας ζωής τους [19], ενώ σε άλλες περιπτώσεις δεν παρουσιάστηκε αύξηση της διάρκειας ζωής ποντικών που υπερέκφραζαν την SOD2 (Superoxide dismutase 2, mitochondrial), γεγονός που συνέβη σε μελέτες που επικεντρώνονταν στην μιτοχονδριακή καταλάση, η οποία δρα προστατευτικά διασπώντας το υπεροξείδιο του υδρογόνου [20, 21]. Τα διαφορούμενα





ευρήματα των μελετών υποδηλώνουν ότι η γενετική υπερέκφραση στα θηλαστικά εξαρτάται από το συγκεκριμένο πλαίσιο όπου αυτή συμβαίνει δεδομένης της πολυπλοκότητας της παραγωγής ελεύθερων ριζών στα μιτοχόνδρια σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων και σε διαφορετικές φυσιολογικές καταστάσεις και ηλικίες [12, 22].

Παρόλο που οι ελεύθερες ρίζες συνδέονται στενά με κυτταρικές βλάβες και φλεγμονές, η παρουσία τους σε μικρές συγκεντρώσεις αποτελεί δυνωτικά προστατευτικό παράγοντα που ενεργοποιεί έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό ονόματι *mitohormesis* [23]. Αυτός ο μηχανισμός εξηγεί το λόγο που αυξάνεται η διάρκεια ζωής σε μύες, μετά από διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας [24, 25], κατά την οποία επάγεται η έκφραση μια σειράς παραγόντων που εμπλέκονται στη αναδιπλωση πρωτεϊνών, στο μεταβολισμό και στην αντιοξειδωτική άμυνα. Μάλιστα, στους νευρώνες η διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας ενεργοποιεί την απόκριση UPR (unfolded protein response) σε απομακρυσμένους ιστούς, όπως το έντερο, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη κυκλοφορούντων παραγόντων που συντονίζουν το μεταβολισμό μεταξύ των ιστών [12, 26]. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διαλευκανθεί πως οι μεταβολές της μιτοχονδριακής λειτουργίας σχετίζονται με τη γήρανση και αν η χρήση αντιοξειδωτικών μπορεί τελικά να συμβάλει στη μακροζωία.

Απορρύθμιση των μηχανισμών εντόπισης θρεπτικών συστατικών

Ένας από τους κεντρικούς μεσολαβητές της αντίστροφης θρεπτικών συστατικών είναι το μονοπάτι της mTOR. Μελέτες έχουν αναδείξει τη σχέση μεταξύ του μονοπατιού mTOR και του θερμιδικού περιορισμού, οι ευεργετικές ιδιότητες του οποίου απορρέουν από τη μετατόπιση του μεταβολισμού από μια κατάσταση αναδόμησης προς μια κατάσταση συντήρησης ευνοώντας τη μακροζωία [27]. Η TOR είναι μια κομβική πρωτεΐνη που διαμεσολαβεί τη μετάδοση σημάτων σχετικά με την ενεργειακή κατάσταση, τη διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών και την παρουσία στρεσογόνων παραγόντων [27]. Τα σήματα αυτά εν συνεχεία μπορούν να ρυθμίζουν διαδικασίες όπως η μεταγραφή και η μετάφραση διαφόρων mRNA, η μιτοχονδριακή λειτουργία και η αυτοφαγία με σκοπό την επιμήκυνση του χρόνου ζωής [28]. Εξίσου σημαντικό μονοπάτι αποτελεί αυτό της ινσουλίνης, η αναστολή του οποίου οδηγεί σε παράταση του χρόνου ζωής [29]. Τα δυο αυτά μονοπάτια παίζουν σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της μακροημέρευσης.

Ένας άλλος ρυθμιστής του μεταβολισμού, οι Sirtuins (SIRT), συμβάλλει στη μακροβιότητα όντας σε θέση να ελέγχει την απόκριση στο θερμιδικό περιορισμό και να προστατεύει από ηλικιοεξαρτώμενες παθήσεις [30-32]. Οι Sirtuins είναι αποακετυλάσες που δρουν βασιζό-

μενες στο συνένζυμο NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) [33]. Στον άνθρωπο και στο ποντίκι εκφράζονται επτά τύποι Sirtuins με τις SIRT1, SIRT2, SIRT6, SIRT7 να δρουν ως επιγενετικοί παράγοντες και τις SIRT3, SIRT4, SIRT5 να περιορίζονται στα μιτοχόνδρια [34]. Αυξανόμενα στοιχεία υποστηρίζουν πως τα επίπεδα του NAD⁺ και η δράση των Sirtuins μειώνονται κατά τη γήρανση ή κατά την εφαρμογή μιας δίαιτας πλούσιας σε λίπη. Αντίθετα, το NAD⁺ αυξάνεται σε καταστάσεις που σχετίζονται με χαμηλότερο ενεργειακό φορτίο, όπως κατά το θερμιδικό περιορισμό ή την άσκηση, οι οποίες συμβάλλουν στη μακροβιότητα προστατεύοντας από τη δράση των μηχανισμών της γήρανσης [35-39]. Αξιοσημείωτα, τα επίπεδα του NAD⁺ κυμαίνονται με κερκάρδιο τρόπο και συνδέουν το περιφερικό ρολόι με τη μεταγραφική ρύθμιση του μεταβολισμού μέσω της SIRT1, η οποία μπορεί επίσης να προάγει την ανάπτυξη δενδριτών και αξόνων, τη μάθηση, τον κερκάρδιο ρυθμό και συνεργατικά με τη SIRT2 να ρυθμίζει τα νευρικά βλαστικά κύτταρα [6]. Διάφορες ομοιοστατικές αποκρίσεις που ρυθμίζονται από κερκάρδια ρολόγια είναι σημαντικές για την ορθή νευρωνική και ενδοκρινική λειτουργία. Χαρακτηριστικά, κατά τη γήρανση παρατηρείται προοδευτική απώλεια των κερκαδικών προτύπων ύπνου-αφύπνισης. Δεδομένου του ότι αυτά τα ρολόγια ρυθμίζουν διαφορετικές βιολογικές διεργασίες, η διαταραχή των κερκαδικών ρυθμών συνδέεται με ηλικιοεξαρτώμενες παθολογίες, όπως η νευροεκφύλιση και ο διαβήτης τύπου 2 [12, 40].

Γήρανση κυττάρων

Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται συσσώρευση γηρασμένων κυττάρων στους ιστούς. Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται από αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, έκκριση παραγόντων σχετικών με τη γήρανση και αντίσταση στην απόπτωση [41]. Δυσλειτουργικά τελομερή μπορούν να πυροδοτήσουν επίμονες αποκρίσεις μηχανισμών βλάβης του DNA με συνέπεια τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου [42] και την έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων σχετικών με τη γήρανση ή νόσου [43]. Άλλοι παράγοντες που επάγουν τη γήρανση των κυττάρων μπορεί να είναι τα ογκογονίδια [44], οι επιγενετικές μεταβολές [45] και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων [46]. Η επιλεκτική εξάλειψη γηρασμένων κυττάρων από διαγονιδιακά ζώα επιβεβαιώνει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ηλικιοεξαρτώμενων φαινοτύπων και παθολογικών καταστάσεων [47], όπως οι νόσοι Alzheimer και Parkinson οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η απώλεια λειτουργικών μυϊκών βλαστικών κυττάρων και η οστεοπόρωση [12]. Το γεγονός αυτό εγείρει ερωτήματα σχετικά με την ύπαρξη ουσιών που θα μπορούσαν να εξαλείψουν τα γηρασμένα κύτταρα με εφαρμογή στον άνθρωπο.



Χρόνια φλεγμονή

Η γήρανση του ανοσιακού συστήματος (ανοσογήρανση) είναι συνυφασμένη με τη φλεγμονογήρανση (inflammageing) η οποία αφορά στο φαινόμενο κατά το οποίο οι οργανισμοί μεγαλύτερης ηλικίας εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα δεικτών φλεγμονής και μια χαμηλού βαθμού χρόνια προφλεγμονώδη κατάσταση. Η φλεγμονογήρανση χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων από μεταβολική απορρύθμιση και αυξημένη ενεργοποίηση μακροφάγων που παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (όπως IL-1β, IL-6 και TNF [48, 49]). Η φλεγμονογήρανση συνδέεται με πλήθος ηλικιοεξαρτώμενων ασθενειών, μεταξύ των οποίων ο διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις [50-52]. Άλλοι παράγοντες που ευνοούν την εκδήλωσή της είναι η παχυσαρκία, το οξειδωτικό στρες, η γενετική ευαισθησία, η χρόνια λοίμωξη, ο προφλεγμονώδης εκκριτικός φαινότυπος των γηρασμένων κυττάρων [43] και τα δυσλειτουργικά κύτταρα του ανοσιακού συστήματος [51]. Επιπλέον, ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες εμφανίζουν κυτταροτοξικό και προφλεγμονώδη χαρακτήρα [53]. Παρεμβάσεις που ενισχύουν τη μακροζωία, όπως ο θερμιδικός περιορισμός, φαίνεται πως μειώνουν τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες [54]. Η παρατεταμένη διάρκεια υγιούς ζωής φαίνεται να είναι αποτέλεσμα μιας λεπτής ισορροπίας προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών διεργασιών [55]. Έτσι, παρόλο που οι υπερήλικες έχουν αυξημένα προφλεγμονώδη μόρια (όπως η IL-6), οι δυσμενείς συνέπειες αυτών των προφλεγμονωδών μορίων αντισταθμίζονται από τα υψηλά επίπεδα αντιφλεγμονωδών [12].

Δομικές και λειτουργικές μεταβολές του κεντρικού νευρικού συστήματος

Η γήρανση επιφέρει σημαντικές μεταβολές στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε δομικό και λειτουργικό επίπεδο [56]. Με την πάροδο του χρόνου, τα νευρικά και τα γλοιακά κύτταρα μειώνονται, όπως συμβαίνει και με τη συναπτική πυκνότητα, ενώ αλληλαγές παρουσιάζουν τα επίπεδα μυελίνωσης και η αγγείωση [57]. Καθώς χάνονται νευρώνες και εμμύελιες ίνες και τροποποιείται η δομή και η λειτουργία των συνάψεων, οι περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν ανώτερες γνωστικές λειτουργίες αποσυντονίζονται. Δεδομένης της αλληλεπίδρασης του νευρικού συστήματος με τα λοιπά συστήματα οργάνων διαφαίνεται ο καίριος ρόλος του ως ρυθμιστικού παράγοντα κατά τη γήρανση [58].

Ο εγκεφαλος υφίσταται έντονες αλλαγές κατά τη γήρανση μεταξύ των οποίων η τοπικά και η ευρύτερα κατανομημένη ατροφία στη λευκή και στη γαία ουσία που επηρεάζουν γνωστικές λειτουργίες [59], η απώλεια εγκεφαλικού όγκου [60], η διόγκωση των κοιλιών και η διεύρυνση των εγκεφαλικών αυλάκων [61]. Στη γαία ουσία, η εγκεφαλική ατροφία εμφανί-

ζεται μέσω μορφολογικών μεταβολών λόγω μείωσης της πολυπλοκότητας των δενδριτικών διακλαδώσεων [61], ενώ στη λευκή ουσία επικρατεί η μείωση των επιπέδων της μυελίνης, των νευραξόνων, καθώς και των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων, ενώ δεν αποκλείεται η ύπαρξη αστροκυτταρικής γλοίωσης [62, 63]. Ο περιορισμός των δενδριτών, των συνάψεων, των εμμύελων ινών και ο θάνατος των νευρικών κυττάρων αποτελούν πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες της ατροφίας στον εγκέφαλο με διαφορετικές λειτουργικές συνέπειες για το κάθε άτομο [64, 65].

Προοδευτικά η μείωση νευραξόνων και συνάψεων εντείνεται και συχνά οδηγεί σε πρώιμη εμφάνιση συμπτωμάτων νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Έχει φανεί ότι άτομα ηλικίας 20-80 ετών μπορεί να απωλέσουν ως και το ήμισυ των εμμύελων νευραξόνων τους, πιθανόν λόγω μικροϊσχαιμιών που αφορούν σε μικρά εγκεφαλικά αγγεία [66]. Αυτό οδηγεί σε αποδιοργάνωση της μυελίνης, με τους αμύελους νευράξονες να είναι πιο ευάλωτοι σε βλάβες [66], και της εύρυθμης λειτουργίας των ολιγοδενδροκυττάρων επηρεάζοντας αρνητικά τις γνωστικές λειτουργίες των ατόμων [67]. Στις συνάψεις τα στοιχεία που μεταβάλλονται μπορεί να είναι προσυναπτικά ή μετασυναπτικά και να αφορούν στο μέγεθός τους ή και στα κυστίδια που περιέχουν έχοντας σημαντικές επιπτώσεις στην πλαστικότητα του νευρικού συστήματος [68].

Η επαρκής αιμάτωση του εγκεφάλου είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική του λειτουργία [69], ωστόσο με τη γήρανση οι αλλοιώσεις που εμφανίζονται στη λευκή ουσία σχετίζονται με αρτηριοσκληρόωση των μικρών αγγείων, η οποία συνεπάγεται ισχαιμία, κυτταρικό θάνατο και εμφάνιση περιαγγειακών χώρων [63]. Οι εκτεταμένοι περιαγγειακοί χώροι που εντοπίζονται σε ηλικιωμένα άτομα συχνά συνδέονται από γνωστικά ελλείμματα, την εμφάνιση της νόσου των μικρών αγγείων του εγκεφάλου [70], αλλά και της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) [71]. Επιπροσθέτως, καθώς τα άτομα γίνονται πιο ευάλωτα σε μικροαγγειακές μεταβολές, όπως μικροαιμορραγίες και μικροεμφράγματα [72], δύνανται να παρουσιάσουν εκτός από γνωστικά και σοβαρά κινητικά ελλείμματα [59]. Αναφορικά με τις αϋλακες και τις έλικες του φλοιού του εγκεφάλου, αυτές γίνονται πιο ρηχές και ευρείες με τη γήρανση. Οι τροποποιήσεις τους οφείλονται στη συρρίκνωση των ελίκων και σε μεταβολές της λευκής και γαίας ουσίας και των υποφλοιωδών περιοχών επηρεάζοντας τελικά τη γενικότερη μορφολογία του εγκεφάλου [73].

Αξιοσημείωτα, απώλεια νευρικού ιστού εμφανίζεται και στο νωτιαίο μυελό, η οποία μπορεί να φτάσει μέχρι και το 46% μετά τα πενήντα έτη [74]. Η σταδιακή μείωση των επιπέδων των κινητικών νευρώνων του νωτιαίου μυελού εκδηλώνεται με δυσχέρεια εκτέλεσης διαφόρων κινήσεων [75]. Επιπλέον, συχνά παρατηρείται αλλοίωση της ικανότητας μετάδοσης αισθητικών ερεθισμάτων εντός του ΚΝΣ πιθανόν λόγω ισχυρών κακώσεων που μπορεί να υποστούν ο νωτιαίος μυελός





και οι ρίζες των νευρών λόγω αλλοιώσεων των μεσοσπονδύλιων δίσκων με την πάροδο των ετών [76].

Γήρανση και νευροεκφύλιση

Η νευροεκφύλιση αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό στις μεγάλες ηλικίες άνω των 65 ετών με τη γήρανση, μάλιστα, να αποτελεί βασικό παράγοντα εκδήλωσης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Η γήρανση επιδρά στο νευρικό σύστημα ποικιλοτρόπως με επιπτώσεις στις πνευματικές και κινητικές λειτουργίες. Στις μεγάλες ηλικίες συχνά παρατηρούνται ελλείμματα μνήμης, προσοχής, ακοής και όρασης, περιορισμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και κινητικού ελέγχου, αλλαγές στη συμπεριφορά, υποκινησία ή άλλες μεταβολές στη στάση και στην κίνηση οι οποίες μπορεί να επιδεινωθούν [77]. Τέτοιες μεταβολές με την πάροδο της ηλικίας, αποτελούν πρόδρομο παθολογικών καταστάσεων, όπως οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις, κατά τις οποίες διαπιστώνεται προοδευτική απώλεια νευρώνων από το ΚΝΣ οδηγώντας σε γνωστικά ή και κινητικά ελλείμματα με σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών [78].

Το γεγονός ότι είναι αρκετά σύνηθες να εκδηλώνονται νευροεκφυλιστικές παθήσεις στις μεγαλύτερες ηλικίες, με τις συχνότερες να είναι οι νόσοι Alzheimer και Parkinson, και η ΠΣ υποδεικνύει πως η γήρανση, η νευροφλεγμονή και η νευροεκφύλιση πιθανόν αποτελούν συνιστώσες ενός κοινού συνεχούς φάσματος. Αυτό συνάδει με την άποψη που υποστηρίζει τη συσχέτιση της νευροεκφύλισης με τις μεταβολές που επέρχονται κατά τη γήρανση, όπως η γενετική αστάθεια και η απώλεια της πρωτεόστασης, οι οποίες παρουσιάζουν ορισμένα κοινά μονοπάτια αν και το ακριβές μοριακό υπόβαθρο της μεταξύ τους σχέσης παραμένει αδιευκρίνιστο [79]. Η εξέλιξη των νευροεκφυλιστικών παθήσεων εξαρτάται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες και μπορεί να δυσχεραίνεται περαιτέρω από τους μηχανισμούς της γήρανσης [80]. Σύμφωνα με μια μελέτη υπάρχουν SNPs (Single-nucleotide polymorphisms - μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί) που αφορούν στη ρύθμιση της γνωστικής λειτουργίας, υποδεικνύοντας ότι η υγεία του εγκεφάλου και η γνωστική ικανότητα σχετίζονται και η ισορροπία μεταξύ εκδήλωσης φαινοτύπου γήρανσης ή νευροεκφύλισης εξαρτάται και από γενετικούς παράγοντες [81]. Από την άλλη, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως φάρμακα ή τοξίνες μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη νευροπλαστικότητα και τη γνωστική λειτουργία σε μεταγενέστερα στάδια ζωής [79, 82].

Γήρανση και χαρακτηριστικές νευροεκφυλιστικές παθήσεις

Ο εγκεφαλικός ιστός περιέχει κυρίως μεταμιτωτικά κύτταρα, όπως νευρώνες και ολιγοδενδροκύτταρα, τα οποία είναι ευπαθή σε μεταβολές που επέρχονται

με τη γήρανση και σχετίζονται με βλάβες του DNA ή μεθυλίωση. Με την πάροδο της ηλικίας τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA μπορεί να μεταβάλλονται με συνέπεια τη συσσώρευση βλαβών του DNA που αυξάνουν τον κίνδυνο νευροεκφύλισης [79]. Η σταδιακή συσσώρευση μη λειτουργικών πρωτεϊνών και μορίων όπως η πρωτεΐνη ταυ και η λιποφουσκίνη αντίστοιχα, καθώς και η απορρύθμιση των επιδιορθωτικών μηχανισμών του DNA μπορούν να επηρεάσουν την κυτταρική βιωσιμότητα οδηγώντας σε ηλικιοεξαρτώμενα νοσήματα, όπως η νόσος Alzheimer [9]. Από τα πρώτα χαρακτηριστικά αυτής της νόσου αλλαγή και της γήρανσης είναι η εξάλειψη αξόνων, δενδριτών και συνάψεων που οδηγούν σε απορρύθμιση των ανώτερων φλοιικών λειτουργιών πιθανόν λόγω της επίδρασης της γήρανσης στην υπορρύθμιση του μεταβολισμού, της συνεπαγόμενης υπέρμετρης οξειδωτικής βλάβης και της διατάραξης της σηματοδότησης του ασβεστίου στον εγκέφαλο. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να ενταθεί από παράγοντες σχετικούς με το μεταβολισμό, όπως η έλλειψη άσκησης και η ανθυγιεινή διατροφή, που συμβάλλουν σε πρόωμη εκδήλωση σημαδιών γήρανσης και της νόσου Alzheimer στον εγκέφαλο [83]. Επιπλέον, η ομοιότητα του γηρασμένου κεντρικού νευρικού συστήματος με την παθολογική κατάσταση της νόσου Alzheimer υποστηρίζουν την εμπλοκή της ανοσογήρανσης στην εκδήλωση της νόσου [84].

Προϊόντος του χρόνου τα άτομα εμφανίζουν σοβαρότερα νοητικά και κινητικά συμπτώματα σχετιζόμενα με τη νόσο Parkinson [85]. Οι δομικές μεταβολές του νευρικού συστήματος, τα συσσωματώματα πρωτεϊνών όπως της α-συνουκλεΐνης, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες, η γήρανση των κυττάρων και φλεγμονή αποτελούν μερικά από τα κοινά στοιχεία της νόσου με τη γήρανση. Οι μεταβολές στην πολυπλοκότητα και στην επιβίωση των βλαστοκυττάρων, καθώς και στην ανάπτυξη δενδριτών σχετίζονται επίσης με τη νόσο Parkinson, όπως και η συντηρούμενη φλεγμονογήρανση από νευρώνες και γλοιακά κύτταρα που μπορούν να εισβάλλουν στο ΚΝΣ [86]. Σε αναλύσεις αίματος (για επιγενετικές μεταβολές με βιοδείκτη τη μεθυλίωση του DNA) σε ασθενείς με νόσο Parkinson φάνηκε ότι σταθερά πρότυπα μεθυλίωσης του DNA σχετίζονταν με προχωρημένα στάδια γήρανσης και η επιγενετική ηλικία του ανοσιακού συστήματος ήταν εμφανώς υψηλή στους ασθενείς αυτής της νόσου [87].

Αξιοσημείωτα, η γήρανση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας ΠΣ (ΥΔΠΣ). Μάλιστα, ασθενείς με καθυστερημένη εκδήλωση της ΥΔΠΣ εμφανίζουν τροποποιημένη συναπτική πλαστικότητα στο ΚΝΣ, έντονο οξειδωτικό στρες και φλεγμονή [88], παράγοντες που οδηγούν σε νευροεκφύλιση και δευτερογενή προοδευτικότητα της ΠΣ [79]. Στην περίπτωση της ΠΣ η ικανότητα επαναμυελίνωσης μειώνεται σημαντικά ιδίως στους ηλικιωμένους καθιστώντας τις βλάβες των



απομυελινωτικών επεισοδίων ανεπανόρθωτες [66]. Επί παραδείγματι, η περιορισμένη λειτουργικότητα και αναγεννητικότητα των προγονικών ολιγοδενδροκυττάρων (ΟΠΚ) στο γηρασμένο ΚΝΣ έχει συσχετιστεί με τα φαινόμενα νευροεκφύλισης στην ΠΣ [89]. Η αναγέννηση των ΟΠΚ αποτελεί στόχο πολλών θεραπειών χρόνιας απομυελίνωσης, μεταξύ των οποίων η νηστεία και η λήψη μετορμίνης που ευνοούν την αναγέννηση και τη διαφοροποίηση των ΟΠΚ προάγοντας την επαναμυελίνωση σε πειραματικά μοντέλα [90]. Η τελευταία μπορεί να αναχαιτίζεται από την αδυναμία αντιμετώπισης φλεγμονωδών αποκρίσεων και την αναποτελεσματική απομάκρυνση των υπολειμμάτων μυελίνης που συσσωρεύονται σε φαγοκύτταρα. Η καταστροφή των φαγοκυττάρων μπορεί να κινητοποιήσει με τη σειρά της το φλεγμονόσωμα και να περιορίσει την αναγέννηση στον ιστό [91]. Σημειωτέον, συνοδευόμενη από χρόνια φλεγμονή ανοσογήρανση, δηλαδή η φλεγμονογήρανση, σχετίζεται και στην ΠΣ με συναπτοπάθεια, νευροεκφύλιση, [48] και υψηλότερο ποσοστό θνητότητας των ηλικιωμένων [14].

Η άσκηση και η διατροφή φαίνεται πως αποτελούν σημαντικούς και αποτελεσματικούς παράγοντες προστασίας κατά τη γήρανση. Επί του παρόντος, ελλείψει κατάλληλων θεραπευτικών προσεγγίσεων και μέσων, οι δυσλειτουργίες που συνοδεύουν τη γήρανση συχνά αντιμετωπίζονται με τη βοήθεια της άσκησης, η οποία παρουσιάζει αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, στη μείωση της συχνότητας των ηλικιοεξαρτώμενων ασθενειών, ακόμη και στην αύξηση της διάρκειας ζωής στους ανθρώπους [92, 93]. Σχετικά με τις ευεργετικές ιδιότητες της διατροφής στη γήρανση η έρευνα έχει επικεντρωθεί σχεδόν αποκλειστικά στα οφέλη του διατροφικού περιορισμού αλλιλά και της διαλείπουσας νηστείας στην υγεία, στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής και στη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση χρόνιων ασθενειών [94]. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την κατανόηση των μοριακών παραγόντων που διαμεσολαβούν τις προστατευτικές επιδράσεις της άσκησης και των διατροφικών παρεμβάσεων έναντι των ηλικιοεξαρτώμενων ασθενειών με απώτερο στόχο τη βελτίωση της υγείας του γηράσκοντος πληθυσμού και τη μακροπρόβλεψη [41].

Συμπέρασμα

Η γήρανση αποτελεί ένα καθολικό μη αντιστρεπτό φαινόμενο συνυφασμένο με ποικίλες παθήσεις μεταξύ των οποίων και οι νευροεκφυλιστικές. Το πολυπαραγοντικό αυτό βιολογικό φαινόμενο επιφέρει σημαντικές μεταβολές στο ΚΝΣ, οι οποίες σχετίζονται με την εκδήλωση χρόνιων παθήσεων αν και ο ακριβής μηχανισμός αυτής της συσχέτισης δεν είναι ξεκάθαρος. Η κατανόηση των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών της γήρανσης και ιδίως των συντηρημένων μονοπατιών της που σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις είναι σημαντική για τη διασφάλιση της υγείας του νευρικού

συστήματος και ολόκληρου του οργανισμού, καθώς και για την προσπάθεια ανάπτυξης νέων παρεμβάσεων στη διαδικασία της γήρανσης προς βελτίωση της κλινικής εικόνας των ατόμων.

Βιβλιογραφία

- [1] Niccoli, T. and L. Partridge, *Ageing as a risk factor for disease*. *Curr Biol*, 2012. 22(17): p. R741-52.
- [2] Kennedy, B.K., et al., *Geroscience: linking ageing to chronic disease*. *Cell*, 2014. 159(4): p. 709-13.
- [3] Franceschi, C., et al., *The Continuum of Ageing and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates*. *Front Med (Lausanne)*, 2018. 5: p. 61.
- [4] Melzer, D., L.C. Pilling, and L. Ferrucci, *The genetics of human ageing*. *Nat Rev Genet*, 2020. 21(2): p. 88-101.
- [5] Lopez-Otin, C., et al., *The hallmarks of ageing*. *Cell*, 2013. 153(6): p. 1194-217.
- [6] Satoh, A., S.I. Imai, and L. Guarente, *The brain, sirtuins, and ageing*. *Nat Rev Neurosci*, 2017. 18(6): p. 362-374.
- [7] Partridge, L., J. Deelen, and P.E. Slagboom, *Facing up to the global challenges of ageing*. *Nature*, 2018. 561(7721): p. 45-56.
- [8] Hung, C.W., et al., *Ageing and neurodegenerative diseases*. *Ageing Res Rev*, 2010. 9 Suppl 1: p. S36-46.
- [9] Mattson, M.P. and T. Magnus, *Ageing and neuronal vulnerability*. *Nat Rev Neurosci*, 2006. 7(4): p. 278-94.
- [10] McCay, C.M., et al., *The Journal of Nutrition. Volume 18 July--December, 1939. Pages 1--13. Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories*. *Nutr Rev*, 1975. 33(8): p. 241-3.
- [11] Omodei, D. and L. Fontana, *Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease*. *FEBS Lett*, 2011. 585(11): p. 1537-42.
- [12] Campisi, J., et al., *From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing*. *Nature*, 2019. 571(7764): p. 183-192.
- [13] Hoeijmakers, J.H., *DNA damage, ageing, and cancer*. *N Engl J Med*, 2009. 361(15): p. 1475-85.
- [14] Aunan, J.R., et al., *Molecular and biological hallmarks of ageing*. *Br J Surg*, 2016. 103(2): p. e29-46.
- [15] Cawthon, R.M., et al., *Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older*. *Lancet*, 2003. 361(9355): p. 393-5.
- [16] Armanios, M. and E.H. Blackburn, *The telomere syndromes*. *Nat Rev Genet*, 2012. 13(10): p. 693-704.





- [17] Klaipts, C.L., G.G. Jayaraj, and F.U. Hartl, *Pathways of cellular proteostasis in ageing and disease*. J Cell Biol, 2018. 217(1): p. 51-63.
- [18] Harman, D., *Ageing: a theory based on free radical and radiation chemistry*. J Gerontol, 1956. 11(3): p. 298-300.
- [19] Sun, J., et al., *Induced overexpression of mitochondrial Mn-superoxide dismutase extends the life span of adult Drosophila melanogaster*. Genetics, 2002. 161(2): p. 661-72.
- [20] Dai, D.F., et al., *Overexpression of catalase targeted to mitochondria attenuates murine cardiac ageing*. Circulation, 2009. 119(21): p. 2789-97.
- [21] Schriener, S.E., et al., *Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria*. Science, 2005. 308(5730): p. 1909-11.
- [22] Goncalves, R.L., et al., *Sites of superoxide and hydrogen peroxide production by muscle mitochondria assessed ex vivo under conditions mimicking rest and exercise*. J Biol Chem, 2015. 290(1): p. 209-27.
- [23] Yun, J. and T. Finkel, *Mitohormesis*. Cell Metab, 2014. 19(5): p. 757-66.
- [24] Ristow, M. and S. Schmeisser, *Extending life span by increasing oxidative stress*. Free Radic Biol Med, 2011. 51(2): p. 327-36.
- [25] Sun, N., R.J. Youle, and T. Finkel, *The Mitochondrial Basis of Ageing*. Mol Cell, 2016. 61(5): p. 654-666.
- [26] Durieux, J., S. Wolff, and A. Dillin, *The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity*. Cell, 2011. 144(1): p. 79-91.
- [27] Kapahi, P., et al., *With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in ageing*. Cell Metab, 2010. 11(6): p. 453-65.
- [28] Kapahi, P., M. Kaeberlein, and M. Hansen, *Dietary restriction and lifespan: Lessons from invertebrate models*. Ageing Res Rev, 2017. 39: p. 3-14.
- [29] Bartke, A., *Impact of reduced insulin-like growth factor-1/insulin signaling on ageing in mammals: novel findings*. Ageing Cell, 2008. 7(3): p. 285-90.
- [30] Cohen, H.Y., et al., *Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase*. Science, 2004. 305(5682): p. 390-2.
- [31] Kanfi, Y., et al., *The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice*. Nature, 2012. 483(7388): p. 218-21.
- [32] Satoh, A., et al., *Sirt1 extends life span and delays ageing in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH*. Cell Metab, 2013. 18(3): p. 416-30.
- [33] Imai, S., et al., *Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase*. Nature, 2000. 403(6771): p. 795-800.
- [34] Carrico, C., et al., *The Mitochondrial Acylome Emerges: Proteomics, Regulation by Sirtuins, and Metabolic and Disease Implications*. Cell Metab, 2018. 27(3): p. 497-512.
- [35] Chen, D., et al., *Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction*. Genes Dev, 2008. 22(13): p. 1753-7.
- [36] Nakahata, Y., et al., *Circadian control of the NAD+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1*. Science, 2009. 324(5927): p. 654-7.
- [37] Rodgers, J.T., et al., *Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1*. Nature, 2005. 434(7029): p. 113-8.
- [38] Belenky, P., K.L. Bogan, and C. Brenner, *NAD+ metabolism in health and disease*. Trends Biochem Sci, 2007. 32(1): p. 12-9.
- [39] Mouchiroud, L., et al., *The NAD(+)/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling*. Cell, 2013. 154(2): p. 430-41.
- [40] Kondratov, R.V., *A role of the circadian system and circadian proteins in ageing*. Ageing Res Rev, 2007. 6(1): p. 12-27.
- [41] Campisi, J., *Ageing, cellular senescence, and cancer*. Annu Rev Physiol, 2013. 75: p. 685-705.
- [42] d'Adda di Fagagna, F., *Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response*. Nat Rev Cancer, 2008. 8(7): p. 512-22.
- [43] Rodier, F., et al., *Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion*. Nat Cell Biol, 2009. 11(8): p. 973-9.
- [44] Di Micco, R., et al., *Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication*. Nature, 2006. 444(7119): p. 638-42.
- [45] Shah, P.P., et al., *Lamin B1 depletion in senescent cells triggers large-scale changes in gene expression and the chromatin landscape*. Genes Dev, 2013. 27(16): p. 1787-99.
- [46] Wiley, C.D., et al., *Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype*. Cell Metab, 2016. 23(2): p. 303-14.
- [47] Baker, D.J., et al., *Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders*. Nature, 2011. 479(7372): p. 232-6.
- [48] Feehan, J., N. Tripodi, and V. Apostolopoulos, *The twilight of the immune system: The impact of immunosenescence in ageing*. Maturitas, 2021. 147: p. 7-13.
- [49] Nikolich-Zugich, J., *The twilight of immunity: emerging concepts in ageing of the immune system*. Nat Immunol, 2018. 19(1): p. 10-19.
- [50] Floreani, A., P.S. Leung, and M.E. Gershwin, *Environmental Basis of Autoimmunity*. Clin Rev Allergy Immunol, 2016. 50(3): p. 287-300.
- [51] Ferrucci, L. and E. Fabbri, *Inflammaging: chronic*



- inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty.* Nat Rev Cardiol, 2018. 15(9): p. 505-522.
- [52] Franceschi, C. and J. Campisi, *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014. 69 Suppl 1: p. S4-9.
- [53] Sly, P.D., et al., *Health Consequences of Environmental Exposures: Causal Thinking in Global Environmental Epidemiology.* Ann Glob Health, 2016. 82(1): p. 3-9.
- [54] Fontana, L., *Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction.* Exp Gerontol, 2009. 44(1-2): p. 41-5.
- [55] Franceschi, C., et al., *Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on ageing and longevity emerged from studies in humans.* Mech Ageing Dev, 2007. 128(1): p. 92-105.
- [56] Petralia, R.S., M.P. Mattson, and P.J. Yao, *Communication breakdown: the impact of ageing on synapse structure.* Ageing Res Rev, 2014. 14: p. 31-42.
- [57] Mietchen, D. and C. Gaser, *Computational morphometry for detecting changes in brain structure due to development, ageing, learning, disease and evolution.* Front Neuroinform, 2009. 3: p. 25.
- [58] Andrews-Hanna, J.R., et al., *Disruption of large-scale brain systems in advanced ageing.* Neuron, 2007. 56(5): p. 924-35.
- [59] Grajauskas, L.A., et al., *MRI-based evaluation of structural degeneration in the ageing brain: Pathophysiology and assessment.* Ageing Res Rev, 2019. 49: p. 67-82.
- [60] Hedman, A.M., et al., *Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies.* Hum Brain Mapp, 2012. 33(8): p. 1987-2002.
- [61] Blinkouskaya, Y. and J. Weickenmeier, *Brain Shape Changes Associated With Cerebral Atrophy in Healthy Ageing and Alzheimer's Disease.* Front Mech Eng, 2021. 7.
- [62] Schmidt, R., et al., *Heterogeneity in age-related white matter changes.* Acta Neuropathol, 2011. 122(2): p. 171-85.
- [63] Lee, J. and H.J. Kim, *Normal Ageing Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes.* Front Ageing Neurosci, 2022. 14: p. 931536.
- [64] Dickstein, D.L., et al., *Dendritic spine changes associated with normal ageing.* Neuroscience, 2013. 251: p. 21-32.
- [65] Wegner, C., et al., *Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis.* Neurology, 2006. 67(6): p. 960-7.
- [66] Adalbert, R. and M.P. Coleman, *Review: Axon pathology in age-related neurodegenerative disorders.* Neuropathol Appl Neurobiol, 2013. 39(2): p. 90-108.
- [67] Grillo, F.W., *Long live the axon. Parallels between ageing and pathology from a presynaptic point of view.* J Chem Neuroanat, 2016. 76(Pt A): p. 28-34.
- [68] Bertoni-Freddari, C., et al., *Synaptic structural dynamics and ageing.* Gerontology, 1996. 42(3): p. 170-80.
- [69] Sweeney, M.D., et al., *The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders.* Nat Neurosci, 2018. 21(10): p. 1318-1331.
- [70] Satizabal, C.L., et al., *Inflammatory proteins and the severity of dilated Virchow-Robin Spaces in the elderly.* J Alzheimers Dis, 2013. 33(2): p. 323-8.
- [71] Favaretto, A., et al., *Enlarged Virchow Robin spaces associate with cognitive decline in multiple sclerosis.* PLoS One, 2017. 12(10): p. e0185626.
- [72] Greenberg, S.M., et al., *Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation.* Lancet Neurol, 2009. 8(2): p. 165-74.
- [73] Jin, K., et al., *Relationship Between Sulcal Characteristics and Brain Ageing.* Front Ageing Neurosci, 2018. 10: p. 339.
- [74] Esiri, M.M., *Ageing and the brain.* J Pathol, 2007. 211(2): p. 181-7.
- [75] Tomlinson, B.E. and D. Irving, *The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral cord throughout life.* J Neurol Sci, 1977. 34(2): p. 213-9.
- [76] Nagaratnam, N., Nagaratnam, K., Cheuk, G., *Age-Related Changes and Pathophysiology. In: Diseases in the Elderly.* 2016.
- [77] Tang, X., et al., *Age-Related Changes in the Plasticity of Neural Networks Assessed by Transcranial Magnetic Stimulation With Electromyography: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Front Cell Neurosci, 2019. 13: p. 469.
- [78] Mayne, K., et al., *Ageing and Neurodegenerative Disease: Is the Adaptive Immune System a Friend or Foe?* Front Ageing Neurosci, 2020. 12: p. 572090.
- [79] Azam, S., et al., *The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration.* Front Cell Dev Biol, 2021. 9: p. 683459.
- [80] Hou, Y., et al., *Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease.* Nat Rev Neurol, 2019. 15(10): p. 565-581.
- [81] Sebastiani, P., et al., *Meta-analysis of genetic variants associated with human exceptional longevity.* Ageing (Albany NY), 2013. 5(9): p. 653-61.
- [82] Schaeffers, A.T. and G. Teuchert-Noodt, *Developmental neuroplasticity and the origin of neurodegenerative diseases.* World J Biol Psychiatry, 2016. 17(8): p. 587-599.





- [83] Neill, D., *Should Alzheimer's disease be equated with human brain ageing? A maladaptive interaction between brain evolution and senescence.* Ageing Res Rev, 2012. 11(1): p. 104-22.
- [84] Chee, S.E.J. and E. Solito, *The Impact of Ageing on the CNS Immune Response in Alzheimer's Disease.* Front Immunol, 2021. 12: p. 738511.
- [85] Levy, G., *The relationship of Parkinson disease with ageing.* Arch Neurol, 2007. 64(9): p. 1242-6.
- [86] Pirazzini, C., et al., *A geroscience approach for Parkinson's disease: Conceptual framework and design of PROPAG-AGEING project.* Mech Ageing Dev, 2021. 194: p. 111426.
- [87] Horvath, S. and B.R. Ritz, *Increased epigenetic age and granulocyte counts in the blood of Parkinson's disease patients.* Ageing (Albany NY), 2015. 7(12): p. 1130-42.
- [88] Stampanoni Bassi, M., et al., *Age at Disease Onset Associates With Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Impaired Synaptic Plasticity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.* Front Ageing Neurosci, 2021. 13: p. 694651.
- [89] Segel, M., et al., *Niche stiffness underlies the ageing of central nervous system progenitor cells.* Nature, 2019. 573(7772): p. 130-134.
- [90] Neumann, B., et al., *Metformin Restores CNS Remyelination Capacity by Rejuvenating Aged Stem Cells.* Cell Stem Cell, 2019. 25(4): p. 473-485 e8.
- [91] Cantuti-Castelvetri, L., et al., *Defective cholesterol clearance limits remyelination in the aged central nervous system.* Science, 2018. 359(6376): p. 684-688.
- [92] Duggal, N.A., et al., *Major features of immunosenescence, including reduced thymic output, are ameliorated by high levels of physical activity in adulthood.* Ageing Cell, 2018. 17(2).
- [93] Chakravarty, E.F., et al., *Reduced disability and mortality among ageing runners: a 21-year longitudinal study.* Arch Intern Med, 2008. 168(15): p. 1638-46.
- [94] Longo, V.D. and M.P. Mattson, *Fasting: molecular mechanisms and clinical applications.* Cell Metab, 2014. 19(2): p. 181-92.



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΝΣ

Καψάλη Ιωάννα¹, Καραθανάσης Δημήτρης¹, Μαυραγάνη Κλειώ², Ευαγγελοπούλου Μαρία-Ελευθερία¹

¹ Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με απομυελινωτικά νοσήματα του ΚΝΣ, κυριότερο εκ των οποίων είναι η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ), αυξάνονται συνεχώς. Η παθοφυσιολογία των νοσημάτων αυτών διέπεται από τη δυσλειτουργία διαφόρων μηχανισμών του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και άλλων διαδικασιών στους οποίους επιδρά η γήρανση. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ιδιαίτερα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά τα οποία απαιτούν ειδική κλινική και θεραπευτική προσέγγιση. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τόσο η επίδραση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της γήρανσης στα απομυελινωτικά νοσήματα όσο και τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με ΠΣ και οπτική νευρομυελίτιδα. Παράλληλα γίνεται μία σύντομη αναφορά για τη όψιμη έναρξη άλλων αυτοάνοσων απομυελινωτικών νοσημάτων του ΚΝΣ.

Λέξεις κλειδιά: γήρανση, πολλαπλή σκλήρυνση, οπτική νευρομυελίτιδα, απομυελινωτικές παθήσεις ΚΝΣ, ανοσογήρανση

THE ROLE OF AGEING IN MULTIPLE SCLEROSIS, NEUROMYELITIS OPTICA AND OTHER CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEMYELINATING DISEASES

Kapsali Ioanna¹, Karathanasis Dimitris¹, Mavragani Clio², Evaggelopoulou Maria-Eleftheria¹

¹ 1st Department of Neurology, Eginition Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

² Department of Physiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

The number of older individuals with immune-mediated, demyelinating CNS diseases, of which multiple sclerosis (MS) is the cornerstone, is currently increasing. The pathophysiology behind these diseases is driven by dysregulated immunological mechanisms but also other malfunctioning, non-immune pathways and since ageing variably affects these mechanisms. Older patients with demyelinating diseases present with distinct clinical and imaging features which require a special clinical and therapeutic approach. In the current review, we present the currently available data on the role of ageing in MS as well as in neuromyelitis optica while we briefly describe this role in other autoimmune demyelinating CNS diseases.

Key words: ageing, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, CNS demyelinating diseases, immunosenescence





1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μέση ηλικία των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αυξάνει παγκοσμίως και αυτό συμβαίνει όχι μόνο γιατί οι διαγνωσθέντες σε νεότερη ηλικία ασθενείς ζουν περισσότερο αλλήλα και γιατί περισσότερα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας διαγιγνώσκονται με τη νόσο, και αποτελούν μια ομάδα ασθενών που αποκαλείται «*όψιμης έναρξης ΠΣ (ΟΕΠΣ) ή late-onset MS (LOMS)*» για διαγνώσεις μετά την ηλικία των 50 ετών και «*πολύ όψιμης έναρξης ΠΣ (ΠΟΕΠΣ) ή very late-onset MS (VLOMS)*» για διαγνώσεις μετά τα 60 έτη [1]. Οι γηράσκοντες ασθενείς με ΠΣ, πρωιμότερης ή όψιμης έναρξης, φαίνεται ότι παρουσιάζουν ξεχωριστά κλινικά, απεικονιστικά, ακόμα και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τα οποία απαιτούν ειδική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Τα διαφορετικά αυτά χαρακτηριστικά προκύπτουν από ειδικούς, υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αφορούν την επίδραση της γήρανσης τόσο στο ανοσοποιητικό σύστημα όσο και στο ίδιο το όργανο στόχο, το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) [2]. Οι μηχανισμοί αυτοί ερευνώνται εντατικά τα τελευταία χρόνια στην προσπάθεια να διερευνηθεί η συνεχώς αυξανόμενη ομάδα των γηρασκόντων ασθενών με ΠΣ και οι ειδικές ανάγκες αυτών. Βασιζόμενοι στα παραπάνω, στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα ως προς τον ρόλο της γήρανσης στα κλινικά, απεικονιστικά αλλήλα και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της ΠΣ. Επιπλέον, παρουσιάζονται δεδομένα που αφορούν στην επίδραση της γήρανσης στην οπτική νευρομυελίτιδα (ΟΝΜ), μία ειδική, αυτοάνοση, επαγόμενη από το αντίσωμα ΝΜΟ IgG, απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ. Τέλος, γίνεται μία ειδική αναφορά σε δεδομένα που αφορούν στη γήρανση σε άλλα απομυελινωτικά νοσήματα του ΚΝΣ όπως τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΑΝ).

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τον Οργανισμό Ηνωμένων Εθνών, ο παγκόσμιος πληθυσμός γηράσκει και υπολογίζεται ότι το 2050 τα άτομα άνω των 65 ετών θα αποτελούν το 15,9% του συνόλου σημειώνοντας αύξηση συγκριτικά με το 2020 όταν το ποσοστό αυτό ήταν 9,3% [3]. Παράλληλα, η ΠΣ, μία χρόνια, ανοσοεπαγόμενη, απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ μειώνει μόνο μερικώς το προσδόκιμο επιβίωσης των νοσούντων (6-10 χρόνια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό) [1], με αποτέλεσμα την αύξηση της επίπτωσης των ηλικιωμένων (≥ 65 έτη) ασθενών με ΠΣ οι οποίοι υπολογίζεται ότι αποτελούν περίπου το 14% του συνόλου των νοσούντων από ΠΣ [1, 4-6]. Εκτός όμως από τους πρωιμότερης έναρξης γηρασκόντες ασθενείς, σημαντικό ποσοστό ασθενών ΠΣ μεγαλύτερης ηλικίας αποτελούν και αυτοί με ΟΕΠΣ και ΠΟΕΠΣ οι οποίοι αν και συναντώνται σπανιότερα,

εκτιμώνται ως 5.01% - 6.18% και 0.6% - 3.6% αντίστοιχα του συνόλου των ασθενών με ΠΣ [7]. Εντούτοις, αποτελεί ακόμα αντικείμενο μελέτης το εάν η καθαρή επίπτωση των όψιμων μορφών αυξάνεται τα τελευταία χρόνια [1].

2.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Εδώ και δεκαετίες, η ΠΣ έχει θεωρηθεί ως ανοσοεπαγόμενη απομυελινωτική νόσος, επαγόμενη κυρίως από τα Τ λεμφοκύτταρα [8]. Τα τελευταία χρόνια, η χυμική ανοσία ιδίως τα Β λεμφοκύτταρα, έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί εταίροι στην παθοφυσιολογία της νόσου, ειδικά μετά την αποτελεσματικότητα των θεραπειών έναντι Β-λεμφοκυττάρων στην ΠΣ [9]. Ακόμα πιο πρόσφατα, η δυσλειτουργία των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της νόσου [10]. Συνεπώς, η επίδραση της γήρανσης στις διαφορετικές εκφάνσεις του ανοσοποιητικού συστήματος αναμένεται να επιδρά και στους υποκείμενους μηχανισμούς της ΠΣ.

Η φυσιολογική γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος, γνωστή ως *ανοσογήρανση (immunosenescence)*, επηρεάζει τη χυμική όσο αλλήλα και σε μεγαλύτερο βαθμό την φυσική ανοσία και οδηγεί σε μειωμένη απόκριση σε αντιγόνα [2, 11, 12]. Παράλληλα, εκτός της ανοσογήρανσης, η φυσιολογική γήρανση συνοδεύεται από μία χρόνια, βραδύκαυστη φλεγμονή, γνωστή με το όρο *φλεγμονογήρανση (inflammageing)* προκαλούμενη από το προφλεγμονώδες περιβάλλον που δημιουργούν τα συσσωρευόμενα γηράσκοντα κύτταρα [2]. Η γήρανση σταματάει το κυτταρικό κύκλο με αποτέλεσμα διογκωμένα, μη αναπαραγώμενα αλλήλα και μη απαντητικά σε αποπτωτικά ερεθίσματα κύτταρα τα οποία εκκρίνουν κυτταροκίνες και άλλους παράγοντες που επιδρούν στα γειτονικά τους κύτταρα. Ο φαινότυπος αυτός των γερσαμένων κυττάρων ονομάζεται *εκκρηκτικός φαινότυπος σχετιζόμενος με τη γήρανση [senescence-associated secretory phenotype (SASP)]* [1, 13].

Η επίδραση της γήρανσης στα Β και Τ λεμφοκύτταρα στην ΠΣ είναι υπό διερεύνηση με τα αποτελέσματα να παραμένουν ασαφή. Αναφορικά με τα Τ λεμφοκύτταρα, ο κυτταροτοξικός πληθυσμός CD4+CD28-, τυπικός της ανοσογήρανσης, εμπλουτίζεται με την πρόοδο της ηλικίας σε ασθενείς με *διαλείπουσα-υποτροπιάζουσα ΠΣ (ΔΥΠΣ) [relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)]*, *δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ (ΔΠΠΣ) [secondary progressive MS (SPMS)]* και *πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ (ΠΠΠΣ) [primary progressive MS (PPMS)]* και σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* [14]. Αντίθετα, η υποστροφή του θύμου, χαρακτηριστική της ανοσογήρανσης, πιθανόν να επιταχύνεται σε ασθενείς με ΠΣ οδηγώντας σε λιγότερα CD8+ αλλήλα όχι σαφώς λιγότερα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα ενώ η συσχετισμένη με την ανοσογήρανση αντιστροφή του λόγου CD4+/CD8+ δε φαίνεται να ισχύει στην ΠΣ [2]. Όσον αφορά τα Β λεμφοκύτταρα, τα σχετιζόμενα με την ανοσογήρανση, διπλά αρνητι-



κά IgD-CD27- B-cells καθώς και τα σχετιζόμενα με την *ηλικία B λεμφοκύτταρα* [*age-related B-cells (ABCs) (CD11c+CD21- or CD21low)*] τα οποία βρίσκονται κυρίως σε άτομα άνω των 60 ετών, αυξάνονται σε κάποιους ασθενείς με ΠΣ πριν την ηλικία των 60 ενώ ανιχνεύονται αυξημένα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ασθενών με ΠΣ [15].

Τα κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας υπόκεινται επίσης στη δράση της γήρανσης επηρεάζοντας έτσι τους υποκείμενους μηχανισμούς της ΠΣ σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Αρχικά, τα *μικρογλοιακά κύτταρα*, τα ιστικά μακροφάγα του ΚΝΣ, χάνουν μερικώς τη φαγοκυτταρική της ικανότητα η οποία είναι ζωτικής σημασίας για την *απομάκρυνση της κατεστραμμένης μυελίνης* (*myelin debris clearance*), σημαντικό ερέθισμα για τη διαδικασία της επαναμυελίνωσης [16]. Επιπροσθέτως, τα γηράσκοντα μικρογλοιακά κύτταρα εισέρχονται σε μία *προφλεγμονώδη κατάσταση αυξημένης ανοσολογικής απάντησης* (*microglia priming*) και η επικράτηση αυτής της M1 (προφλεγμονώδους) μικρογλοίας έναντι της M2 (αντιφλεγμονώδους) μικρογλοίας εμποδίζει τη νευροπροστασία και ευνοεί την ιστική καταστροφή [1, 2, 17]. Τα μακροφάγα μειώνουν την φαγοκυτταρική τους ικανότητα με την ηλικία αλλά αντίθετα με τη μικρογλοία το προφλεγμονώδες δυναμικό τους μειώνεται [2, 16]. Τέλος, τα *αστροκύτταρα*, βασικά ρυθμιστικά κύτταρα του ΚΝΣ, υπόκεινται σε αλληλαγή του λειτουργικού τους προφίλ από τη γήρανση με αποτέλεσμα να εκκρίνουν κυτταροτοξικούς παράγοντες, να παρακωλύουν την ωρίμανση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων μειώνοντας έτσι την επαναμυελίνωση και σχηματίζοντας ουλές γύρω από τις απομυελινωτικές εστίες [18].

Τα τελευταία χρόνια, η *επαναμυελίνωση*, στην οποία η γήρανση δρα αρνητικά, έχει έρθει στο προσκήνιο της επιστημονικής έρευνας τόσο ως υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός όσο και ως πιθανός θεραπευτικός στόχος στην ΠΣ [19]. Η αναποτελεσματική επαναμυελίνωση στους ηλικιωμένους αποδίδεται εν μέρει στη δυσλειτουργία των *αρχέγονων ολιγοδενδροκυττάρων* [*oligodendrocyte progenitor cells (OPCs)*] οι οποίοι μεταναστεύουν λανθασμένα στις απομυελινωμένες πλάκες της ΠΣ ενώ επιπλέον με την πρόοδο της νόσου αποτυγχάνουν να διαφοροποιηθούν σωστά [2, 20, 21]. Επιπροσθέτως, αναφορικά με τη διαδικασία της επαναμυελίνωσης, μελέτες έχουν υποδείξει το συνδυασμό της ανεπαρκούς ανακύκλωσης της χολληστερόλης από τα μακροφάγα και της ανεπαρκούς de novo σύνθεσης αυτής από τα αστροκύτταρα ως σημαντική αιτία μειωμένης επαναμυελίνωσης σε χρόνιες απομυελινωτικές βλάβες [22]. Επίσης, σε μία σειρά παθολογοανατομικών παρασκευασμάτων οι εγκέφαλοι ασθενών με ΠΠΠΣ, μία μορφή της νόσου που συναντάται συχνότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες, είχαν μεγαλύτερο φορτίο βλαβών αλλά και μικρότερη πιθανότητα να έχουν επαναμυελινωμένες πλάκες συγκριτικά με αυτούς ασθενών με ΔΥΠΣ [23].

Οι προδευτικές μορφές της ΠΣ (ΠΠΠΣ ή ΔΠΠΣ) έχουν συνδεθεί με τη μεγαλύτερη ηλικία λόγω όψιμης εμφάνισης στη ζωή των ασθενών ή λόγω μεγαλύτερης διάρκειας νόσου που σχετίζεται με αυτές. Σε αυτές τις προδευτικές μορφές η φλεγμονώδης απάντηση μειώνεται σημαντικά και η *νευροεκφύλιση*, η οποία φαίνεται να προϋπάρχει ήδη από πρώιμα στάδια της νόσου με τη μορφή της ανεξάρτητης από τις *υποτροπές εξέλιξη της νόσου* [*progression independent of relapse activity (PIRA)*], γίνεται η κυρίαρχη παθοφυσιολογική συνιστώσα [24]. Επομένως, σε αυτή την περίπτωση η γήρανση επιδρά σε άλλα μονοπάτια από αυτά που περιγράφονται παραπάνω. Αρχικά, σε γηραιότερους πάσχοντες από ΠΣ η φλεγμονή φαίνεται να περιχαρακώνεται πίσω από ένα λιγότερο διαρρηγμένο αιματοεγκεφαλικό φραγμό [25]. Η συσσώρευση ενεργοποιημένων Β κυττάρων μνήμης και πλάσματοκυττάρων στις μήνιγγες και στα *μηνιγγικές λεμφοζυδιακές δομές* δρα ως συνεχές προφλεγμονώδες ερέθισμα στους γηράσκοντες ασθενείς με ΠΠΠΣ ή ΔΠΠΣ [1]. Επιπλέον, η πρόοδος της ηλικίας και οι προδευτικότητα της νόσου μεταβάλλουν σημαντικά τη φύση των βλαβών του εγκεφαλικού παρεγχύματος από ενεργές σε *υποκαίουσες* (*smouldering*), αργά επεκτεινόμενες εστίες τις οποίες χαρακτηρίζουν οι βραδεία απομυελίνωση και καταστροφή των νευραξόνων [1]. Αυτές οι υποκαίουσες εστίες φέρουν στην περιφέρεια τους ένα σιδηρούχο δακτύλιο ο οποίος αποτελείται από μακροφάγα καταναλίσκοντα σίδηρο και ο οποίος μπορεί να γίνει ορατός σε μαγνητική τομογραφία με ειδικές ακολουθίες. Ο σίδηρος είναι προϊόν του *οξειδωτικού στρες* που προκαλείται από την ενεργοποιημένη προφλεγμονώδη μικρογλοία. Αποθηκεύεται ως φερριτίνη στα ολιγοδενδροκύτταρα έως ότου απελευθερωθεί από αυτά μετά την καταστροφή τους από το ίδιο οξειδωτικό στρες στο οποίο συμβάλλει περαιτέρω η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία λόγω βλαβών στο μιτοχονδριακό DNA [26]. Τέλος, ένας ακόμα μηχανισμός με τον οποίο η γήρανση δρα στην ΠΣ είναι η δυσλειτουργία και η απώλεια πλαστικότητα των συνάψεων γνωστή ως *συναντοπάθεια* (*synaptopathy*) [27].

2.3. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΗΡΑΣΚΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Οι μεγαλύτερης ηλικίας πάσχοντες από ΠΣ, είτε πρώιμης είτε όψιμης έναρξης, εμφανίζουν ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά τα οποία περιγράφονται παρακάτω.

Αρχικά, η *συμπτωματολογία* των ασθενών με ΟΕΠΣ φαίνεται να παρουσιάζει ορισμένες ιδιαιτερότητες σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Χαρακτηριστική είναι η σχετικά συχνότερη αρχική κλινική εκδήλωση με μυϊκή αδυναμία, όπως διαπιστώνεται στη μεγάλη πλειονότητα των αντίστοιχων μελετών, με τα αισθητικά συμπτώματα και την οπτική νευρίτιδα να ακολουθούν





σε συχνότητα [28-34]. Γνωσιακή έκπτωση έχει αναφερθεί ως και στο 7.4% των ασθενών με ΠΣ ηλικίας άνω των 60 ετών [35]. Επιπλέον, οι Calabrese και συν. περιέγραψαν μια σειρά 12 ασθενών με ΠΣ και διάγνωση μετά τα 43 έτη, στους οποίους η γνωσιακή έκπτωση αποτελούσε σχεδόν το μοναδικό αρχικό σύμπτωμα ενώ οι μετωπιαία λειτουργία φάνηκε να υπολείπεται σημαντικότερα στους ασθενείς αυτούς [36].

Η ηλικία των ασθενών φαίνεται να επηρεάζει την κλινική μορφή της νόσου. Σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, μόλις 49.8% των ασθενών με ΠΣ ηλικίας άνω των 50 ετών, είχαν ΔΥΠΣ, ποσοστό πολύ χαμηλότερο από το αντίστοιχο στο γενικό πληθυσμό των ασθενών με ΠΣ που ανέρχεται περίπου σε 85% [7]. Επιπλέον, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς με ΟΕΠΣ μιας πρόσφατης αναδρομικής μελέτης, είχαν ΔΥΠΣ μετά από 2 έτη παρακολούθησης, ενώ οι πλειονότητα ήταν ήδη σε προϊούσα φάση της νόσου. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι από τους 7 συμμετέχοντες άνω των 60 ετών στην ίδια μελέτη, μόνο ένας παρέμενε σε υποτροπιάζουσα φάση μετά από 2 έτη [34]. Οι Scalfari και συν. μελέτησαν αναδρομικά 1023 ασθενείς με περίοδο παρακολούθησης 24 έτη και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πιθανότητα των ασθενών με ΠΣ να εκδηλώσουν ΠΠΠΣ ή να μεταπέσουν σε ΔΠΠΣ, αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία εκδήλωσης της νόσου αλλά και προϊούσης της ηλικίας στον ίδιο ασθενή, ανεξάρτητα μάλιστα από τη διάρκεια της νόσου. Συγκεκριμένα, η σταθμισμένη πιθανότητα ένας ασθενής να έχει ΠΠΠΣ ή να μεταπέσει σε ΔΠΠΣ, αυξάνεται κατά 10 % και 4% αντίστοιχα, για κάθε έτος μεγαλύτερης ηλικίας στην έναρξης της νόσου. Η σταθμισμένη πιθανότητα μετάπτωσης σε ΔΠΠΣ αυξάνεται δε επιπλέον κατά 6% κάθε χρόνο για τον ίδιο ασθενή, ανεξάρτητα από τη διάρκεια νόσου [37].

Η επίδραση της ηλικίας στην προκαλούμενη από τη νόσο αναπηρία έχει μελετηθεί εκτενώς. Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μελέτης έδειξαν ότι ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών, είχαν 3,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να φτάσουν να χρειαστούν μονόπλευρη στήριξη για να βαδίσουν μέσα στην περίοδο παρακολούθησης, ενώ το διάστημα για να φτάσουν expanded disability status scale (EDSS) score: 6.0 ήταν σημαντικά μικρότερο, παρατήρηση που συμφωνεί με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών [33, 38, 39]. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές ανέδειξαν τη διάρκεια και τη μορφή της νόσου ως σημαντικότερους από την ηλικία, σχετιζόμενους με την αναπηρία, παράγοντες [6]. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα των Scalfari και συν, η ηλικία έναρξης της νόσου φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη βαρύτητα της αναπηρίας, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της νόσου, μεταβάλλοντας την πιθανότητα μετάπτωσης σε προϊούσα φάση όπως περιγράφηκε παραπάνω. Αντίθετα, αργότερη μετάπτωση σε προϊούσα φάση, δηλαδή μεγαλύτερη ηλικία κατά τη μετάπτωση αυτή φαίνεται να προστατεύει από τον κίνδυνο εγκατάστασης σοβαρής αναπηρίας. Τέλος, η

γήρανση *per se* φαίνεται να προάγει την εγκατάσταση σοβαρότερης αναπηρίας. Ενδεικτικά, για κάθε ένα έτος αύξησης της ηλικίας του ασθενούς, ο σταθμισμένος κίνδυνος να φτάσει σε EDSS = 6.0 αυξάνεται κατά 7%, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της νόσου [37]. Εκτός από την ηλικία έναρξης της νόσου, το άρρεν φύλο και η μυελική προσβολή κατά την πρώτη εκδήλωση έχουν επίσης αναφερθεί ως πιθανοί επιβαρυντικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με σοβαρότερη αναπηρία [38].

Είναι ωστόσο ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί ότι ο ρυθμός εγκατάστασης της αναπηρίας δε φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία έναρξης της νόσου μετά την έναρξη της προϊούσας φάσης της [40-42]. Είναι χαρακτηριστικό πως παρόμοιοι βαθμοί αναπηρίας παρατηρούνται τόσο σε ασθενείς με ΠΠΠΣ και ΔΠΠΣ περίπου στην ίδια ηλικία, καταδεικνύοντας τη γήρανση ως μοναδικό καθοριστικό παράγοντα της περαιτέρω κλινικής εξέλιξης και την σημασία της υποτροπιάζουσας φάσης ως στόχο πιθανών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

2.4. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΗΡΑΣΚΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Κατά την γήρανση η μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει ειδικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά στο ΚΝΣ των ασθενών με ΠΣ.

Σε μια μελέτη 111 ασθενών που διαγνώστηκαν με ΠΣ σε ηλικία άνω των 60 ετών, τυπικές για τη νόσο εστίες εγκεφάλου αναδείχθηκαν στο 88% των ασθενών [43]. Το ποσοστό των ενεργών εστιών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα μειώνεται καθώς η διάρκεια νόσου αυξάνεται, φτάνοντας από περίπου 75% το πρώτο έτος νόσου σχεδόν στο 0% μετά από 30 έτη, οπότε και οι ενεργές εστίες αντικαθίστανται από ανενεργές, υποκαίουσες (*smouldering*) ή πλήρως επαναμυελινωμένες (*shadow*) πλάκες. Επιπλέον, ο τύπος των βλαβών φαίνεται να συσχετίζεται με την ηλικία, καθώς, ενώ οι ενεργές εστίες διαρκώς μειώνονται προϊούσης της ηλικίας, οι υποκαίουσες και επαναμυελινωμένες εστίες αυξάνονται ως και περίπου τα 50 έτη και μειώνονται στη συνέχεια [44].

Η συσχέτιση των βλαβών με ειδική εντόπιση στον εγκεφαλικό φλοιό με τη γνωσιακή έκπτωση αλλά και τη συνολική αναπηρία σε ασθενείς με MS, αναδείχθηκε σε μια ευρείας κλίμακας προοπτική μελέτη [45]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ανωτέρω μελέτη, η ηλικία του ασθενούς αποτελούσε ανεξάρτητο σημαντικό προγνωστικό δείκτη για τη συνολική αναπηρία, ενώ η διάρκεια νόσου για τη γνωσιακή έκπτωση.

Επιπλέον, λεπτομνιγγική ενίσχυση [*leptomeningeal enhancement (LME)*] μπορεί να ανευρεθεί σε 25-50% ασθενών με ΠΣ εκφράζοντας την ιστολογικά επιβεβαιωμένη ύπαρξη μνιγγικών λεμφοζιδιακών δομών που αναφέρθηκαν παραπάνω [46]. Ακόμα, φάνηκε ότι λεπτομνιγγική ενίσχυση απαντάται με σημαντικά



αυξημένη συχνότητα σε προϊούσες μορφές της νόσου καθώς και με την αύξηση της ηλικίας και της διάρκειας νόσου [47].

Η *ατροφία* του εγκεφάλου αποτελεί επίσης σημαντικό απεικονιστικό εύρημα στους ασθενείς με ΠΣ προϊούσας της ηλικίας. Η απεικονιστική εκτίμηση της εγκεφαλικής ατροφίας μέσω της μαγνητικής τομογραφίας δίνει τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης της διαρκούς νευροεκφυλιστικής διαδικασίας η οποία φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με την προκαλούμενη αναπηρία [48, 49]. Ωστόσο, περισσότερο σκόπιμη φαίνεται πως είναι η εκτίμηση της ατροφίας συγκεκριμένων εγκεφαλικών δομών. Η ατροφία του φλοιού, που φαίνεται να εξελίσσεται με συγκεκριμένα ανατομικά πρότυπα και όχι με τυχαίο τρόπο, επηρεάζει σημαντικά όχι μόνο τη νοητική έκπτωση των ασθενών με MS αλλά και τη συνολική λειτουργικότητά τους, με την ηλικία να επιδρά σημαντικά σε αυτή τη σχέση [50]. Επιπλέον ιδιαίτερα ευαίσθητες στη νευροεκφύλιση και την εμφάνιση ατροφίας φαίνεται πως είναι οι δομές της εν τω βάθει φαιάς ουσίας, με την τελευταία να συσχετίζεται σημαντικά με υψηλότερη βαθμολογία EDSS [51]. Σε πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε ότι σε ασθενείς με ΔΥΠΣ, ο ρυθμός απώλειας όγκου, τόσο του εγκεφαλικού φλοιού, όσο και της εν τω βάθει φαιάς ουσίας ήταν μεγαλύτερος μεταξύ των ασθενών με κλινικές υποτροπές σε σχέση με τους κλινικά σταθερούς ασθενείς [49]. Επιπλέον, ενδεικτικό και μετρήσιμο απεικονιστικό εύρημα της εγκεφαλικής ατροφίας, αποτελεί η διεύρυνση των πλάγιων κοιλιών, η οποία είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με έναρξη νόσου άνω των 50 ετών [52].

Η παρουσία απομυελινωτικών εστιών στο *νωτιαίο μυελό* καταγράφηκε στο 65% των ασθενών με ΟΕΠΣ, στο πλαίσιο πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης [7]. Επιπλέον, σε προχωρημένα στάδια της νόσου και στην προϊούσα φάση της το φορτίο των απομυελινωτικών βλαβών στην αυχενική μοίρα φάνηκε να είναι μεγαλύτερο και να συσχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο βαθμό αναπηρίας [53]. Αντίστοιχη συσχέτιση προέκυψε μεταξύ της ατροφίας του νωτιαίου μυελού και της φυσικής αναπηρίας και της προόδου της νόσου [54, 55]. Η ατροφία του νωτιαίου μυελού φάνηκε μάλιστα να επιδρά στην πρόοδο της νόσου ανεξάρτητα από το φορτίο των βλαβών ή την απώλεια όγκου στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [53, 56]. Εξάλλου είναι πιθανό ο ρυθμός απώλειας όγκου να είναι μεγαλύτερος στο μυελό σε σχέση με τον εγκέφαλο [57]. Τέλος υψηλότερος ετήσιος ρυθμός απώλειας όγκου στο νωτιαίο μυελό αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της αναπηρίας ειδικά σε ασθενείς με ΔΠΠΣ [58].

Συμπερασματικά, η βελτίωση των απεικονιστικών μέσω και τεχνικών μπορεί να συμβάλει στην αξιολόγηση των ιδιαίτερων απεικονιστικών χαρακτηριστικών της ΟΕΠΣ και να αναδείξει χρήσιμους απεικονιστικούς βιοδείκτες για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, όπως η παρουσία υποκαίουσών βλαβών,

ή η μείωση του όγκου ανατομικών δομών όπως ο θάλαμος [59]. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η ατροφία της φαιάς ουσίας τόσο σε εγκέφαλο όσο και σε νωτιαίο μυελό φάνηκε να επηρεάζει το βαθμό αναπηρίας σημαντικότερα από όλα τα άλλα απεικονιστικά ευρήματα [54].

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

Η ΟΝΜ είναι μία αυτοάνοση απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ που επάγεται από αυτοαντισώματα κατά της *ακουαορίνης-4* [*aquaporin-4* (AQP4)] και εκδηλώνεται κυρίως με σοβαρές, υποτροπιάζουσες οπτικές νευρίτιδες και εκτεταμένες μυελίτιδες, κάποιες φορές με καταστροφικά αποτελέσματα ως προς την υπολειπόμενη αναπηρία. Παράλληλα, το *φάσμα της νόσου της ΟΝΜ* (ΦΟΝΜ) [*neuromyelitis optica spectrum disease* (NMOSD)] αναφέρεται σε εκτεταμένη μυελίτιδα ή βλάβη οπτική νευρίτιδα. Η νόσος είναι σαφώς σπανιότερη της ΠΣ και η μελέτη της γήρανσης σε αυτή δεν είναι τόσο εκτεταμένη. Υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον τρόπο που η γήρανση επιδρά στα κλινικά χαρακτηριστικά της ΟΝΜ.

Η συνήθης *ηλικία* εμφάνισης της ΟΝΜ τοποθετείται περίπου στην 4η δεκαετία της ζωής, χωρίς ωστόσο να είναι πολύ σπάνιες περιπτώσεις έναρξης της νόσου σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς [60, 61]. Σε πρόσφατη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη ασθενών με ΦΟΝΜ (NMOSD), 29% εξ αυτών είχε ηλικία μεγαλύτερη ή ίση με τα 50 έτη κατά το χρόνο έναρξης της νόσου [62].

Η *εγκάρσια μυελίτιδα* με εμφάνιση κινητικών και αισθητικών συμπτωμάτων φαίνεται να αποτελεί το κλινικό σύνδρομο εμφάνισης της νόσου σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς συχνότερα από ότι στους νεότερους [61, 63-65]. Αντίθετα, οπτική νευρίτιδα εμφανίζεται σημαντικά λιγότερο συχνά σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, παρατήρηση που οδηγεί στην υπόθεση διαφορετικού βαθμού επιρρέπειας των ανατομικών δομών όπως τα οπτικά νεύρα στη φλεγμονώδη βλάβη με την πάροδο της ηλικίας [64-66]. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων *συνδρόμου εσχάτης πτέρυγας* (*area postrema syndrome*) φάνηκε σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς άνω των 40 ετών σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη [63].

Μεγαλύτερη ηλικία κατά το χρόνο διάγνωσης της νόσου έχει συσχετιστεί ευρέως με δυσμενέστερη *πρόγνωση* και αυξημένη θνητότητα [65, 67-69]. Για κάθε 10 έτη μεγαλύτερης ηλικίας στην έναρξη της νόσου, οι ασθενείς διατρέχουν 63% - 65% μεγαλύτερο κίνδυνο να φτάσουν σε EDSS: 6.0 και επομένως να χρειαστούν μονόπληρη στήριξη κατά τη βάδιση ενώ ο συνολικός κίνδυνος να φτάσουν σε αυτό το βαθμό αναπηρίας είναι τριπλάσιος σε ασθενείς μεγαλύτερους των 40 ετών κατά το χρόνο εκδήλωσης [62, 63]. Μεγαλύτερη ηλικία στη διάγνωση συσχετίζεται επίσης με αυξημένο





κίνδυνο ο ασθενής να φτάσει σε score EDSS:4.0 αλλά και να είναι κληνίρης (EDSS score \geq 8.0) [63, 69, 70]. Η δυσμενής συσχέτιση του βαθμού αναπηρίας με την ηλικία, ανευρίσκεται τόσο κατά τον αρχικό χρόνο εκδήλωσης της νόσου, όσο κατά την παρακολούθηση των ασθενών και το τελικό *follow-up*, ενώ επιπλέον αφορά και το κλινικό ναδίρ των ασθενών, όπου σε μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς διαπιστώνεται μεγαλύτερος βαθμός αναπηρίας [66, 70]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κλινική έκβαση δε φαίνεται να επηρεάζεται αντίστοιχα δυσμενώς σε ασθενείς με αυτοαντισώματα αντί της γλυκοπρωτεΐνης της *ολιγοδενδροκυτταρικής μυελίνης* [*myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)*]. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη 238 ασθενών, οι τελευταίοι έδειξαν να τείνουν σε χαμηλότερο βαθμό αναπηρίας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ενώ κανένας εξ αυτών δεν έφτασε να χρησιμοποιεί μονόπλευρη στήριξη [62].

Ο ετήσιος *ρυθμός υποτροπών*, το μεσοδιάστημα μεταξύ των κλινικών επεισοδίων και ο συνολικός αριθμός τους δε φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία πρώτης εκδήλωσης της νόσου αν και ορισμένοι ερευνητές διαπίστωσαν συχνότερες υποτροπές σε ασθενείς με έναρξη νόσου πριν τα 50 έτη ή σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμα και μονοφασική πορεία για αρκετά έτη [62, 63, 65, 69, 71]. Επιπλέον, ο ετήσιος ρυθμός υποτροπών αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την προκαλούμενη από τη νόσο αναπηρία [63].

Μεγαλύτερη ηλικία στην έναρξη της νόσου δε φάνηκε να σχετίζεται με την επίπτωση ή το μήκος των *μυελικών βλαβών* [64, 69, 72]. Το μέγεθος των μυελικών βλαβών φαίνεται να κυμαίνεται από 4 ως 7 *μυελιτόμια* στις διάφορες μελέτες χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων [63, 64, 69]. Η εντόπιση των εστιών στον αυχενικό μυελό είναι συχνότερη στις νεότερες ηλικίες, ενώ θωρακικές βλάβες απαντώνται συχνότερα σε ασθενείς με *όψιμης έναρξης ΦΟΝΜ (ΟΕ-ΦΟΝΜ) [late-onset NMOSD (LO-NMOSD)]* [65]. Επιπρόσθετο απεικονιστικό εύρημα της *ΟΕ-ΦΟΝΜ (LO-NMOSD)* αποτελούν οι σχετικά σπανιότερες ομοιάζουσες με *ΟΝΜ (NMO-like)* εστίες γύρω από την 4η κοιλία και αντίθετα η αυξημένη επίπτωση μη ειδικών αλλοιώσεων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [70].

Συμπερασματικά, η *ΟΝΜ* έναρξης σε μεγαλύτερη ηλικία *ΟΕ-ΦΟΝΜ (LO-NMOSD)* εμφανίζεται συχνότερα με θωρακική μυελίτιδα και μυϊκή αδυναμία και λιγότερο συχνά με προσβολή των οπτικών νεύρων, πιθανώς λόγω διαφορετικού βαθμού ευαισθησίας των αντίστοιχων δομών προϊούσης της ηλικίας. Η *ΟΕ-ΦΟΝΜ (LO-NMOSD)* συσχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση, μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας και μεγαλύτερη θνητότητα. Δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στη συχνότητα ή την έκταση των μυελικών βλαβών στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αποκαλύπτει σπανιότερα

ομοιάζουσες με *ΟΝΜ (NMO-like)* περικοιλιακές βλάβες και συχνότερα άτυπες, μη ειδικές αλλοιώσεις.

4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΣΕ ΑΛΛΑ ΑΝΟΣΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΝΣ

Τα ΣΑΝ, ειδικά ο συστηματικός ερυθρηματώδης ήλυκος (ΣΕΛ) και το σύνδρομο Sjogren, μπορούν να προσβάλλουν το ΚΝΣ με εμφάνιση μυελίτιδας ή βλαβών λευκής ουσίας του εγκεφάλου, και αποτελούν σημαντικούς μιμητές της ΠΣ. Αρχικά, οι άνθρωποι μεγαλύτερης ηλικίας έχουν εντονότερα υποκλινική αυτοανοσία το οποίο όμως δε μεταφράζεται πάντα σε αυτοάνοσο νόσημα και πιθανόν προκαλείται από τη δράση της γήρανσης στο ανοσοποιητικό σύστημα η οποία αναφέρθηκε συνοπτικά προηγουμένως [73]. Όσον αφορά τα απομυελινωτικά σύνδρομα του ΚΝΣ σε μεγαλύτερες ηλικίες, αυτά είναι μεν σπάνια και χρήζουν ειδικής διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης. Σε μία αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη των Lavandier κ συν. της Γαλλικής Εταιρείας Σκλήρυνσης κατά Πλάκας, 25 ασθενών άνω των 70 ετών με εν λόγω σύνδρομο, η μυελική συνδρομή σημαντικής βαρύτητας (μέσο EDSS score: 4.5) ήταν η συχνότερη κλινική εικόνα προσβάλλοντας το 92% των ασθενών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι κάποιοι ασθενείς παρουσίασαν και άτυπα για απομυελινωτικό επεισόδιο φλοιϊκά σημεία όπως οπτική αμέλεια, νοσοαγνωσία, αφασία και διαταραχή του περιεχομένου συνείδησης. Απεικονιστικά, οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν συχνά (92%) μυελικές βλάβες κάποιες από τις οποίες (44%) επιμήκεις ενώ το 68% είχε και φλεγμονώδεις βλάβες στο εγκεφαλικό παρέγχυμα εκ των οποίων 5/25 (20%) ήταν ογκόμορφες (> 20 mm). Τέλος, ως προς την τελική διάγνωση, παρατηρήθηκε ότι οι ηλικιωμένοι αυτοί ασθενείς έπασχαν λιγότερο συχνά από ΠΣ (9/25) σε σχέση με τη γνωστή επίπτωση της νόσου και από αυτούς 5 στους 25 (20%) είχαν ΠΠΠΣ. Αντίθετα, συχνά ήταν και τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και η *ΟΝΜ* με 2/25 (8%) να διαγιγνώσκονται με ΣΕΛ, 1/25 (4%) με αντιψωσφολιπιδικό σύνδρομο ενώ 7/25 (28%) με *ΦΟΝΜ* [68]. Συμβατό με τα δεδομένα αυτά αποτελεί το γεγονός ότι ασθενείς με χαρακτηριστικά συστηματικής αυτοανοσίας ήταν μεγαλύτερης ηλικίας συγκριτικά με αυτούς με ΠΣ σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με απομυελινωτική νόσο αδιευκρίνιστης αιτιολογίας [74].

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο αριθμός των ηλικιωμένων ασθενών με ΠΣ και άλλα απομυελινωτικά νοσήματα αυξάνει συνεχώς είτε επειδή αυτοί γηράσκουν με τη νόσο είτε επειδή διαγιγνώσκονται με αυτή σε μεγάλη ηλικία (ΟΕΠΣ). Η δράση της γήρανσης σε αυτές τις παθήσεις είναι πολύπλευρη δημιουργώντας νέες ανάγκες και προκλήσεις



στην κλινική πράξη όσον αφορά την προσέγγιση αυτής της ομάδας ασθενών. Παθοφυσιολογικά, γηράσκοντας φαίνεται πως υπάρχει μια στροφή από την οξεία και έντονη ανοσιακή δραστηριότητα των υποτροπών προς μία περιχαρακωμένη, υποκαίουσα φλεγμονή του ΚΝΣ η οποία διέπεται από τις διαδικασίες της ανοσογήρανσης και της φλεγμονογήρανσης και η οποία συνυπάρχει με οδοένα και πιο κυρίαρχες με την ηλικία διαδικασίες νευροεκφύλισης, ατελούς επαναμυελίνωσης και οξειδωτικού στρες. Κλινικά, οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν περισσότερο προοδευτικές μορφές νόσου με κινητική δυσχέρεια και σοβαρότερη συνολικά συσσώρευση αναπηρίας. Απεικονιστικά, εκτός από την προεξάρχουσα συμμετοχή του ωτιαίου μυελού, την εγκεφαλική ατροφία και τη μείωση της ενεργότητας, παρατηρούνται στην ΠΣ και ειδικές μορφές βλαβών όπως οι υποκαίουσες (smoldering) βλάβες και οι μνηιγικές λεμφοζιδιακές δομές. Συνολικά και με βάση τα ανωτέρω, η μελέτη της γήρανσης στις απομυελινωτικές παθήσεις του ΚΝΣ θα στην κατανόηση αυτών των νοσημάτων αλλά και νέους πιθανούς θεραπευτικούς στόχους.

Βιβλιογραφία

- [1] Vaughn, C.B., et al., *Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations*. Nat Rev Neurol, 2019. 15(6): p. 329-342.
- [2] Perdaens, O. and V. van Pesch, *Molecular Mechanisms of Immunosenescence and Inflammaging: Relevance to the Immunopathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis*. Front Neurol, 2021. 12: p. 811518.
- [3] *World Population Prospects 2022: Summary of Results.*, P.D. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Editor. 2022.
- [4] Sanai, S.A., et al., *Ageing and multiple sclerosis*. Mult Scler, 2016. 22(6): p. 717-25.
- [5] Awad, A. and O. Stüve, *Multiple sclerosis in the elderly patient*. Drugs Ageing, 2010. 27(4): p. 283-94.
- [6] Minden, S.L., et al., *Disability in elderly people with multiple sclerosis: An analysis of baseline data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study*. NeuroRehabilitation, 2004. 19(1): p. 55-67.
- [7] Naseri, A., et al., *Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2021. 50: p. 102816.
- [8] Reich, D.S., C.F. Lucchinetti, and P.A. Calabresi, *Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2018. 378(2): p. 169-180.
- [9] Arneth, B.M., *Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis*. J Neuroinflammation, 2019. 16(1): p. 128.
- [10] Gandhi, R., A. Laroni, and H.L. Weiner, *Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis*. J Neuroimmunol, 2010. 221(1-2): p. 7-14.
- [11] Pawelec, G., *Age and immunity: What is "immunosenescence"? Exp Gerontol*, 2018. 105: p. 4-9.
- [12] Feehan, J., N. Tripodi, and V. Apostolopoulos, *The twilight of the immune system: The impact of immunosenescence in ageing*. Maturitas, 2021. 147: p. 7-13.
- [13] Coppé, J.P., et al., *The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression*. Annu Rev Pathol, 2010. 5: p. 99-118.
- [14] Peeters, L.M., et al., *Cytotoxic CD4+ T Cells Drive Multiple Sclerosis Progression*. Front Immunol, 2017. 8: p. 1160.
- [15] Claes, N., et al., *Age-Associated B Cells with Proinflammatory Characteristics Are Expanded in a Proportion of Multiple Sclerosis Patients*. J Immunol, 2016. 197(12): p. 4576-4583.
- [16] Rawji, K.S., et al., *Immunosenescence of microglia and macrophages: impact on the ageing central nervous system*. Brain, 2016. 139(Pt 3): p. 653-61.
- [17] Correale, J. and M.C. Ysrraelit, *Multiple Sclerosis and Ageing: The Dynamics of Demyelination and Remyelination*. ASN Neuro, 2022. 14: p. 17590914221118502.
- [18] Correale, J. and M.F. Farez, *The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis Progression*. Front Neurol, 2015. 6: p. 180.
- [19] Cunniffe, N. and A. Coles, *Promoting remyelination in multiple sclerosis*. J Neurol, 2021. 268(1): p. 30-44.
- [20] Kuhlmann, T., et al., *Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis*. Brain, 2008. 131(Pt 7): p. 1749-58.
- [21] Sim, F.J., et al., *The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation*. J Neurosci, 2002. 22(7): p. 2451-9.
- [22] Berghoff, S.A., et al., *Neuronal cholesterol synthesis is essential for repair of chronically demyelinated lesions in mice*. Cell Rep, 2021. 37(4): p. 109889.
- [23] Luchetti, S., et al., *Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis*. Acta Neuropathol, 2018. 135(4): p. 511-528.
- [24] Kappos, L., et al., *Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study*. Mult Scler, 2018. 24(7): p. 963-973.





- [25] Mahad, D.H., B.D. Trapp, and H. Lassmann, *Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*, 2015. 14(2): p. 183-93.
- [26] Maggi, P., et al., *Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study*. *Ann Neurol*, 2020. 88(5): p. 1034-1042.
- [27] Centonze, D., et al., *Inflammation triggers synaptic alteration and degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis*. *J Neurosci*, 2009. 29(11): p. 3442-52.
- [28] Kis, B., B. Rumberg, and P. Berlit, *Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis*. *J Neurol*, 2008. 255(5): p. 697-702.
- [29] Qiu, W., et al., *Clinical profile and HLA-DRB1 genotype of late onset multiple sclerosis in Western Australia*. *J Clin Neurosci*, 2010. 17(8): p. 1009-13.
- [30] Shirani, A., et al., *Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment*. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 451912.
- [31] Roohani, P., et al., *Late onset multiple sclerosis: Is it really late onset?* *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(4): p. 444-9.
- [32] Etemadifar, M., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review*. *Eur Neurol*, 2013. 70(5-6): p. 356-63.
- [33] Tremlett, H. and V. Devonshire, *Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome?* *Neurology*, 2006. 67(6): p. 954-9.
- [34] Mirmosayyeb, O., et al., *Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis*. *J Clin Med*, 2020. 9(5).
- [35] Bove, R.M., et al., *Effect of gender on late-onset multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2012. 18(10): p. 1472-9.
- [36] Calabrese, M., et al., *Late-onset multiple sclerosis presenting with cognitive dysfunction and severe cortical/infratentorial atrophy*. *Mult Scler*, 2015. 21(5): p. 580-9.
- [37] Scalfari, A., et al., *Age and disability accumulation in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2011. 77(13): p. 1246-52.
- [38] Alroughani, R., et al., *Is Time to Reach EDSS 6.0 Faster in Patients with Late-Onset versus Young-Onset Multiple Sclerosis?* *PLoS One*, 2016. 11(11): p. e0165846.
- [39] Leray, E., et al., *Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis*. *Brain*, 2010. 133(Pt 7): p. 1900-13.
- [40] Confavreux, C., S. Vukusic, and P. Adeleine, *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process*. *Brain*, 2003. 126(Pt 4): p. 770-82.
- [41] Kremenchutzky, M., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease*. *Brain*, 2006. 129(Pt 3): p. 584-94.
- [42] Scalfari, A., *Multiple sclerosis relapse phenotype is an important, neglected, determinant of disease outcome - NO*. *Mult Scler*, 2015. 21(11): p. 1371-4.
- [43] Bermel, R.A., A.D. Rae-Grant, and R.J. Fox, *Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy*. *Mult Scler*, 2010. 16(11): p. 1335-40.
- [44] Frischer, J.M., et al., *Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque*. *Ann Neurol*, 2015. 78(5): p. 710-21.
- [45] Calabrese, M., et al., *Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis*. *Brain*, 2012. 135(Pt 10): p. 2952-61.
- [46] Zurawski, J., H. Lassmann, and R. Bakshi, *Use of Magnetic Resonance Imaging to Visualize Leptomeningeal Inflammation in Patients With Multiple Sclerosis: A Review*. *JAMA Neurol*, 2017. 74(1): p. 100-109.
- [47] Absinta, M., P. Sati, and D.S. Reich, *Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions*. *Nat Rev Neurol*, 2016. 12(6): p. 358-68.
- [48] Fisniku, L.K., et al., *Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2008. 64(3): p. 247-54.
- [49] Cagol, A., et al., *Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol*, 2022. 79(7): p. 682-692.
- [50] Steenwijk, M.D., et al., *Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant*. *Brain*, 2016. 139(Pt 1): p. 115-26.
- [51] Eshaghi, A., et al., *Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis*. *Brain*, 2018. 141(6): p. 1665-1677.
- [52] Jakimovski, D., et al., *Long-standing multiple sclerosis neurodegeneration: volumetric magnetic resonance imaging comparison to Parkinson's disease, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and elderly healthy controls*. *Neurobiol Ageing*, 2020. 90: p. 84-92.
- [53] Kearney, H., et al., *Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS*. *Neurology*, 2015. 84(4): p. 367-73.
- [54] Schlaeger, R., et al., *Association Between Thoracic Spinal Cord Gray Matter Atrophy and Disability in Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol*, 2015. 72(8): p. 897-904.
- [55] Tsagkas, C., et al., *Spinal cord volume loss: A marker of disease progression in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2018. 91(4): p. e349-e358.
- [56] Daams, M., et al., *Mean upper cervical cord area (MUCCA) measurement in long-standing multiple*



- sclerosis: relation to brain findings and clinical disability.* *Mult Scler*, 2014. 20(14): p. 1860-5.
- [57] Lukas, C., et al., *Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(4): p. 410-8.
- [58] Tsagkas, C., et al., *Central nervous system atrophy predicts future dynamics of disability progression in a real-world multiple sclerosis cohort.* *Eur J Neurol*, 2021. 28(12): p. 4153-4166.
- [59] Azevedo, C.J., et al., *Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease.* *Ann Neurol*, 2018. 83(2): p. 223-234.
- [60] Pandit, L., et al., *Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review.* *Mult Scler*, 2015. 21(7): p. 845-53.
- [61] Kitley, J., et al., *Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan.* *Brain*, 2012. 135(Pt 6): p. 1834-49.
- [62] Sepulveda, M., et al., *Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus.* *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 6(6).
- [63] Yu, J., et al., *Relatively Early and Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Central China: Clinical Characteristics and Prognostic Features.* *Front Neurol*, 2022. 13: p. 859276.
- [64] Seok, J.M., et al., *Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder.* *J Neurol Sci*, 2016. 368: p. 209-13.
- [65] Zhang, L.J., et al., *Distinctive characteristics of early-onset and late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders.* *Int J Neurosci*, 2017. 127(4): p. 334-338.
- [66] Nakahara, K., et al., *Very late onset neuromyelitis optica spectrum disorders.* *Eur J Neurol*, 2021. 28(8): p. 2574-2581.
- [67] Krumbholz, M., et al., *Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75.* *J Neurol*, 2015. 262(5): p. 1379-84.
- [68] Lavandier, N., et al., *First clinical inflammatory demyelinating events of the central nervous system in a population aged over 70 years: A multi-centre study.* *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 28: p. 309-312.
- [69] Cai, L.J., et al., *Clinical characteristics of very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder.* *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46: p. 102515.
- [70] Mao, Z., et al., *Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder in AQP4-seropositive patients in a Chinese population.* *BMC Neurol*, 2015. 15: p. 160.
- [71] Collongues, N., et al., *Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset.* *Mult Scler*, 2014. 20(8): p. 1086-94.
- [72] Lin, A., et al., *Clinical manifestations and spinal cord magnetic resonance imaging findings in Chinese neuromyelitis optica patients.* *Eur Neurol*, 2014. 71(1-2): p. 35-41.
- [73] Vadasz, Z., et al., *Age-related autoimmunity.* *BMC Med*, 2013. 11: p. 94.
- [74] Karathanasis, D.K., et al., *Differentiating central nervous system demyelinating disorders: The role of clinical, laboratory, imaging characteristics and peripheral blood type I interferon activity.* *Front Pharmacol*, 2022. 13: p. 898049.





Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Κωνσταντινίδου Ναταλία¹, Κεσίδου Ευαγγελία^{2,3}, Μπακίρτζης Χρήστος¹, Νικολαΐδης Ιωάννης¹, Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα^{1,2}, Γρηγοριάδου Ελένη¹, Πολυζωίδου Ελένη^{1,2}, Γρηγοριάδης Νικόλαος^{1,2}, Μαστοροδήμος Βασίλειος⁴

¹ Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

³ Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Τομέας Φυσιολογίας και Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

⁴ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο ο μέσος όρος ηλικίας των Ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΑμΠΣ). Η ανοσογήρανση που παρατηρείται με την πρόοδο της ηλικίας οδηγεί πιθανώς στην επικράτηση των προοδευτικών μορφών της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) σε αυτές τις ηλικίες. Ταυτόχρονα, η συσσώρευση συννοσηροτήτων είναι έκδηλη, καθώς τα άτομα γηράσκουν. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε μεταβολές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νοσοτροποποιητικών θεραπειών, όταν αυτές χρησιμοποιούνται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Οι μελέτες που παρέχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση των νοσοτροποποιητικών θεραπειών σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα ασθενών είναι περιορισμένες και συνεπώς, η διαχείριση των ΑμΠΣ μεγαλύτερης ηλικίας αποτελεί μια πρόκληση για τους νευρολόγους. Το παρόν ανασκοπικό άρθρο επιχειρεί να ρίξει φως στα έως τώρα δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία της ΠΣ στην τρίτη ηλικία.

Λέξεις κλειδιά: γήρανση, ανοσογήρανση, συννοσηρότητες, νοσοτροποποιητικές θεραπείες, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια

THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS IN AGEING POPULATIONS

Konstantinidou Natalia¹, Kesidou Evangelia^{2,3}, Bakirtzis Christos¹, Nikolaidis Ioannis¹, Boziki Marina Kleopatra^{1,2}, Grigoriadou Eleni¹, Polyzoidou Eleni^{1,2}, Grigoriadis Nikolaos^{1,2}, Mastorodemos Vasileios⁴

¹ Multiple Sclerosis Center, B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

² Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology, B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

³ Laboratory of Experimental Physiology, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki

⁴ Department of Neurology, University Hospital of Heraklion, Greece

Abstract

In recent years, the average age of People with Multiple Sclerosis (PwMS) is increasing worldwide. Immunosenescence that accompanies ageing leads probably to the predominance of progressive types of Multiple Sclerosis (MS). Moreover, the accumulation of comorbidities is obvious as people age. All of the above lead to alterations of the efficacy and safety of disease-modifying therapies (DMTs), when used in ageing populations. Studies that provide data regarding the use of DMTs in this age group of patients are limited. We can understand that the management of older PwMS poses a challenge to neurologists. This review article attempts to shed light on the up-to-now data regarding the treatment of MS in ageing populations.

Key words: ageing, immunosenescence, comorbidities, DMTs, efficacy, safety



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογία

Αναμφίβολα, τα τελευταία χρόνια είναι προφανής μία συνολική αύξηση στον επιπολασμό της ΠΣ παγκοσμίως. Τόσο η αύξηση του μέσου όρου ζωής και η βελτίωση των διαγνωστικών κριτηρίων, όσο και η εξέλιξη των διαγνωστικών μέσων –με ευρεία και απρόσκοπτη πρόσβαση στη Μαγνητική Τομογραφία (ΜΤ)– καθώς και η αυξημένη κλινική υποψία από πλευράς των ιατρών, έχουν συντελέσει προς αυτήν την κατεύθυνση [1, 2]. Στην επιδημιολογία της ΠΣ, αξίζει να σημειωθεί ότι ο μέσος όρος ηλικίας των ΑμΠΣ έχει αρχίσει πλέον να μετατοπίζεται προς μεγαλύτερες ηλικίες –μέση ηλικία– σε διάφορες εθνότητες [3, 4], σε αντίθεση με την παραδοσιακή άποψη ότι η νόσος αφορά αποκλειστικά νεότερους ασθενείς. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό των ΑμΠΣ >65 ετών ανέρχεται στο 9-14% [5] και όσον αφορά στο φύλο, παρατηρείται μια αύξηση του επιπολασμού στις γυναίκες και μια μείωση στους άνδρες με την πρόοδο της ηλικίας [6]. Ενδεικτικά, στη χώρα μας, σε μελέτη παρατήρησης για τα έτη 2017-2019, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ΠΣ ήταν υψηλότερος στις ηλικίες 45-49 έτη [7], με αντίστοιχα πρόσφατα δεδομένα από τις Η.Π.Α. που αναδεικνύουν τις ηλικίες 55-64 έτη ως το ηλικιακό φάσμα με τον υψηλότερο επιπολασμό της ΠΣ [8]. Η πλειοψηφία, βέβαια, των ΑμΠΣ διαγιγνώσκονται σε ηλικία 20-50 ετών [9]. Ωστόσο, υπάρχει μερίδα ατόμων (2.7-12% των ΑμΠΣ) με διάγνωση ΠΣ μετά τα 50 έτη (late onset MS/LOMS) ή ακόμη και μετά τα 60 έτη (0.45-0.8% των ΑμΠΣ – very late onset MS/VLOMS) [10, 11]. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα από την Δανία διαπίστωσαν τετραπλασιασμό της επίπτωσης της ΠΣ σε γυναίκες >50 ετών εντός των τελευταίων 50 ετών (σύγκριση δεκαετίας 1950-1959 με την δεκαετία 2000-2009), ενώ και στους άνδρες >50 ετών παρατηρήθηκε σχεδόν τριπλασιασμός της επίπτωσης της ΠΣ [12]. Πέρα από την αύξηση του προσδόκιμου ζωής στο γενικό πληθυσμό, υπάρχει μείωση –ή σταθερότητα– και στη θνητότητα των ΑμΠΣ, χάρη στη βελτίωση των συννοσηροτήτων και την εξέλιξη στον τομέα των νοσοτροποποιητικών θεραπειών. Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω, είναι η αύξηση των ΑμΠΣ μεγαλύτερης ηλικίας, γεγονός που αποτελεί μια ιατρική πρόκληση, ιδιαίτερα στη φροντίδα και θεραπεία των ασθενών αυτών.

Κατανομή μορφών νόσου

Η ηλικία αποτελεί παράγοντα ιδιαίτερης σημασίας για την πορεία και εξέλιξη της ΠΣ, ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης νόσου, τον αρχικό τύπο της ΠΣ και τη διάρκεια της νόσου [13], ενώ αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα πτωχής πρόγνωσης [14]. Η γήρανση αυξάνει τον κίνδυνο μετατροπής της πορείας της ΠΣ σε προοδευτική. Η πλειοψηφία των υποτροπιών συμβαίνει σε νεότερους ασθενείς και στα αρχικά στάδια.

Η έναρξη της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής της με πρωτοπαθώς προοδευτική μορφή (ΠΠΠΣ, ΡΡΜΣ), ταχύτερη μετατροπή σε δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ (ΔΠΠΣ, ΣΡΜΣ), καθώς και ταχύτερη επίτευξη των σταθμών αναπηρίας [15, 16]. Αξίζει να σημειωθεί πως σε επιδημιολογικές μελέτες το ποσοστό ασθενών με ΠΠΠΣ κυμαίνεται από 25-50% στο σύνολο των ασθενών με LOMS. Ωστόσο, σε αυτόν τον κανόνα, υπάρχει και μειοψηφία των ατόμων που παραμένουν σε υποτροπιάζουσα μορφή καθώς μεγαλώνουν [17]. Αυτή η τάση της ΠΣ προς προοδευτικές μορφές με την πρόοδο της ηλικίας μπορεί να ερμηνευτεί μερικώς από τη λεγόμενη ανοσογήρανση, η οποία στρέφει το φαινότυπο της νόσου σε ένα περισσότερο νευροεκφυλιστικό, παρά φλεγμονώδες μοντέλο με αποτέλεσμα τη μη εμφάνιση της κλασικής υποτροπιάζουσας-διαλειπούσας ΠΣ (ΥΔΠΣ) και η οποία, σε συνδυασμό με την αυξημένη επίπτωση συννοσηροτήτων στις μεγαλύτερες ηλικίες, φέρνει τους επαγγελματίες υγείας αντιμέτωπους με τις προσκλήσεις διαχείρισης της ΠΣ στην τρίτη ηλικία.

Ανοσογήρανση

Κατά τη γήρανση, παρατηρείται δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος, με αλληλαγές τόσο στη φυσική όσο και στην επίκτητη ανοσία [18]. Χαρακτηριστική είναι η μειωμένη παραγωγή αδιαφοροποιήτων Τ- λεμφοκυττάρων, λόγω υποστροφής του θύμου αδένος, και η αύξηση των τελικώς διαφοροποιημένων δραστησικών Τ- λεμφοκυττάρων μνήμης, με αποτέλεσμα το περιορισμένο ρεπερτόριο και τη μειωμένη Τ- λεμφοκυτταρική δραστηριότητα. Επιπλέον, τα γηρασμένα κύτταρα που επικρατούν με την πρόοδο της ηλικίας, αυξάνουν σε μέγεθος, δεν πολλαπλασιάζονται και εκκρίνουν διάφορες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (senescence-associated secretory phenotype – SASP). Παρατηρείται, λοιπόν, με τη γήρανση, μια χαμηλού βαθμού, χρόνια φλεγμονή (inflammageing). Αξιοσημείωτη είναι η επικράτηση της ενεργοποιημένης Μ1 μικρογλοίας (που ούτως ή άλλως χαρακτηρίζει την ΠΣ) και η συσσώρευση σιδήρου στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Όλα τα παραπάνω διατηρούν μια χρόνια κατάσταση νευροφλεγμονής που οδηγεί σε νευροεκφύλιση και επιδείνωση της νόσου [19-21]. Αξίζει να σημειωθεί πως η αποτελεσματικότητα της επαναμυελίνωσης μειώνεται με την ηλικία λόγω αναποτελεσματικού επιγενετικού ελέγχου έκφρασης γονιδίων [22]. Οι Kuhlmann et al. [23] έδειξαν ότι η αποτυχία επαναμυελίνωσης στις χρόνιες βλάβες της ΠΣ μπορεί να ερμηνευθεί μερικώς από παρακώλυση στη μετανάστευση και διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων προς ώριμα μυελινοϊκά κύτταρα ικανά να επιτελέσουν τη βασική τους λειτουργία για αποκατάσταση της βλάβης. Τέλος, είναι γνωστό ότι ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι λιγότερο διαπερατός στην προοδευτική ΠΣ, με αποτέλεσμα τη διαμερισματοποίηση της δραστηριότητας νόσου [24].



Απεικονιστικά χαρακτηριστικά

Με την πρόοδο της ηλικίας και τη μεταστροφή της νόσου σε προοδευτικές μορφές, παρατηρούνται και αλληλαγές στην απεικόνιση των βλαβών στα ΑμΠΣ, που θα μπορούσαν πιθανώς να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για να προβλέψουν την προοδευτικότητα της νόσου και να αξιολογήσουν την απάντηση στη θεραπεία. Καθώς ο ασθενής μεγαλώνει και η διάρκεια της νόσου αυξάνεται, φαίνεται πως η φλεγμονή στις επαναμυελινωμένες βλάβες επανέρχεται στο ίδιο περίπου επίπεδο με αυτή που συναντάται στους εγκεφάλους των αντίστοιχων ηλικιακά ατόμων χωρίς ΠΣ [25]. Οι ενεργείς βλάβες της λευκής ουσίας μειώνονται, ενώ αυξάνονται οι χρονίως ενεργείς (ή βραδέως επεκτεινόμενες) βλάβες αυτές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από συσσώρευση σιδήρου στο χείλος τους και είναι ορατές με τις ακολουθίες SWI (susceptibility-weighted imaging) [26, 27]. Οι τελευταίες συσχετίζονται με την έναρξη της προοδευτικής νόσου και την επιταχυνόμενη συσσώρευση αναπηρίας, εμφανίζονται συνήθως μετά από διάρκεια νόσου 10 χρόνων και μετά την ηλικία των 50 ετών [28] και αποτελούν παράγοντα κινδύνου μετάπτωσης της ΠΣ σε ΔΠΠΣ σε νεαρότερη ηλικία [29]. Πρωτοεμφανιζόμενες βλάβες μετά τα 35 έτη είναι πιθανότερο να μεταπέσουν σε χρονίως ενεργείς βλάβες με αδυναμία επαναμυελίνωσης [30]. Ακόμη, ο μειωμένος όγκος των περικοιλιακών βλαβών (που αντικαθίσταται από ENY ή άλλης ατροφικές αλληλαγές) [31], ο αυξημένος αριθμός φλοιϊκών βλαβών ή βλαβών σε εν τω βάθει δομές της φαιάς ουσίας όπως ο θάλαμος [32, 33], η γενικευμένη εγκεφαλική –και κυρίως φλοιϊκή– ατροφία [34], η ατροφία του νωτιαίου μυελού (NM) [35] και η αυξημένη επίπτωση επιπολυτιζόμενων λεπτομηνιγγικών δομών [36], σχετίζονται με τη γήρανση των ΑμΠΣ, την προοδευτικότητα της νόσου και τη συσσώρευση αναπηρίας.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, αντιλαμβάνομαστε την ιδιαιτερότητα των ΑμΠΣ μεγαλύτερης ηλικίας και τους ειδικούς χειρισμούς που απαιτεί η θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στις ηλικίες αυτές.

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η γήρανση συνοδεύεται αναμφίβολα από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περισσότερων του ενός προβλημάτων υγείας στο γενικό πληθυσμό. Υπολογίζεται ότι πάνω από 45% των ατόμων >65 ετών παρουσιάζουν 2 ή περισσότερες συννοσηρότητες [37], ενώ από μελέτη σε πληθυσμό των Η.Π.Α. το ποσοστό φτάνει το 77.3% [38]. Όπως είναι αναμενόμενο, το ίδιο φαινόμενο –πιθανώς και επαυξημένο– παρατηρείται και στα ΑμΠΣ, όπου με την πρόοδο της ηλικίας παρατηρείται αυξημένη επίπτωση ιδίως αγγειακών και μεταβολικών, αλλά και άλλων συννοσηροτήτων [39]. Σε αυτές ανήκουν η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία (μάλιστα έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα υποτροπών [40] και ενεργότητα νόσου [41]), ο σακχαρώδης διαβή-

της, η καρδιαγγειακή νόσος, η νόσος μικρών αγγείων του εγκεφάλου, ο καρκίνος, ορισμένες αυτοάνοσες παθήσεις, η αυξημένη επίπτωση ροιμώξεων, καθώς και νευροψυχιατρικές οντότητες, όπως η κατάθλιψη, η επιληψία και η γνωστική έκπτωση [42-45]. Επιπρόσθετα σε όλα αυτά, τα ΑμΠΣ βιώνουν και προβλήματα που σχετίζονται άμεσα με την πορεία της νόσου, η οποία, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, με την πρόοδο της ηλικίας μεταπίπτει στην προοδευτική μορφή. Παραδείγματα αυτών αποτελούν διαταραχές της βάδισης και περιορισμοί της κινητικότητας του ατόμου, διαταραχές ούρησης και αφόδευσης, γνωστική έκπτωση, κατάθλιψη και κοινωνική απομόνωση. Από τα παραπάνω κατανοούμε ότι πολλές φορές οι συννοσηρότητες που προκύπτουν με την ηλικία στα ΑμΠΣ αλληλοεπικαλύπτονται με τα επακόλουθα της ίδιας της νόσου και πιθανόν να είναι δύσκολο να διαχωρίσουμε αν, για παράδειγμα, η έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες οφείλεται στη φυσιολογική γήρανση ή στην ίδια την ΠΣ. Είναι φανερό πως υπάρχει ένας φαύλος κύκλος μεταξύ αναπηρίας, συννοσηροτήτων και επιδείνωσης της νόσου, καθώς το ένα μπορεί να επιδεινώνει το άλλο και ταυτόχρονα να παρακωλύει την βελτίωσή του. Για παράδειγμα, η μειωμένη κινητικότητα ως επακόλουθο της προοδευτικής πορείας της ΠΣ επιβαρύνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ενός ΑμΠΣ μεγάλης ηλικίας. Αντίστροφα, οι καρδιαγγειακές συννοσηρότητες στα ΑμΠΣ συσχετίζονται με ταχύτερη συσσώρευση αναπηρίας [46], μεγαλύτερη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και χαμηλότερο όγκο εγκεφάλου (συνολικό και ανά περιοχές) [47]. Κατανοούμε ότι η αυξημένη επίπτωση συννοσηροτήτων στα ΑμΠΣ μεγαλύτερης ηλικίας επηρεάζει σημαντικά τη διαχείρισή τους. Η πολυφαρμακία (5 ή περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα) στα ΑμΠΣ, πέρα από τις πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, έχει φανεί πως σχετίζεται με αυξημένη κόπωση, γνωστική έκπτωση και χαμηλότερη απόδοση σε δοκιμασίες μνήμης [48]. Επιπλέον, οι συννοσηρότητες μπορεί είτε να μειώνουν την αποτελεσματικότητα των νοσοτροποποιητικών θεραπειών, αυξάνοντας την αναλογία κινδύνου-οφέλους είτε να αποτελούν αντένδειξη χορήγησης κάποιων θεραπειών της ΠΣ. Ακόμη, στους ασθενείς με LOMS τα ήδη υπάρχοντα προβλήματα υγείας λόγω της ηλικίας πιθανόν να καθυστερούν τη διάγνωση της ΠΣ και την έναρξη νοσοτροποποιητικής θεραπείας. Μάλιστα, σε αναδρομική μελέτη στον Καναδά, αναδείχθηκε ότι η πιθανότητα έναρξης κάποιων τροποποιητικής της νόσου αγωγής μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των συννοσηροτήτων [49]. Τέλος, η οφειλόμενη στην ηλικία γνωστική έκπτωση ή η σχετιζόμενη με την ηλικία άνοια επηρεάζει τη συμμόρφωση των ΑμΠΣ με την αγωγή τους, με πιθανή συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.



ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νοσοτροποποιητικών θεραπειών (disease-modifying therapies – DMTs) προέρχονται από μελέτες (ακόμη και οι βασικές μελέτες των εγκεκριμένων DMTs) που σπανίως συμπεριλαμβάνουν ασθενείς >55ετών ή με διάρκεια νόσου >10 ετών, ενώ η ύπαρξη συννοσηροτήτων αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού τους από αυτές [50]. Μια πρόσφατη φάσης III κλινική δοκιμή (NCT03523858) για την οκρελιζουμάμπη σε ασθενείς με προοδευτική ΠΣ (συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων με ΔΠΠΣ) έχει το υψηλότερο έως τώρα ανώτερο ηλικιακό όριο των 65 ετών. Επομένως, τα στοιχεία που έχουμε στα χέρια μας για τη διαχείριση των ΑμΠΣ μεγάλης ηλικίας είναι περιορισμένα.

Σύμφωνα με στοιχεία από 2 βάσεις δεδομένων στις Η.Π.Α. σχετικά με τη συνταγογράφηση DMTs σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οι νοσοτροποποιητικές θεραπείες συνεχίζουν να χορηγούνται σε πάνω από 1/3 των ασθενών >60 ετών [51]. Όπως είναι γνωστό, οι νοσοτροποποιητικές θεραπείες είναι αποτελεσματικές στη μείωση των υποτροπών και της ενεργότητας της νόσου στην ενεργό ΠΣ [52]. Ωστόσο, στις προοδευτικές μορφές, η φλεγμονή παραμένει εντός του ΚΝΣ με αποτέλεσμα να αποτελεί δυσκολότερο στόχο. Έτσι, στην προοδευτική ΠΣ που κυριαρχεί στις μεγάλες ηλικίες, οι DMTs με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα είναι ελάχιστες, και μάλιστα αφορούν τις ενεργείς μορφές της νόσου (οκρελιζουμάμπη [53] και σιπονιμόδη [54]).

Η διχογνωμία κατά πόσον υφίσταται θεραπευτική ανταπόκριση από την χορήγηση DMTs σε LOMS οφείλεται κατά μείζονα λόγο στην απουσία δεδομένων, καθώς όπως προαναφέρθηκε οι περισσότερες κλινικές μελέτες απέκλειαν ασθενείς άνω των 50 ή των 55 ετών. Οι περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες, στις οποίες έχουμε συγκρίσεις υποομάδων (με το ηλικιακό όριο (cutoff) να είναι στα 40 έτη, με εξαίρεση την μελέτη της τεριφλουνομίδης που είναι στα 38), δείχνουν μικρότερη αποτελεσματικότητα των DMTs στους >40 ετών ασθενείς όσον αφορά στην ενεργότητα της νόσου, πολύ περισσότερο δε στην εξέλιξη της αναπηρίας, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Από την άλλη πιο λίγες αλλά σημαντικές κλινικές μελέτες (όπως λόγω χάρη της κλαδριβίνης και της αλεμουζουμάμπης, η πρώτη εκ των οποίων είχε ανώτερο όριο ηλικίας εισόδου (upper age limit) τα 65 έτη) δεν έδειξαν συσχέτιση της αποτελεσματικότητας με την ηλικία.

Σε μετα-ανάλυση 38 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (randomized clinical trials – RCTs) σχετικά με την εξαρτώμενη από την ηλικία αποτελεσματικότητα των DMTs, οι Weideman et al. κατέληξαν ότι η τελευταία μειώνεται σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας

και μάλιστα, ο μέσος ασθενής με ΠΣ >53 ετών δε θα επωφεληθεί από τη χρήση καμιάς νοσοτροποποιητικής θεραπείας. Επιπλέον, συμπέραναν ότι μόνο στα ΑμΠΣ <40.5 ετών οι υψηλής αποτελεσματικότητας DMTs υπερέρχουν έναντι των χαμηλής αποτελεσματικότητας στην αναστολή επιδείνωσης της αναπηρίας [55].

Ωστόσο, αυτή η μετα-ανάλυση στηρίχθηκε σε δεδομένα των ως άνω μελετών, οπότε ήταν στατιστικώς αδύνατη (underpowered) για αναλύσεις σε ασθενείς >50 ετών. Μία πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 26 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών [52], που χρησιμοποίησε την ίδια στατιστική μεθοδολογία αλλά αφορούσε αποκλειστικά ασθενείς με υποτροπιάζουσα μορφή ΠΣ (άρα απέκλεισε μελέτες σε ασθενείς με προοδευτικές μορφές ΠΣ), έδειξε πως δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της ελάττωσης του ετησιοποιημένου αριθμού υποτροπών (annualized relapse rate, ARR) ή του αριθμού των νέων T2 ή των T1 gadolinium-enhancing βλαβών με την ηλικία. Συνεπώς, οι νοσοτροποποιητικές θεραπείες είναι αποτελεσματικές στην ενεργή RRMS ανεξαρτήτως ηλικίας. Και πάλη, όμως, αυτό το συμπέρασμα υπόκειται σε περιορισμούς, άρα είναι αμφισβητήσιμο για την γενίκευσή του. Αφενός η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες που αναλύθηκαν κυμαινόταν μεταξύ 33-40 ετών, όπως προαναφέρθηκε. Αφετέρου, καθώς οι κλινικές μελέτες επιλέγουν ασθενείς με ενεργότητα (απεικονιστική ή/και κλινική), δεν περιλαμβάνουν όλο το φάσμα ασθενών με RRMS, ενώ στην πραγματικότητα (real world data) όντως παρατηρείται η ενεργότητα της RRMS να ελαττώνεται προοίως της ηλικίας.

Σχετικά με την ασφάλεια των DMTs, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αξίζει να σημειωθούν είναι η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (progressive multifocal leukoencephalopathy – PML) (ιδίως για τη ναταλιζουμάμπη), οι ευκαιριακές λοιμώξεις, η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων, οι κακοήθειες, οι αυτοάνοσες παθήσεις (ιδίως για την αλεμουζουμάμπη [56]) και ορισμένες καρδιαγγειακές επιπτώσεις (όπως αρτηριακή υπέρταση και βραδυκαρδία για τη φιγκολιμόδη [57]). Σύμφωνα με τους Schweitzer et al. [58], οι παραπάνω κίνδυνοι από τη χορήγηση των DMTs αυξάνονται καθώς ο ασθενής γηράσκει, λαμβάνοντας υπόψιν τις μεταβολές στα πλαίσια της ανοσογήρανσης που δρουν αθροιστικά στις αλλαγές που προκαλούν οι ίδιες οι DMTs, καθώς και τις πιθανές συννοσηρότητες στις μεγαλύτερες ηλικίες. Στο παράδειγμα της ναταλιζουμάμπης, σύμφωνα με τους Knowles et al. [59], η ηλικία δε σχετίζεται με αυξημένο τίτλο JCV (John Cunningham virus) αντισωμάτων, αλλά με ορομετατροπή. Μελέτες που διεξήχθησαν σε Ιταλία [60] και Γερμανία [61] κατέδειξαν ότι σε ΑμΠΣ μεγαλύτερης ηλικίας που ελάμβαναν το φάρμακο, υπήρξε συντομότερη εμφάνιση PML (με μικρότερο αριθμό εγχύσεων) και χειρότερη έκβαση. Ακόμη, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (meta-regression) που ανέλυσε δεδομένα από 45 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs)





επιβεβαίωσε την συσχέτιση ευκαιριακών λοιμώξεων και δη ερπητικών με την αυξανόμενη ηλικία και την χορήγηση είτε παραγόντων εξάθλιψης (depleting agents, π.χ. alemtuzumab, cladribine, ocrelizumab) είτε αντιμεταναστευτικών παραγόντων (sequestering agents, π.χ. fingolimod, natalizumab). Επιπλέον, η αλληλεπίδραση της ηλικίας με τις depleting DMTs συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση νεοπλασιών ($p = 0.017$), ιδίως στους άνω των 45 ετών ασθενείς [62].

Διακοπή της νοσοτροποποιητικής αγωγής

Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα των νοσοτροποποιητικών θεραπειών στα ΑμΠΣ μεγαλύτερης ηλικίας δεν είναι τεκμηριωμένη και η ασφάλειά τους σε αυτές στις ηλικίες είναι αμφίβολη, η διακοπή της αγωγής σε αυτήν την ομάδα ασθενών θα πρέπει να συμπεριληφθεί σαν επιλογή στη λήψη αποφάσεων [50]. Ωστόσο, ο κατάλληλος χρόνος διακοπής αποτελεί ακόμα αντικείμενο έρευνας, καθώς οι περισσότερες από τις υπάρχουσες οδηγίες εστιάζουν στο EDSS score ως κριτήριο για τη διακοπή, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία και η προ της αγωγής ενεργότητα νόσου (μικρότερη ηλικία και αυξημένη ενεργότητα προ αγωγής σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα επάνοδου της ενεργότητας μετά τη διακοπή) [63]. Αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Le H. Hua et al. [64] σε ασθενείς >60 ετών έδειξε ότι η διακοπή της αγωγής ήταν πιο επιτυχημένη όταν λήφθηκε υπόψη και η ηλικία κι όχι μεμονωμένα η σταθερότητα της νόσου. Μάλιστα, οι ασθενείς >60 ετών που διέκοψαν την αγωγή, είχαν καλή πορεία, αναδεικνύοντας έτσι την ηλικία ως την πιο σημαντική ίσως παράμετρο στην απόφαση για τη διακοπή ή μη των DMTs [64]. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε άλλη μελέτη της ομάδας, οι ασθενείς που παρέμειναν υπό DMTs δεν αναφέρουν κάποιο όφελος στις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις (patient-reported outcomes – PROs) [65]. Ακόμη, οι Schwehr et al. [66] σε μελέτη παρατήρησης σχετικά και πάλι με την διακοπή των DMTs σε μεγαλύτερες ηλικίες (ως σταθμοί χρησιμοποιήθηκαν τα 55 και τα 70 έτη) έδειξαν πως τα ετήσια προβλεπόμενα οφέλη από τη συνέχιση της αγωγής ήταν πολύ χαμηλά συγκριτικά με τις προτιμήσεις των ίδιων των ασθενών σε σχέση με τους περιορισμούς των διαθέσιμων θεραπειών. Η πρώτη φάση IV RCT στις Η.Π.Α. (DISCOMS – NCT03073603) αξιολόγησε τη διακοπή DMTs σε ΑμΠΣ υπό αγωγή, >55 ετών, ελεύθερα υποτροπών για τουλάχιστον 5 έτη και χωρίς απεικονιστική ενεργότητα για τουλάχιστον 3 έτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, ωστόσο δεν κατάφεραν να αποσαφηνίσουν και να αποδείξουν τη μη-κατωτερότητα της διακοπής των DMTs σε σχέση με τη συνέχιση τους.

Άλλες παρεμβάσεις

Πέρα από τις αποφάσεις για τη νοσοτροποποιητική αγωγή, στη διαχείριση των ΑμΠΣ, ιδιαίτερα στους

ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, κρίνεται απαραίτητη και η υιοθέτηση στρατηγικών για έναν υγιεινό τρόπο ζωής. Η διακοπή του καπνίσματος, η υγιεινή διατροφή, η προσαρμοσμένη άσκηση και η γνωστική εκπαίδευση, μαζί με τη συμπτωματική αγωγή, όπου αυτή χρειάζεται, βελτιώνουν τις συννοσηρότητες και την ποιότητα ζωής των ΑμΠΣ [50].

Με την πρόοδο της ηλικίας, τη μετάπτωση της ΠΣ σε προοδευτική μορφή και την επικράτηση της νευροεκφύλισης έναντι της νευροφλεγμονής, οι θεραπευτικοί στόχοι αναθεωρούνται. Νέες, υποσχόμενες, θεραπείες που στοχεύουν στην αντιστροφή της νευροεκφύλισης, την επαναμυελίνωση και τη νευροπροστασία βρίσκονται υπό μελέτη. Παράδειγμα αποτελεί η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, χωρίς όμως να έχει καθοριστεί ο τύπος των κυττάρων, η δόση και η κατάλληλη οδός χορήγησης [67].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ηλικία είναι μια παράμετρος που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την έναρξη, αλλαγή και διακοπή των νοσοτροποποιητικών θεραπειών της ΠΣ. Τα ΑμΠΣ μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν μια ιδιαίτερη πρόκληση για τους εξής λόγους: 1) η ανοσογήρανση και το inflammaging προκαλούν αλλαγές στο ανοσιακό σύστημα που δρουν πιθανώς αθροιστικά στις αλλαγές που προκαλούν οι DMTs, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, 2) η επικράτηση των προοδευτικών μορφών της νόσου μειώνει τη λίστα των διαθέσιμων θεραπειών, καθώς οι τελευταίες στοχεύουν την ενεργότητα της νόσου –η οποία στην προοδευτική ΠΣ είναι διαμερισματοποιημένη και αποτελεί δυσκολότερο στόχο– παρά την προοδευτικότητα, 3) η ύπαρξη συννοσηροτήτων σχετιζόμενων με την ηλικία μπορεί να αποτελεί αντένδειξη χορήγησης κάποιων θεραπειών ή να επιβαρύνει το προφίλ κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου και 4) τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφάλειας των εγκεκριμένων DMTs, όπως επίσης και σχετικά με τον καταλληλότερο χρόνο διακοπής τους, είναι ελάχιστα. Επομένως, είναι ξεκάθαρο και άμεση η ανάγκη για τη διεξαγωγή πολυκεντρικών RCTs (randomized clinical trials), που θα αφορούν ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με συνύπαρξη συννοσηροτήτων, θα παρέχουν σημαντικά δεδομένα και θα συντελέσουν στην τεκμηριωμένη με αποδείξεις διαχείριση των ασθενών αυτών. Σε κάθε περίπτωση, η συμπερίληψη του ίδιου του ασθενούς στη λήψη αποφάσεων και η εφαρμογή των αρχών της Ιατρικής Ακρίβειας για την προσαρμογή των αποφάσεων στο ξεχωριστό προφίλ κάθε ασθενούς είναι καίριας σημασίας για την ορθότερη αντιμετώπιση των ΑμΠΣ, ιδιαίτερα στις μεγαλύτερες ηλικίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] Sumelahti, M.L., et al., *Increasing Incidence in*



- Relapsing-Remitting MS and High Rates among Young Women in Finland: A Thirty-Year Follow-Up.* *Mult Scler Int*, 2014. 2014: p. 186950.
- [2] Walton, C., et al., *Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition.* *Mult Scler*, 2020. 26(14): p. 1816-1821.
- [3] Daltrozzo, T., et al., *A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015.* *Front Neurol*, 2018. 9: p. 871.
- [4] Marrie, R.A., et al., *The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba.* *Neurology*, 2010. 74(6): p. 465-71.
- [5] Minden, S.L., et al., *Disability in elderly people with multiple sclerosis: An analysis of baseline data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study.* *NeuroRehabilitation*, 2004. 19(1): p. 55-67.
- [6] *Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.* *Lancet Neurol*, 2019. 18(3): p. 269-285.
- [7] Bakirtzis, C., et al., *The Administrative Prevalence of Multiple Sclerosis in Greece on the Basis of a Nationwide Prescription Database.* *Front Neurol*, 2020. 11: p. 1012.
- [8] Wallin, M.T., et al., *The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data.* *Neurology*, 2019. 92(10): p. e1029-e1040.
- [9] Finlayson, M., *Concerns about the future among older adults with multiple sclerosis.* *Am J Occup Ther*, 2004. 58(1): p. 54-63.
- [10] Polliack, M.L., Y. Barak, and A. Achiron, *Late-onset multiple sclerosis.* *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49(2): p. 168-71.
- [11] Tremlett, H. and V. Devonshire, *Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome?* *Neurology*, 2006. 67(6): p. 954-9.
- [12] Koch-Henriksen, N., et al., *Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women.* *Neurology*, 2018. 90(22): p. e1954-e1963.
- [13] Confavreux, C. and S. Vukusic, *Age at disability milestones in multiple sclerosis.* *Brain*, 2006. 129(Pt 3): p. 595-605.
- [14] Guillemin, F., et al., *Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study.* *Neuroepidemiology*, 2017. 48(3-4): p. 179-187.
- [15] Scalfari, A., et al., *Age and disability accumulation in multiple sclerosis.* *Neurology*, 2011. 77(13): p. 1246-52.
- [16] Kis, B., B. Rumberg, and P. Berlit, *Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis.* *J Neurol*, 2008. 255(5): p. 697-702.
- [17] Tutuncu, M., et al., *Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis.* *Mult Scler*, 2013. 19(2): p. 188-98.
- [18] Ponnappan, S. and U. Ponnappan, *Ageing and immune function: molecular mechanisms to interventions.* *Antioxid Redox Signal*, 2011. 14(8): p. 1551-85.
- [19] Liang, Z., et al., *Impact of ageing immune system on neurodegeneration and potential immunotherapies.* *Prog Neurobiol*, 2017. 157: p. 2-28.
- [20] Deleidi, M., M. Jäggle, and G. Rubino, *Immune ageing, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases.* *Front Neurosci*, 2015. 9: p. 172.
- [21] Salminen, A., K. Kaarniranta, and A. Kauppinen, *Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes.* *Ageing (Albany NY)*, 2012. 4(3): p. 166-75.
- [22] Shen, S., et al., *Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency.* *Nat Neurosci*, 2008. 11(9): p. 1024-34.
- [23] Kuhlmann, T., et al., *Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis.* *Brain*, 2008. 131(Pt 7): p. 1749-58.
- [24] Correale, J., et al., *Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment.* *Brain*, 2017. 140(3): p. 527-546.
- [25] Frischer, J.M., et al., *The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains.* *Brain*, 2009. 132(Pt 5): p. 1175-89.
- [26] Hammond, K.E., et al., *Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron.* *Ann Neurol*, 2008. 64(6): p. 707-13.
- [27] Bagnato, F., et al., *Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla.* *Brain*, 2011. 134(Pt 12): p. 3602-15.
- [28] Frischer, J.M., et al., *Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque.* *Ann Neurol*, 2015. 78(5): p. 710-21.
- [29] Absinta, M., et al., *Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo.* *JAMA Neurol*, 2019. 76(12): p. 1474-1483.
- [30] Absinta, M., et al., *Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions.* *J Clin Invest*, 2016. 126(7): p. 2597-609.
- [31] Dwyer, M.G., et al., *Atrophied Brain Lesion Volume: A New Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis.* *J Neuroimaging*, 2018. 28(5): p. 490-495.
- [32] Eshaghi, A., et al., *Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis.* *Ann Neurol*, 2018. 83(2): p. 210-222.





- [33] Calabrese, M., et al., *Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis*. Brain, 2012. 135(Pt 10): p. 2952-61.
- [34] Radue, E.W., et al., *Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis*. Neurology, 2015. 84(8): p. 784-93.
- [35] Kearney, H., D.H. Miller, and O. Ciccarelli, *Spinal cord MRI in multiple sclerosis--diagnostic, prognostic and clinical value*. Nat Rev Neurol, 2015. 11(6): p. 327-38.
- [36] Zivadinov, R., et al., *Leptomeningeal contrast enhancement is associated with progression of cortical atrophy in MS: A retrospective, pilot, observational longitudinal study*. Mult Scler, 2017. 23(10): p. 1336-1345.
- [37] Freid, V.M., A.B. Bernstein, and M.A. Bush, *Multiple chronic conditions among adults aged 45 and over: trends over the past 10 years*. NCHS Data Brief, 2012(100): p. 1-8.
- [38] Rocca, W.A., et al., *Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ethnicity*. Mayo Clin Proc, 2014. 89(10): p. 1336-49.
- [39] Marrie, R.A., *Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care*. Nat Rev Neurol, 2017. 13(6): p. 375-382.
- [40] Kowalec, K., et al., *Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study*. Neurology, 2017. 89(24): p. 2455-2461.
- [41] Salter, A., et al., *Comorbidity is associated with disease activity in MS: Findings from the CombiRx trial*. Neurology, 2020. 95(5): p. e446-e456.
- [42] Tettey, P., et al., *Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis*. Neuroepidemiology, 2016. 46(2): p. 106-13.
- [43] Palladino, R., et al., *Evaluating the Risk of Macrovascular Events and Mortality Among People With Multiple Sclerosis in England*. JAMA Neurol, 2020. 77(7): p. 820-828.
- [44] Capkun, G., et al., *Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: An observational study using the US Department of Defense administrative claims database*. Mult Scler Relat Disord, 2015. 4(6): p. 546-54.
- [45] Marrie, R.A., et al., *A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview*. Mult Scler, 2015. 21(3): p. 263-81.
- [46] Marrie, R.A., et al., *Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis*. Neurology, 2010. 74(13): p. 1041-7.
- [47] Fitzgerald, K.C., et al., *Vascular comorbidity is associated with lower brain volumes and lower neuroperformance in a large multiple sclerosis cohort*. Mult Scler, 2021. 27(12): p. 1914-1923.
- [48] Thelen, J.M., et al., *Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance*. J Psychosom Res, 2014. 76(5): p. 400-4.
- [49] Zhang, T., et al., *Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis*. Neurology, 2016. 86(14): p. 1287-1295.
- [50] Vaughn, C.B., et al., *Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations*. Nat Rev Neurol, 2019. 15(6): p. 329-342.
- [51] Zhang, Y., et al., *Disease-modifying therapy prescription patterns in people with multiple sclerosis by age*. Ther Adv Neurol Disord, 2021. 14: p. 17562864211006499.
- [52] Zhang, Y., et al., *Ageing and efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a meta-analysis of clinical trials*. Ther Adv Neurol Disord, 2020. 13: p. 1756286420969016.
- [53] Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2017. 376(3): p. 209-220.
- [54] Kappos, L., et al., *Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study*. Lancet, 2018. 391(10127): p. 1263-1273.
- [55] Weideman, A.M., et al., *Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments*. Front Neurol, 2017. 8: p. 577.
- [56] Devonshire, V., et al., *Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations*. J Neurol, 2018. 265(11): p. 2494-2505.
- [57] Ritter, C., et al., *Impact of Age and Polytherapy on Fingolimod Induced Bradycardia: a Preclinical Study*. J Neuroimmune Pharmacol, 2017. 12(1): p. 204-209.
- [58] Schweitzer, F., et al., *Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis*. Curr Opin Neurol, 2019. 32(3): p. 305-312.
- [59] Knowles, W.A., et al., *Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40*. J Med Virol, 2003. 71(1): p. 115-23.
- [60] Prosperini, L., et al., *Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry*. PLoS One, 2016. 11(12): p. e0168376.
- [61] Blankenbach, K., et al., *Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany*. Neurology, 2019. 92(19): p. e2232-e2239.





- [62] Prosperini, L., et al., *Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression*. *Mult Scler*, 2021. 27(9): p. 1391-1402.
- [63] Knox, K.B., A. Saini, and M.C. Levin, *The Dilemma of When to Stop Disease-Modifying Therapy in Multiple Sclerosis: A Narrative Review and Canadian Regional Reimbursement Policies*. *Int J MS Care*, 2020. 22(2): p. 75-84.
- [64] Hua, L.H., et al., *Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60*. *Mult Scler*, 2019. 25(5): p. 699-708.
- [65] Hua, L.H., et al., *Changes in patient-reported outcomes between continuers and discontinuers of disease modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60*. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 30: p. 252-256.
- [66] Schwehr, N.A., et al., *Informing Medication Discontinuation Decisions among Older Adults with Relapsing-Onset Multiple Sclerosis*. *Drugs Ageing*, 2020. 37(3): p. 225-235.
- [67] Scolding, N.J., et al., *Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis*. *Brain*, 2017. 140(11): p. 2776-2796.



ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΠΟΛΥ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (VERY LATE ONSET NMOSD) ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN (SS): ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Καμάλη Ιωάννα¹, Καραθανάσης Δημήτρης¹, Μάρκογλου Νικόλαος¹, Μαυραγάνη Κλειώ², Αναγνωστούλη Μαρία¹, Ευαγγελιοπούλου Μαρία-Ελευθερία¹

¹ Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Εισαγωγή: Η οπτική νευρομυελίτιδα πολύ όψιμης έναρξης [Very Late Onset NMOSD (VLO-NMOSD)] συσχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση και αυξημένη επίπτωση συννοσηροτήτων. Άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως το σύνδρομο Sjogren (SS) συνυπάρχουν συχνά, επηρεάζοντας επίσης την εξέλιξη της νόσου.

Παρουσίαση περιστατικού: Θήλυ 73 ετών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπό αγωγή εμφάνισε μυελική συνδρομή με σοβαρού βαθμού παραπάρεση, αισθητικές διαταραχές κάτω άκρων και ορθοκυστικές διαταραχές. Στον απεικονιστικό έλεγχο με MRI αναδείχθηκε εστία αυξημένη έντασης σήματος στα επίπεδα Θ2-Θ11, ως επί επιμήκους μυελικής βλάβης, η οποία παρουσίαζε έκδηλη περιφερική σκιαγραφική ενίσχυση (LETM). Κατά την εργαστηριακή διερεύνηση βρέθηκαν επίσης anti-AQP4 και anti-SSA(Ro) αντισώματα και τεκμηριώθηκε τελικά τόσο η διάγνωση της οπτικής νευρομυελίτιδας όσο και πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjogren. Η ασθενής έλαβε ενδοφλέβια αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη, υποβλήθηκε σε συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης και στη συνέχεια τέθηκε σε αγωγή με Rituximab με καλή κλινική ανταπόκριση.

Συμπέρασμα: Η VLO-NMOSD έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση και αυξημένη θνητότητα. Η διαγνωστική προσέγγιση αλληλά και η θεραπεία αυτών των ασθενών μπορεί να περιπλοκεί περαιτέρω ως αποτέλεσμα των συχνών συννοσηροτήτων που απαντώνται στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ο έλεγχος για την παρουσία άλλων αυτοάνοσων παθήσεων, όπως το SS σε ασθενείς με NMOSD είναι μεγάλης σημασίας ειδικά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: φάσμα οπτικής νευρομυελίτιδας, όψιμη-έναρξη, σύνδρομο Sjogren

Εισαγωγή

Η τυπική ηλικία εκδήλωσης της οπτικής νευρομυελίτιδας τοποθετείται περίπου στην 4^η δεκαετία [1], υπολογίζεται, ωστόσο, ότι ως και 29% εξ αυτών είχε ηλικία μεγαλύτερη ή ίση με τα 50 έτη κατά το χρόνο έναρξης της νόσου (Late Onset NMOSD) [2]. Η κλινική εικόνα και η πρόγνωση της νόσου επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς που εμφανίζουν τις πρώτες εκδηλώσεις μετά τα 70 έτη (Very Late Onset NMOSD) [3, 4]. Επιπλέον, η συνύπαρξη της νόσου με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα δεν είναι σπάνια και επηρεάζει συχνά την κλινική έκβαση και τις θεραπευτικές επιλογές [5, 6].

Θα παρουσιάσουμε ένα περιστατικό με NMOSD πολύ όψιμης έναρξης (Very Late Onset NMOSD) και σύνδρομο Sjogren (SS) που παρουσίασε ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Παρουσίαση Περιστατικού

Πρόκειται για γυναίκα 73 ετών που προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω επιδεινούμενης αδυναμίας και δυσαισθησιών κάτω άκρων, αρχόμενων από περίπου πέντε ημερών. Επιπλέον, η ασθενής παρουσίαζε επιτακτικότητα ούρησης, έναρξης από τριών ημερών και ένα επεισόδιο ακράτειας ούρων λίγες ώρες νωρίτερα. Από τη λήψη του ιστορικού προέκυψε ότι η ασθενής έπασχε από θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπό αγωγή, ενώ από το οικογενειακό ιστορικό, η αδελφή της είχε διαγνωστεί με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η κλινική εξέταση κατά την εισαγωγή της ασθενούς ανέδειξε *σοβαρού βαθμού παραπάρεση* κεντρομελική και περιφερική αδυναμία στα κάτω άκρα (2/5 δεξιά σε όλες τις μυϊκές ομάδες, 1/5 αριστερά σε όλες τις μυϊκές ομάδες), που καθιστούσε αδύνατη την ορθοστάτηση, τα οστεοτενόντια αντανακλαστικά των κάτω άκρων ήταν ομότιμα νωθρά αλληλά η πελματιαία



Εικόνα 1. Αυξημένη ένταση σήματος του θωρακικού μυελού από το επίπεδο του Θ2 έως και το επίπεδο του Θ10-Θ11 σπονδύλου, ως επί επιμήκους μυελικής βλάβης με έκδηλη περιφερική σκιαγραφική ενίσχυση (LTM)



αντίδραση ήταν εκτατική αμφοτερόπλευρα. Επιπλέον, αναδείχθηκε υπαισθησία κάτω του Θ6 δερμοτομίου, με συνυπάρχουσα μείωση της παλθαίσεως στα κάτω άκρα. Η κλινική εξέταση των υπολοίπων συστημάτων δεν ανέδειξε παθολογικά σημεία, ενώ ο νευροφυσιολογικός έλεγχος που διενεργήθηκε ήταν επίσης φυσιολογικός.

Ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου κατά την εισαγωγή της ασθενούς, ανέδειξε παρουσία σπικτών αλληλοιώσεων αυξημένης έντασης σήματος σε FLAIR και T2 ακολουθίες, αμφοτερόπλευρα στο ημισοειδές κέντρο και τον ακτινωτό στέφανο καθώς και μικρότερες σε έκταση περικοιλιακής εντόπισης. Ορισμένες εκ των βλαβών παρουσίαζαν αυξημένο σήμα στη DWI χωρίς να περιορίζουν αληθώς τη διάχυση, ενώ καμία εκ των βλαβών δεν εμφάνιζε σκιαγραφική ενίσχυση. Από την απεικόνιση του νωτιαίου μυελού, αναδείχθηκε διάχυτα αυξημένη ένταση σήματος του θωρακικού μυελού από το επίπεδο του Θ2 έως και το επίπεδο του Θ10-Θ11 σπονδύλου, ως επί επιμήκους μυελικής βλάβης, η οποία παρουσίαζε έκδηλη περιφερική σκιαγραφική ενίσχυση (LTM) (εικόνα 1).

Από τη γενική ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) ανευρέθηκε ήπια πλειοκυττάρωση (15

κύτταρα/mm³) με λεμφοκυτταρικό τύπο, με φυσιολογικές τιμές πρωτεΐνης και γλυκόζης. Ο ανοσολογικός έλεγχος του ENY ανέδειξε φυσιολογικό IgG Index (0,61, φ.τ. < 0,65) και θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες (OCBs) τύπου 2. Ο ιολογικός έλεγχος και η καλλιέργεια του ENY ήταν αρνητικά για ανίχνευση παθογόνων. Η κυτταρολογική εξέταση του ENY ήταν επίσης αρνητική για κακοήθη κύτταρα.

Ο γενικός ορολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός συμπεριλαμβανομένου αυτού για HIV, σύφιλη, EBV, CMV, HSV, VZV, για ηπατίτιδες, νεοπλασματικούς δείκτες και επίπεδα βιταμινών. Από τον ανοσολογικό έλεγχο του ορού ανιχνεύθηκαν, ωστόσο, με ανοσοφθορισμό anti-AQP4 IgG αντισώματα (ενώ δε βρέθηκαν anti-MOG IgG καθώς και θετικά anti-SSA (Ro) και Ro52 αυτοαντισώματα.

Η κλινική εικόνα μυελίτιδας (με την απεικόνιση επιμήκους μυελικής βλάβης) και η ανίχνευση θετικών anti-AQP4 IgG έθεσε τη διάγνωση της Οπτικής Νευρομυελίτιδας στην ασθενή μας [7]. Βάσει, ωστόσο, του θετικού για παρουσία anti-SSA (Ro) και Ro52 αυτοαντισωμάτων, έγινε ρευματολογική εκτίμηση που ανέδειξε θετική δοκιμασία Schirmer (Schirmer test) αμφοτερόπλευρα τεκμηριώνοντας έτσι, επιπλέον, τη διάγνωση του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjogren [8].

Η ασθενής έλαβε ενδοφλέβια αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη 1g ημερησίως για 7 ημέρες και στη συνέχεια υποβλήθηκε σε 7 συνεδρίες π्लाσμαφαίρεσης. Εξήληθε με οδηγίες για συνέχιση της κορτιζοθεραπείας με λήψη από του στόματος 48 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως, ενώ ταυτόχρονα έγινε έναρξη αγωγής με Rituximab (η ασθενής έχει ως την παρούσα λάβει 4 εβδομαδιαίες δόσεις 600 mg). Η ασθενής εμφάνισε διαταραχές γλυκόζης και τέθηκε σε συστηματική ενδοκρινολογική παρακολούθηση και αντιδιαβητική αγωγή.

Κατά το τέλος της νοσηλείας, παρατηρούνταν βελτίωση της μυϊκή ισχύος των κάτω άκρων (δεξιά 5/5 MRC σε όλες τις μυϊκές ομάδες, αριστερά 2/5 MRC κεντρομελικά, 3+/5 MRC περιφερικά) και η ασθενής είχε ανακτήσει τη δυνατότητα ορθοστάτησης και βάδισης με μονόπλευρη στήριξη. Επιπλέον, το επίπεδο υπαισθησίας εντοπιζόταν πλέον κάτω του Θ10 δερμοτομίου, με βελτίωση επιπλέον των ορθοκυστικών διαταραχών.

Συζήτηση

Πρόκειται για γυναίκα, 73 ετών, με θυρεοειδίτιδα Hashimoto υπό αγωγή, που εμφάνισε μυελική συνδρομή με παραπάρεση, αισθητικές διαταραχές κάτω άκρων και ορθοκυστικές διαταραχές, στο πλαίσιο οπτικής νευρομυελίτιδας με παρουσία anti-AQP4 αυτοαντισωμάτων. Κατά την εργαστηριακή διερεύνηση βρέθηκαν επίσης θετικά anti-SSA(Ro) και antiRo52 και τεκμηριώθηκε τελικά η διάγνωση πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjogren.



Η οπτική νευρομυελίτιδα εκδηλώνεται τυπικότερα κατά την 4^η δεκαετία [1], με τις περιπτώσεις ωστόσο εμφάνισης σε μεγαλύτερη ηλικία να μην είναι τόσο σπάνιες όσο αρχικά πιστευόταν [9]. Αν και εμφάνιση της νόσου μετά τα 70 έτη (Very Late Onset – VLO-NMOSD) θεωρείται πολύ σπανιότερη, υπολογίζεται ότι μπορεί να αφορά μέχρι και 11% όλων ασθενών με NMOSD[4]. Η όψιμη έναρξη της νόσου έχει συσχετιστεί ισχυρά με δυσμενέστερη πρόγνωση σε σχέση με το βαθμό αναπηρίας [2, 10, 11, 12] αλλά και μεγαλύτερη θνητότητα [3, 13]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επιβαρυντική πρόγνωση φαίνεται να αφορά τους ασθενείς με θετικά anti-AQP4 ή διπλά οροαρνητικούς ασθενείς και όχι εκείνους στους οποίους ανευρίσκονται anti-MOG θετικά αυτοαντισώματα [2].

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με NMOSD εμφανίζουν συχνότερα συμπτώματα μυελίτιδας και μυϊκή αδυναμία [9,12,14], και λιγότερο συχνά οπτικής νευρίτιδας σε σχέση με νεότερους ασθενείς [12, 13, 14]. Το πρότυπο αυτό είναι συμβατό με την εικόνα της ασθενούς μας που εμφάνισε σοβαρή παραπάρηση, αισθητικές διαταραχές κάτω άκρων και ορθοκυστικές διαταραχές.

Στις κλινικές ιδιαιτερότητες της NMO όψιμης έναρξης συγκαταλέγεται επίσης αυξημένη επίπτωση συννοσηροτήτων που συχνά δυσχεραίνουν τους θεραπευτικούς χειρισμούς [15]. Επιπλέον, δεδομένης της συσχέτισης της παρουσίας anti-AQP4 αντισωμάτων με νεοπλάσματα [16, 17], είναι εύλογο ότι η όψιμη ηλικία εμφάνισης της νόσου καθιστά αναγκαίο τον ενδελεχή έλεγχο για συνύπαρξη κακοήθειας. Στην ασθενή μας, διενεργήθηκε εκτεταμένος εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος προς αποκλεισμό κακοήθους νεοπλασίας, ενόψει δε και της έναρξης αγωγής.

Η συνύπαρξη της NMO με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα δεν είναι σπάνια [5,6]. Οι Sepulveda και συνεργάτες υποστήριξαν ότι διάγνωση συνυπάρχοντων αυτοάνοσων νοσημάτων είναι συχνότερη σε ασθενείς άνω των 50 ετών με NMOSD [2].

Ο επιπολασμός του συνδρόμου Sjogren στους ασθενείς με NMOSD υπολογίζεται 2-30% [18]. Αξίζει να σημειωθεί, πως δεδομένου ότι τα συμπτώματα SICCA είναι παρόντα σε λιγότερους από 30% των ασθενών κατά την εκδήλωση της νευρολογικής σημειολογίας [5] και είναι συχνά αμβλιχρά, ο επιπολασμός του SS σε NMOSD ασθενείς πιθανώς υποεκτιμάται [9].

Αντισώματα anti-AQP4 φαίνεται να βρίσκονται αποκλειστικά σε εκείνους τους ασθενείς με SS που εμφανίζουν επιπλοκές του φάσματος της NMO [16, 19-21], συμπέρασμα ενδεικτικό ότι NMOSD και SS συνυπάρχουν ως δυο ξεχωριστές οντότητες και δεν αποτελούν η μία επιφαινόμενο της άλλης [22].

Αντίστροφα, αντισώματα anti-SSA(Ro) βρίσκονται σε περίπου 36% των ασθενών με NMOSD [23] και η παρουσία τους, ανεξάρτητα από την τεκμηρίωση SS, επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με NMOSD και σχετίζεται με συχνότερες υποτροπές και μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας [23]. Η ασθενής που

παρουσιάζεται εμφανίζει δυσμενή πρόγνωση τόσο λόγω της όψιμης ηλικίας εμφάνισης της νόσου όσο και λόγω της συνύπαρξης του anti-SSA (Ro) αντισώματος, αλλά εμφάνισε ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ανάμεσα στους κοινούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς των δύο νοσημάτων, έχει προταθεί η ύπαρξη κοινών επιτόπων μεταξύ της AQP4 και της APQ5 (που εκφράζεται στους δακρυϊκούς και σιελογόνους αδένες), οι οποίες παρουσιάζουν >50 % επικάλυψη στην πρωτεϊνική τους αλληλουχία. Είναι πιθανό, anti-AQP4 αυτοαντισώματα αναγνωρίζουν αδιακρίτως τους στόχους αυτούς και προάγουν τη φλεγμονή στα αντίστοιχα όργανα [24-26]. Επιπλέον, θεωρείται πιθανό το anti-SSA (Ro) να συνδέεται με το ενδοθηλιακό SSA αντιγόνο προκαλώντας, μέσω αγγειϊτιδικού μηχανισμού, διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού διευκολύνοντας την παθογόνο δράση των anti-AQP4 στο ΚΝΣ [27, 28].

Άμεση έναρξη θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης αποτελούν την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης, στην οξεία εκδήλωση της NMOSD.

Η έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής πρέπει να μην καθυστερεί, με παράλληλη συνέχιση της από του στόματος δόσης συντήρησης με κορτικοστεροειδή. Ασθενείς με NMOSD και συνυπάρχον σύνδρομο Sjogren ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στη χορήγηση Rituximab [29, 30], ενώ άλλοι συγγραφείς προτείνουν και τη χορήγηση αζαθειοπρίνης ή MMF [25, 31]. Στην περίπτωση των ασθενών με VLO-NMOSD, απαιτείται ιδιαίτερα στενή παρακολούθηση της αγωγής και προσεκτικός καθορισμός της δόσης, καθώς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συσχετιστεί με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε αυτόν τον πληθυσμό [10, 32-34].

Συμπέρασμα

Η διαγνωστική προσέγγιση αλλά και η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών άνω των 70 ετών με NMOSD είναι πρόκληση για τον θεράποντα. Η VLO-NMOSD έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση και αυξημένη θνητότητα. Σε μεγάλο ποσοστό οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συννοσηρότητες που ενίοτε περιπλέκουν τους θεραπευτικούς χειρισμούς και απαιτούν στενή κλινική παρακολούθηση. Στο ίδιο πλαίσιο ο ενδελεχής έλεγχος για εντοπισμό νεοπλασιών είναι απαραίτητος σε αυτή την κατηγορία ασθενών με NMOSD.

Επιπλέον, η πιθανότητα συνύπαρξης άλλων αυτοάνοσων παθήσεων σε ασθενείς με NMOSD είναι σημαντική και πιθανώς μεγαλύτερη σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Φαίνεται ότι η επίπτωση του SS σε ασθενείς άνω των 65 ετών είναι μεγαλύτερη από αυτή σε νεότερους ασθενείς [35]. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν σαφή την ιδιαίτερη σημασία του έλεγχου



για SS περιπτώσεις με NMOSD, ειδικά αυτές με όψιμη έναρξη. Ανεξάρτητα από την τεκμηρίωση SS, η παρουσία anti-SSA(Ro) αντισωμάτων στον ορό NMOSD ασθενών επιβαρύνει την πρόγνωση της νόσου.

Βιβλιογραφία

- [1] Pandit, L., et al., Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*, 2015.
- [2] Sepúlveda, M., et al., Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: The importance of autoantibody serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019.
- [3] Cai, L.J., et al., Clinical characteristics of very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*, 2020.
- [4] Nakahara, K., et al., Very late onset neuromyelitis optica spectrum disorders. *Eur J Neurol*, 2021.
- [5] Shahmohammadi, et al., Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019.
- [6] Bibic VC, Brust TB, Burton JM. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with concurrent autoimmune diseases. *Mult Scler Relat Disord* 2019.
- [7] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* (2015).
- [8] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017.
- [9] Kitley, J., et al., *Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan*. *Brain*, 2012.
- [10] Krumbholz, M., et al., Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75. *J Neurol*, 2015.
- [11] Lavandier, N., et al., First clinical inflammatory demyelinating events of the central nervous system in a population aged over 70 years: A multicentre study. *Mult Scler Relat Disord*, 2019.
- [12] Yu, J., et al., Relatively Early and Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Central China: Clinical Characteristics and Prognostic Features. *Front Neurol*, 2022. 13: p. 859276.
- [13] Zhang, L.J., et al., Distinctive characteristics of early-onset and late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Neurosci*, 2017. 127(4): p. 334-338.
- [14] Seok, J.M., et al., Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*, 2016. 368: p. 209-13.
- [15] Storeng, S.H., Vinjerui, K.H., Sund, E.R., Kroksstad, S., 2020. Associations between complex multimorbidity, activities of daily living and mortality among older Norwegians. A prospective cohort study: the HUNT Study. Norway. *BMC Geriatr* 20.
- [16] Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol*. 2008.
- [17] Sepúlveda M, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler* 2018.
- [18] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler*. 2012.
- [19] Qiao L, Wang Q, Fei Y, Zhang W, Xu Y, Zhang Y, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. The Clinical Characteristics of Primary Sjogren's Syndrome With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in China: A STROBE-Compliant Article. *Medicine (Baltimore)*. 2015.
- [20] Jarius S, Jacobi C, de Seze J, Zephir H, Paul F, Franciotta D, Rommer P, Mader S, Kleiter I, Reindl M, Akman-Demir G, Seifert-Held T, Kristoferitsch W, Melms A, Wandinger KP, Wildemann B. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler*. 2011.
- [21] Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S, Wildemann B, Probst C, Iking-Konert C, Schneider M. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010.
- [22] Evangelopoulos ME, Koutsis G, Andreadou E, Potagas C, Dimirakopoulos A, Sfagos C. Neuromyelitis optica spectrum disease with positive autoimmune indices: a case report and review of the literature. *Case Rep Med*. 2011
- [23] Lin, et al., Clinical significance of anti-SSA/Ro antibody in Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 58 (2022).
- [24] Javed A, Balabanov R, Arnason BG, Kelly TJ, Sweiss NJ, Pytel P, Walsh R, Blair EA, Stemer A, Lazzaro M, Reder AT. Minor salivary gland inflammation in Devic's disease and longitudinally extensive myelitis. *Mult Scler*. 2008.
- [25] Carvalho DC, Tironi TS, Freitas DS, et al. Sjögren



- syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder co-exist in a common autoimmune milieu. *Arq Neuropsiquiatr* 2014.
- [26] Nishiyama S, Ito T, Misu T, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology* 2009.
- [27] Estiasari R, Matsushita T, Masaki K, Akiyama T, Yonekawa T, Isobe N, Kira J. Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-positive and antibody-negative Sjogren's syndrome patients with central nervous system manifestations. *Mult Scler.* 2012 Jun;18(6):807-16. doi: 10.1177/1352458511431727. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22291033.
- [28] Piga, M., Chessa, E., Peltz, M.T., Floris, A., Mathieu, A., Cauli, A., 2017. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmun.*
- [29] Ramos AB, Peters CW, Landry-Wegener B, Cannizzaro LA, Lovera J. A case of neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with undiagnosed Sjogren's syndrome and a single, atypical tumefactive lesion: a clinical conundrum. *J Neurol Sci.* 2017.
- [30] Torgashina AV, Vasilyev VI. The efficacy of rituximab in the therapy of neuromyelitis optica in a patient with Sjogren's syndrome: case-report and literature review. *Ter Arkh.* 2018.
- [31] Jayarangaiah A, Sehgal R, Epperla N. Sjögren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a case report and review of literature. *BMC Neurol* 2014.
- [32] Amorim, T.A., Rocha-Filho, P.A., 2014. Neuromyelitis optica of very late onset: one more case. *Arq Neuropsiquiatr.*
- [3] Souza, C.S., Brooks, J.B.B., Oliveira, C.L.S., Fragoso, Y.D., 2013. Neuromyelitis optica with very late onset. *Arq Neuropsiquiatr.*
- [3] Fragoso, Y.D., Ruocco, H.H., Dias, R.M., Cabeça, H., Gonçalves, R., de Carvalho Sousa, N.A., Spessotto, C.V., Tauil, C.B., Alves-Leon, S.V., Gomes, S., Gonçalves, M.V.M., Machado, S.C.N., Anacleto, A., Correa, E.C., Pimentel, M.L.V., Santos, G., Augusto, C., 2019. Late Onset of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Ther.*
- [3] Vadasz, Z., et al., *Age-related autoimmunity.* *BMC Med*, 2013.



ΟΨΙΜΗΣ ΚΑΙ ΠΟΛΥ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ

Ζούβελλου Βασιλική

Ειδικό Ιατρείο Διαταραχών της Νευρομυϊκής Σύναψης, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν τη διάκριση της μυασθένειας σε πρώιμης και όψιμης έναρξης με βάση την ηλικία 50 έτη. Στην πρώιμης έναρξης μυασθένεια, η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι <50 έτη και στην όψιμης έναρξης μυασθένεια η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι >50 έτη. Η όψιμης έναρξης μυασθένεια διακρίνεται σε δύο επιπλέον υποομάδες: έναρξη 50-64 έτη και έναρξη \geq 65 έτη (πολύ όψιμης έναρξης). Κατά τις τελευταίες 3-4 δεκαετίες έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης της πολύ όψιμης έναρξης μυασθένειας, για τη διάγνωση της οποίας απαιτείται ισχυρός δείκτης κλινικής υποψίας. Η όψιμης έναρξης μυασθένεια συχνά υπο διαγιγνώσκεται καθώς τα συμπτώματα αποδίδονται σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που συνυπάρχουν. Η συννοσηρότητα είναι συχνή και θέτει διαγνωστικές δυσκολίες και συχνά θεραπευτικούς περιορισμούς στη διαχείριση των ασθενών. Η όψιμη μυασθένεια είναι σε υψηλό ποσοστό οροθετική, με θετικό τίτλο αντισωμάτων έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR Abs), συνήθως γενικευμένη νόσος με καθ' υπερβολήν οφθαλμοπρομηκική κατανομή της αδυναμίας. Η θεραπεία είναι φαρμακευτική, ενώ θυμεκτομή ενδείκνυται στην περίπτωση θυμώματος. Ο σταθερός έλεγχος των μυασθενικών συμπτωμάτων απαιτεί ανοσοκατασταλτική αγωγή και οι ασθενείς ανταποκρίνονται ευνοϊκά σε χαμηλότερες δόσεις πρεδνιζολόνης σε σχέση με τους ασθενείς με έναρξη νόσου <50 έτη. Αυξανόμενης της ηλικίας αυξάνεται η συχνότητα και η βαρύτητα των σχετιζόμενων με τα κορτικοστεροειδή ανεπιθύμητων ενεργειών, γι' αυτό συστήνεται η πρώιμη χορήγηση μη στεροειδικής ανοσοκατασταλής ώστε να επιτευχθεί η προσδευτική μείωση ή διακοπή της πρεδνιζολόνης.

Λέξεις κλειδιά: μυασθένεια, όψιμης έναρξης, πολύ όψιμης έναρξης, AChR Abs, κορτικοστεροειδή, συννοσηρότητα

LATE AND VERY LATE-ONSET MYASTHENIA GRAVIS

Zouvelou Vasiliki

Outpatient Clinic of Neuromuscular Junction Disorders, 1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital

Abstract

Late onset (onset >50 years) and especially very late onset (onset \geq 65 years) myasthenia gravis has been globally increased in recent decades. The increased incidence can be ascribed to prolonged survival, improved diagnosis and probably to increased age-related autoimmunity. Late onset myasthenia gravis affects mainly men and is usually acetylcholine receptor (AChR) Abs positive generalized disease with predominant oculobulbar weakness. Due to bulbar involvement, early diagnosis and treatment initiation are mandatory for prevention of myasthenic crisis and better outcome. The late- and very late-onset myasthenia gravis is often underdiagnosed because symptoms are ascribed to other medical conditions. Comorbidity is usual and poses diagnostic and therapeutic difficulties in clinical practice. The treatment of late onset myasthenia gravis is medical, while surgical resection of the thymus is indicated in cases of thymoma, which is rare after the age of 70. Patients respond favorably to immunosuppressive treatment, even if their symptoms are severe at onset. Increasing the age, the response to corticosteroids increases and elderly patients need lower prednisolone doses compared to early onset (<50) patients. Immunosuppressive therapy is chronic and often lifelong, while adverse effects of steroids are particularly frequent and severe at the elderly



patients. Early use of steroid-sparing immunosuppression is recommended for gradual reduction or even discontinuation of steroids.

Key words: myasthenia gravis, late onset, very late onset, AChR Abs, corticosteroids, comorbidity

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μυασθένεια (myasthenia gravis, MG) είναι εξαρτώμενη από T λεμφοκύτταρα και διαμεσοληβούμενη από αυτοαντισώματα (T-cell dependent, antibody-mediated) διαταραχή της μετασυναπτικής περιοχής της νευρομυϊκής σύναψης. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί τρία αυτοαντισώματα με παθογενετική δράση: 1. αντισώματα έναντι των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (AChR Abs), 2. αντισώματα έναντι της muscle specific kinase (MuSK Abs), 3. αντισώματα έναντι της low- density lipoprotein receptor related protein, 4 (LRP4 Abs). Στην περίπτωση που δεν ανιχνεύεται κανένα από τα προαναφερθέντα αντισώματα, η νόσος ορίζεται ως τριπλή οροαρνητική μυασθένεια (tSN MG). Η tSN MG είναι επίσης διαμεσοληβούμενη από αυτοαντίσωμα νόσος, όπου είτε η μέθοδος δεν είναι αρκετά ευαίσθητη για την ανίχνευση των γνωστών αντισωμάτων ή πρόκειται για αντισώματα έναντι άγνωστων αντιγονικών στόχων της νευρομυϊκής σύναψης. Το κύριο κλινικό γνώρισμα της μυασθένειας είναι η κυμαινόμενη μυϊκή αδυναμία, που επάγεται ή επιδεινώνεται με τον κόπο και βελτιώνεται ή υφίεται με την ανάπαυση. Η μυϊκή αδυναμία μπορεί να αφορά τους οφθαλμικούς, τους αυχενικούς, τους κορμικούς μύες, τους προμηνικούς μύες, τους μύες των άνω και κάτω άκρων και τους αναπνευστικούς μύες. Όταν η νόσος αφορά μόνο τους οφθαλμικούς μύες για τουλάχιστον 3 έτη από τη έναρξη τότε η μυασθένεια ορίζεται οφθαλμική. Όταν υπάρχει συμμετοχή και άλλων μυϊκών ομάδων, η μυασθένεια είναι γενικευμένη [1, 2].

Η μυασθένεια είναι σπάνια νόσος (επιπολασμός \approx 150-250/1.000.000 και επίπτωση \approx 8-10/1.000.000) που αφορά όλες τις ηλικίες και τα δύο φύλα. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άνδρες στην πρώιμη ενήλικη ζωή ενώ μετά την ηλικία των 50 ετών υπερέρχουν οι άνδρες. Στην εφηβεία η επίπτωση είναι σχεδόν η ίδια στα δύο φύλα. Η παιδική μυασθένεια είναι ασυνήθης στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, όπου αφορά περίπου 10-15% των περιπτώσεων μυασθένειας, ενώ σε χώρες της Ασίας σε περίπου 50% των περιπτώσεων η ηλικία έναρξης της νόσου $<$ 15 έτη [3].

Η παθολογία του θύμου αδένος συνυπάρχει στο 75% των περιπτώσεων μυασθένειας. Η θυμική υπερπλασία απαντάται περίπου σε 60-65% των περιπτώσεων, συνήθως σε ηλικία έναρξης της νόσου $<$ 50 έτη και θετικό τίτλο AChR Abs, το θύμωμα απαντάται

σχεδόν πάντα σε AChR Abs (+) μυασθένεια, συνήθως στην 5^η - 6^η δεκαετία της ζωής και ο ατροφικός θύμος αδένος απαντάται σε έναρξη της νόσου $>$ 50 έτη [4].

Η μυασθένεια δεν είναι μία νόσος. Υπάρχουν υποομάδες μυασθένειας με βάση την ηλικία έναρξης της νόσου, την παρουσία αυτοαντισωμάτων (AChR Abs, MuSK Abs, LRP4 Abs, tSN MG), την κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας (οφθαλμική, γενικευμένη) και την παθολογία του θύμου αδένος [5, 6, 7]. Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν τη διάκριση της μυασθένειας σε πρώιμς και όψιμς έναρξης με βάση την ηλικία 50 έτη. Στην πρώιμς έναρξης μυασθένεια, η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι $<$ 50 έτη και στην όψιμς έναρξης μυασθένεια η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι $>$ 50 έτη. Η όψιμς έναρξης μυασθένεια διακρίνεται σε δύο επιπλέον υποομάδες: έναρξη 50-64 έτη και έναρξη \geq 65 έτη (πολύ όψιμς έναρξης). Κατά τις τελευταίες 3-4 δεκαετίες έχει παρατηρηθεί καθολική αύξηση της επίπτωσης της πολύ όψιμς έναρξης μυασθένειας [8, 9, 10]. Η αύξηση αυτή αποδίδεται στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ανθρώπων, στη βελτίωση της διάγνωσης της μυασθένειας (πρώιμη αναγνώριση των συμπτωμάτων της νόσου και από τους ασθενείς και τους γιατρούς, βελτίωση διαγνωστικών μεθόδων) και στην αύξηση της αυτοανοσίας που παρατηρείται με την αύξηση της ηλικίας [11]. Η μεγαλύτερη ηλικία έναρξης μυασθένειας που έχει αναφερθεί είναι τα 98 έτη [12]. Σε πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην Ισπανία, που αφορούσε 939 ασθενείς με μυασθένεια και έναρξη συμπτωμάτων στα έτη 2000-2016, οι 288 (30.7%) ήταν ασθενείς με πρώιμη έναρξη μυασθένειας ($<$ 50 έτη), οι 227 (24.2%) ήταν ασθενείς με όψιμη έναρξη μυασθένεια ($>$ 50 και $<$ 65 έτη) και οι 424 (45.2%) ήταν ασθενείς με πολύ όψιμη έναρξη μυασθένεια (\geq 65 έτη) [13].

Η κλινική υποομάδα της μυασθένειας και η αξιολόγηση της βαρύτητας της μυασθενικής αδυναμίας (ήπια, μέτρια, σοβαρή, απειλητική για τη ζωή) καθορίζουν τους βραχυπρόθεσμους και μακροπρόθεσμους θεραπευτικούς χειρισμούς καθώς και την πρόγνωση του ασθενούς [14].

ΟΨΙΜΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥ ΟΨΙΜΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ

Η όψιμη μυασθένεια είναι συνήθως οροθετική και



συγκεκριμένα >80% έχουν θετικό τίτλο AChR Abs και σε πολύ όψιμη ηλικία έναρξης (≥ 65 έτη) $\approx 93\%$ έχουν θετικό τίτλο AChR Abs. Η παρουσία MuSK Abs είναι ασυνήθης μετά τα 65 έτη. Ο τίτλος AChR Abs είναι συνήθως χαμηλός στην όψιμη μυασθένεια σε σχέση με την πρώιμη έναρξης και τη μυασθένεια τη σχετιζόμενη με θύμωμα [15, 16, 17]. Περίπου στο 50% των περιπτώσεων όψιμης, μη πρώιμης, μυασθένειας ανευρίσκονται αντισώματα έναντι ταϊτινής [18].

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

Στην πολύ όψιμη έναρξης μυασθένεια συχνά τα εναρκτήρια συμπτώματα είναι οφθαλμικά και στην περίπτωση αυτή μπορεί να υπάρξει καθυστέρηση στη διάγνωση καθώς τα συμπτώματα αποδίδονται συχνά σε συνυπάρχουσα νοσηρότητα π.χ. η θόλωση της όρασης αποδίδεται σε εκφύλιση της χωράς κηλίδας ή καταρράκτη και η βλεφαρόπτωση σε χωράς. Η πολύ όψιμη έναρξης μυασθένεια είναι συνήθως γενικευμένη νόσος [19]. Ο πιο συχνός φαινότυπος είναι η χωράς κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας [20, 21]. Οι προμνηκικές εκδηλώσεις (δυσαρθρία, δυσκολία στη μάσηση, δυσφαγία, αδυναμία των μυών του προσώπου) μπορεί κάποτε να είναι και οι μόνες εκδηλώσεις της νόσου (προμνηκική μορφή $\approx 5-10\%$) [22]. Στην αμιγώς προμνηκική μορφή της μυασθένειας, μπορεί να υπάρξει διαγνωστική πλάνη με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στελέχους (ιδιαίτερα όταν η έναρξη των συμπτωμάτων είναι οξεία) [23, 24] ή με την προμνηκική μορφή της πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης [25]. Η διαγνωστική σύγχυση ενισχύεται από το γεγονός ότι στην πηλαγία μυατροφική σκλήρυνση μπορεί να παρατηρηθούν διακύμανση των συμπτωμάτων, ανταπόκριση στην πυριδοσιγγμίνη και θετικός τίτλος AChR Abs [26]. Από την άλλη πλευρά, στην anti-MuSK Abs (+) μυασθένεια μπορεί να παρατηρηθούν δεσμιδώσεις ανεξάρτητα από τη λήψη πυριδοσιγγμίνης [27, 28] και στη μυασθένεια κυρίως με θετικό τίτλο MuSK Abs αλλά κάποτε και AChR Abs μπορεί να παρατηρηθεί πρώιμη ατροφία της γλώσσας και των μυών του προσώπου [29, 30, 31]. Περίπου 20% των ασθενών με έναρξη νόσου >60 έτη, εμφανίζουν μεμονωμένη ή καθ' υπερβολήν αδυναμία των εκτεινόντων μυών της κεφαλής με πτώση κεφαλής η οποία μπορεί να είναι σταθερή και μη κυμαινόμενη [32].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της μυασθένειας στην όψιμη ηλικία είναι συχνά διαγνωστική πρόκληση. Το πρώτο βήμα είναι να τεθεί η κλινική υποψία της νόσου και να ζητηθεί έλεγχος του τίτλου AChR Abs, που όπως αναφέρθηκε είναι συνήθως θετικός, επιβεβαιώνοντας την κλινική διάγνωση. Στην περίπτωση αρνητικού τίτλου AChR Abs, ζητείται ο έλεγχος για MuSK Abs και επί αρνητικού αποτελέσματος ζητείται ο έλεγχος για LRP4 Abs. Στην ασυνήθη περίπτωση της οροαρνητικής όψι-

μης μυασθένειας, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος της νευρομυϊκής σύναψης (δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών, ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας) είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Στην όψιμη και πολύ όψιμης έναρξης μυασθένεια παρατηρείται συχνά συννοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, υπερουριχαιμία, υπερλιπιδαιμία, εκφύλιση χωράς κηλίδας, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οστεοπόρωση, κακοήθεια) που επηρεάζει τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου [33]. Η συννοσηρότητα μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστική σύγχυση, καθυστέρηση στην αναγνώριση των συμπτωμάτων και την έγκαιρη διάγνωση της μυασθένειας όπως για παράδειγμα στην περίπτωση των οφθαλμικών εκδηλώσεων που αναφέρθηκε παραπάνω. Η συννοσηρότητα επιβάλλει θεραπευτικούς περιορισμούς λόγω αλληλεπίδρασης φαρμάκων ή ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ο κίνδυνος τοξικότητας από αζαθειοπρίνη σε συγχρόνηση με αλληλοπουρινόλη για τη θεραπεία της υπερουριχαιμίας ή η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενή με οστεοπόρωση ή κακώς ρυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, φάρμακα που ο ασθενής λαμβάνει για συνυπάρχουσα νόσο και που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τη νευρομυϊκή σύναψη (π.χ. β -αναστολείς, αναστολείς διαύλου ασβεστίου), προβληματίζουν συχνά τον κλινικό γιατρό, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, πριν την κλινική σταθεροποίηση της μυασθένειας. Από την άλλη πλευρά, η μυασθένεια θέτει κάποτε προβληματισμό για την έναρξη αγωγής για συνυπάρχουσα παθολογία, όπως για παράδειγμα η αγωγή με στατίνη για υπερλιπιδαιμία ή η θεραπεία με Immune Checkpoint Inhibitors για κακοήθεια. Οι στατίνες αναστέλλουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων, αυξάνουν T-reg, επάγουν Th2 κυτοκίνες (IL-4, IL-5, IL-10) και έχουν επίδραση στα B κύτταρα. Οι ανοσοολογικές αυτές επιδράσεις των στατινών θεωρούνται επωφελείς για τη θεραπεία της αθηροσκληρωτικής νόσου, της προστασίας και της αναγέννησης των κυττάρων μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιοαγγειακό συμβάν [34,35]. Η αγωγή με στατίνη μπορεί να οδηγήσει σε «ανάδυση» υποκλινικής μυασθένειας ή σε επιδείνωση προϋπάρχουσας μυασθένειας [36, 37]. Η μυασθένεια δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση στατινών, αλλά οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα επιδείνωσης της μυασθενικής αδυναμίας και ο γιατρός πρέπει να παρακολουθεί τακτικά τον ασθενή με πρόσφατη έναρξη στατινών. Επί κλινικής επιδείνωσης, συστήνεται η διακοπή της στατινών [38]. Οι Immune Checkpoints (ICPs) είναι ανασταλτικά μόρια στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων, που δρουν ανοσοτροποποιητικά και προστατεύουν τον ξενιστή από τη μη ελεγχόμενη ανοσοολογική απάντηση σε ξένα



αντιγόνα ή αυτοαντιγόνα. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PDL-1) είναι οι καλύτερα χαρακτηρισμένοι ICPs που αποτελούν στόχους της ανοσολογικής θεραπείας του καρκίνου [39]. Συγκεκριμένα, μονοκλωνικά αντισώματα (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs) έναντι αυτών των ICPs διεγείρουν ανοσολογική απάντηση έναντι του καρκίνου και στο πλαίσιο της ανοσολογικής αυτής διέγερσης μπορεί να παρατηρηθούν πολυσυστηματικές ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (irAE), μεταξύ των οποίων νευρολογικές όπως η μυασθένεια [40,41]. Προϋπάρχουσα μυασθένεια δεν αποτελεί αντένδειξη χορήγησης ICIs για τη θεραπεία κακοήθειας, ιδιαίτερα όταν η μυασθένεια είναι υπό έλεγχο. Μεγάλη σημασία στη λήψη αποφάσεων έχει και η ογκολογική πρόγνωση του ασθενούς. Συστήνεται η αποφυγή συνδυασμένης ICIs θεραπείας και η στενή κλινική παρακολούθηση, ειδικά της προμνηκικής και αναπνευστικής λειτουργίας, μετά την έναρξη της θεραπείας. Επί επιδείνωσης της μυασθένειας, συστήνεται επιθετική ανοσολογική θεραπεία. Η απόφαση για απόσυρση του ICI καθορίζεται από τη βαρύτητα της μυασθενικής αδυναμίας, τη συνύπαρξη μυοσίτιδας ή/και μυοκαρδίτιδας (η συννοσηρότητα αυτή αυξάνει τη θνησιμότητα), την ογκολογική κατάσταση και τη συνολική πρόγνωση του ασθενούς [42,43].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο θεραπευτικός στόχος στην όψιμη μυασθένεια είναι ο ίδιος με τις άλλες ηλικιακές ομάδες δηλ. η φαρμακολογική ύφεση (Pharmacological Remission, PR) ή η κλινική κατάσταση με τις ελάχιστες εκδηλώσεις (Minimal Manifestations, MM) σύμφωνα με το Post Intervention Status (PIS) κατά Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) [44], με τις ελάχιστες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια βασική διαφορά από την πρώιμη έναρξης μυασθένεια είναι ότι η θεραπεία στην όψιμη μυασθένεια είναι φαρμακευτική και η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται μόνο στην περίπτωση θυμώματος.

Πρώτης γραμμής θεραπείας είναι η συμπτωματική αγωγή με πυριδοστιγμίνη (αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης). Στους ηλικιωμένους παρατηρείται παράταση της διάρκειας δράσης της πυριδοστιγμίνης και αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων, συνήθως μουσκαρινικών χολινεργικών, ενεργειών (κοιλιακά άλγη, διάρροιες, αυξημένες βρογχικές εκκρίσεις, βρογχόσπασμος, αυξημένη έκκριση σάλιου) [45, 46]. Ως εκ τούτου, η δοσολογία της πυριδοστιγμίνης είναι χαμηλότερη σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς και το άριστο δοσολογικό σχήμα και τα μεσοδιαστήματα εξατομικεύονται. Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση πυριδοστιγμίνης σε συνυπάρχουσα παθολογία, όπως στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια όπου μπορεί να παρατηρηθεί επίταση του βρογχόσπασμου και

κίνδυνος πνευμονίας λόγω αυξημένων βρογχικών εκκρίσεων, σε βραδυαρρυθμία ή σε πρόσφατη απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων [47]. Η θεραπεία με πυριδοστιγμίνη παρέχει συνήθως μερική και παροδική βελτίωση των μυασθενικών συμπτωμάτων και γι' αυτό απαιτείται ανοσοκατασταλτική αγωγή για το σταθερό έλεγχο της νόσου [48].

Πρώτης γραμμής ανοσοκατασταλτική αγωγή είναι η πρεδνιζολόνη, λόγω της υψηλής αποτελεσματικότητας και της σχετικά γρήγορης έναρξης δράσης (κλινικό αποτέλεσμα περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη). Αυξανόμενης της ηλικίας αυξάνεται η ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή [49] αλλά και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (διαβήτης, υπέρταση, λοιμώξεις, καταρράκτης, γλαύκωμα, αύξηση του σωματικού βάρους, οστεοπόρωση) [50]. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην οστεοπόρωση την επαγόμενη από κορτικοστεροειδή, που συμβαίνει μέσα στους πρώτους μήνες θεραπείας με κορτικοστεροειδή, και τον κίνδυνο κατάγματος που αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Συστήνεται οι ασθενείς να εκτιμώνται από ειδικό γιατρό και να λαμβάνουν θεραπεία για την προφύλαξη ή τη θεραπεία οστεοπόρωσης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Όταν η κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας αφορά τους προμνηκικούς μύες, απαιτείται ταχεία έναρξη ανοσολογικής θεραπείας για την αποφυγή μυασθενικής κρίσης. Ο χρόνος που μεσολαβεί από την έναρξη των προμνηκικών συμπτωμάτων μέχρι την έναρξη της θεραπείας έχει σημασία για την πρόγνωση του ασθενούς. Στους ασθενείς με προμνηκικά συμπτώματα συστήνεται η ενδονοσοκομειακή έναρξη πρεδνιζολόνης, η οποία αυξάνεται προοδευτικά για την αποφυγή της επαγόμενης από τα κορτικοστεροειδή επιδείνωσης της νόσου (steroid dip) [51]. Η μεγάλη ηλικία του ασθενούς και η σοβαρής βαρύτητας προμνηκική προσβολή είναι παράγοντες επιβαρυντικοί για την εμφάνιση της στεροειδικής επιδείνωσης [52]. Ο ταχύς έλεγχος των εν δυνάμει απειλητικών για τη ζωή του ασθενούς μυασθενικών συμπτωμάτων, επιτυγχάνεται με ενδοφλέβιο σχήμα γ σφαιρίνης (IVIg 0.4 gr/kg ΣΒ για 5 συνεχείς ημέρες) ή συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης (3-6, ανάλογα με τη βαρύτητα της μυασθενικής αδυναμίας), παρέχοντας παράλληλα τον απαραίτητο χρόνο για να δράσει η πρεδνιζολόνη [53]. Η επιλογή της γ-σφαιρίνης ή της πλάσμαφαίρεσης εξαρτάται από τη συννοσηρότητα και τη διαθεσιμότητα. Εφόσον είναι διαθέσιμη και δεν υπάρχει αντένδειξη (σήψη, καρδιοαγγειακή αστάθεια), προτιμάται η πλάσμαφαίρεση λόγω της ταχύτερης έναρξης δράσης του κλινικού αποτελέσματος [54] και του υψηλού ποσοστού ευνοϊκής ανταπόκρισης της όψιμς μυασθένειας σε αυτήν [55]. Λόγω της ανάγκης για χρόνια χορήγηση πρεδνιζολόνης, συστήνεται η έγκαιρη έναρξη μη στεροειδικής ανοσοκατασταλτικής αγωγής, η οποία αρχικά συγχορηγείται με την πρεδνιζολόνη και προοδευτικά (μετά από μήνες) επιτυγχάνεται η μείωση της πρεδνιζολόνης σε χαμηλή



δόση συντήρησης ή η διακοπή αυτής (steroid-sparing effect) [56, 20].

Η επιλογή της μη στεροειδικής ανοσοκατασταλτικής αγωγής (συνήθως αζαθειοπρίνη ή μυκοφαινολική μοφετίλη) καθορίζεται κύρια από τη συννοσηρότητα αλλά και από το χρόνο που επιθυμούμε να επιτευχθεί η μείωση της δόσολογίας της πρεδνιζολόνης (steroid-sparing effect), λαμβάνοντας υπόψη ότι για την αζαθειοπρίνη απαιτούνται περίπου 6-12 μήνες και για την μυκοφαινολική μοφετίλη περίπου 4-6 μήνες για την έναρξη δράσης [48].

Η πολύ όψιμη έναρξης μυασθένεια ανταποκρίνεται ευνοϊκά στη συμβατική ανοσοκατασταλτική αγωγή και είναι σπάνια ανθεκτική [57, 58]. Ως εκ τούτου, νεώτερες θεραπείες για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής μυασθένειας όπως η ριτουξιμάμπη, δεν εντάσσονται στο συνήθη θεραπευτικό αλγόριθμο της πολύ όψιμης μυασθένειας. Ωστόσο, φαίνεται ότι η χορήγηση ριτουξιμάμπης είναι αποτελεσματική και ασφαλή στους ηλικιωμένους ασθενείς [59, 60] και θα μπορούσε να χορηγηθεί ως 1^{ns} γραμμής θεραπεία στην περίπτωση της MuSK Abs (+) όψιμης έναρξης μυασθένεια, όπως συμβαίνει και στις άλλες ηλικιακές ομάδες.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η «ενεργότητα» της πολύ όψιμης έναρξης μυασθένειας είναι συνήθως ήπια υπό την έννοια του επαρκούς ελέγχου των μυασθενικών συμπτωμάτων με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και της σπάνιας παρουσίας ανθεκτικής μυασθένειας [61]. Ωστόσο, η πλήρης σταθερή ύφεση της νόσου δηλ. η ύφεση χωρίς ανοσοκατασταλτική αγωγή είναι σπάνια. Η θνησιμότητα σχετίζεται κύρια με τη συννοσηρότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χρόνιας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας [13, 20].

ΣΥΝΟΨΗ

Η πολύ όψιμη έναρξης μυασθένεια αποτελεί περίπου 50% των νέων διαγνώσεων μυασθένειας, αφορά κυρίως άνδρες, είναι συνήθως AChR Abs (+) γενικευμένη νόσος με καθ' υπερβολήν οφθαλμοπρομηκικές εκδηλώσεις. Η θεραπεία είναι φαρμακευτική και η χειρουργική εξαίρεση του θύμου αδένου ενδείκνυται μόνο σε περίπτωση θυμώματος. Λόγω της προμηκικής κατανομής της μυασθενικής αδυναμίας απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και έναρξη ανοσολογικής θεραπείας για την αποφυγή μυασθενικής κρίσης. Η μυασθένεια με έναρξη ≥ 65 έτη ανταποκρίνεται ευνοϊκά στη συμβατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία (πρεδνιζολόνη και μη στεροειδική ανοσοκατασταλτική αγωγή), αλλά η θεραπεία αυτή είναι χρόνια και συχνά εφ' όρου ζωής. Η συννοσηρότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χρόνιας ανοσοκατασταλτικής αγωγής αποτελούν μείζονα θέματα στη διαχείριση των ασθενών και επηρεάζουν την μακροπρόθεσμη πρόγνωση και τη θνησιμότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Drachman DB. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol* 2016; 36:419-424 DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586265>.
- [2] Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375:2570-81 doi: 10.1056/NEJMr1602678.
- [3] Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 30 doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
- [4] Marx A, Pfister F, Schalke B et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013; 12:875-84 doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.007.
- [5] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490 doi:10.1016/S1474-4422(09)70063-8.
- [6] Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Curr Opin Immunol* 2017; 49:9-13 doi: 10.1016/j.coi.2017.07.006.
- [7] de Meel R H.P., Tannemaat MR, Verschuuren J J.G.M. Heterogeneity and shifts in distribution of muscle weakness in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2019; 29:664-670 DOI: 10.1016/j.nmd.2019.07.006.
- [8] Aarli JA. Late onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 1999; 56:25-27 DOI: 10.1001/archneur.56.1.25.
- [9] Vincent A, Clover L, Buckley C et al. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *JNNP* 2003; 74:1105-1108 DOI: 10.1136/jnnp.74.8.1105.
- [10] Aragones JM, Roura-Poch P, Hernandez-Ocampo EM et al. Myasthenia gravis: a disease of the very old. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:196-197 DOI: 10.1111/jgs.12629.
- [11] Watad A, Bragazzi NL, Adawi M et al. Autoimmunity in the elderly: insights from basic science and clinics: a mini review. *Gerontology* 2017; 63:515-23 doi: 10.1159/000478012.
- [12] Phillips LH, Juel VC. Myasthenia gravis in the tenth decade. *Muscle Nerve* 1999; 22:1297-8 doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199909)22:9 < 1297: AID-MUS22>3.0.CO;2-C.
- [13] Cortes- Vicente E, Alvarez- Velasco R, Segovia S et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. *Neurology* 2019; 00:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000008903.
- [14] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia Gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14:1023-36 DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.



- [15] Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 65:928-930 doi: 10.1212/01.wnl.0000176067.32186.a3.
- [16] Huang GZ, Lo YL. Correlation between acetylcholine receptor antibody levels and thymic pathology in myasthenia gravis: a review *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 14:209-17 doi: 10.1097/CND.0b013e31828a0090.
- [17] Kapinas K, Kimiskidis VK, Kazis AD et al. Myasthenia gravis: correlation of age with clinical course and anti-AChR antibody levels. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; 12:127-31 PMID: 12783640.
- [18] Szczudlik P, Szydluk B, Lipowska M et al. Anti-titin antibody in early-and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 229-233 doi: 10.1111/ane.12271.
- [19] Sakai W, Matsui N, Ishida M. Late onset myasthenia gravis is predisposed to become generalized in the elderly. *eNeurologicalSci* 2016; 2:17-20 doi: 10.1016/j.ensci.2016.02.004.
- [20] Evoli A, Batocchi AP, Minisci C et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1442-1448 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb02635.x.
- [21] Zivkovic SA, Clemens PR, Lacomis D. Characteristics of late onset myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259:2167-2171 DOI: 10.1007/s00415-012-6478-6.
- [22] Cucurachi L, Cattaneo L, Genignani F et al. Late onset myasthenia gravis presenting with facial weakness and bulbar signs without extraocular muscle involvement. *Neurol Sci* 2009; 30:343-4 DOI: 10.1007/s10072-009-0095-x.
- [23] Kleiner-Fisman G, Kott HS. Myasthenia gravis mimicking stroke in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:1077-8, doi: 10.4065/73.11.1077.
- [24] Tremolizzo L, Giopato F, Piatti ML, Rigamonti A, Ferrarese C, Appollonio I. Myasthenia Gravis mimicking stroke: a case series with sudden onset of dysarthria. *Neurol Sci* 2015; 36: 895-8 DOI 10.1007/s10072-015-2098-0.
- [25] Huijbers MG, Niks EH, Klooster R et al. Myasthenia gravis with muscle specific kinase antibodies mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord* 2016; 26:350-3 doi: 10.1016/j.nmd.2016.04.004.
- [26] Mehanna R, Patton EL, Phan CL, Harati Y. Amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-acetylcholine receptor antibodies. Case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012; 14:82-85 DOI: 10.1097/CND.0b013e31824db163.
- [27] Burch J, Warren-Gash C, Ingham V, Patel M, Bennett D, Chaudhuri CR. Myasthenia gravis- a rare presentation with tongue atrophy and fasciculation. *Age and Ageing* 2006; 35: 87-88 doi:10.1093/ageing/afj001.
- [28] Simon NG, Reddel SW, Kiernan MC et al. MuSK antibodies-A novel cause of peripheral nerve hyperexcitability? *Muscle Nerve* 2013; 48:819-23 DOI: 10.1002/mus.23907.
- [29] Farrugia ME, Robson MD, Clover L et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody associated myasthenia gravis. *Brain* 2006; 129: 1481-1492 doi. org/10. 1093/brain/awl095.
- [30] Zouvelou V, Rentzos, Toulas P et al. MRI evidence of early muscle atrophy in MuSK positive myasthenia gravis. *J Neuroimaging* 2011; 21:303-5 doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00456.x.
- [31] Zouvelou V, Zorbas G, Strataki E et al. Very late onset AChR-myasthenia gravis with tongue atrophy. *Acta Neurol Belg* 2022; 122:1351-1352 doi: 10.1007/s13760-022-01900-9.
- [32] Sih M, Soliven B, Mathenia N et al. Head-drop: A frequent feature of late-onset Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve* 2017; 56:441-444 DOI: 10.1002/mus.25526.
- [33] Vijayan J, Menon D, Barnett C. Clinical profile and impact of comorbidities in patients with very late onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2021; 64:462-466 doi: 10.1002/mus.27369.
- [34] Mira E, Leon B, Barber DF et al. Statins induce regulatory T cell recruitment via a CCL1 dependent pathway. *J Immunol* 2008; 181:3524-3534 doi: 10.4049/jimmunol.181.5.3524.
- [35] Hendrix S, Nitsch R. The role of T helper cells in neuroprotection and regeneration. *J Neuroimmunol* 2007; 184: 100-112 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.019.
- [36] Gale J, Meyer HVD. Statins can induce myasthenia gravis. *J Clin Neuroscience* 2014; 21:195-197 DOI: 10.1016/j.jocn.2013.11.009.
- [37] Oh JS. Statins may aggravate myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 38:1101-1107 doi: 10.1002/mus.21074.
- [38] Gilhus NE. Is it safe to use statins in patients with myasthenia gravis? *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5: 8-9 DOI: 10.1038/ncpneuro0988.
- [39] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33: 1974-82 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
- [40] Huang YT, Chen YP, Lin WC et al. Immune Checkpoint Inhibitor- Induced Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020; doi: 10.3389/fneur.2020.00634.
- [41] Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Saurez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the treatment of patients with can-



- cer and preexisting autoimmune disease. *Ann Intern Med* 2018; 168: 121-130.
- [42] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G et al. International Consensus of Guidance for Management of Myasthenia Gravis:2020 update. *Neurology* 2021; 96:114-122 doi: 10.1212/WNL.00000000000011124.
- [43] Martins F, Obeid M. Personalized treatment of immune-related adverse events-Balance is required. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17:517 doi: 10.1038/s41571-020-0400-4.
- [44] Jaretzki 3rd A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55: 16-23 DOI: 10.1212/wnl.55.1.16.
- [45] Young WL, Matteo RS, Ornstein E. Duration of action of neostigmine and pyridostigmine in the elderly. *Anesth Analg* 1988; 67:775-778 PMID: 3394965.
- [46] Punga AR, Sawada M, Stalberg EV. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37:300-7 doi:10.1002/mus.20935.
- [47] Chuapakdee O, Layangkool T, Theerasuwipakorn N. Pyridostigmine-induced coronary artery spasm in early-onset myasthenia gravis: a case presentation and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2022; 15: e249819 DOI: 10.1136/bcr-2022-249819.
- [48] Alkawajah N, Oger J. Treatment of Myasthenia Gravis in the Aged. *Drugs Ageing* 2015; 32:689-97 DOI 10.1007/s40266-015-0297.
- [49] Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; 15: 291-298 <https://doi.org/10.1002/ana.410150316>.
- [50] Kaiser FE, Doe RP. Steroid use in the elderly. Guidelines for avoiding adverse effects. *Postgrad Med* 1984; 76:65-8 DOI: 10.1080/00325481.1984.11698664.
- [51] Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis - Reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974; 290:81-84 DOI: 10.1056/NEJM197401102900204.
- [52] Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neuroscience* 2006; 13:1006-1010 doi: 10.1016/j.jocn.2005.12.041.
- [53] Barth D, Nabavi Naouri M, Ng E et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76:2017-23 doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505.
- [54] Dhawan PS, Goodman BP, Harper CM et al. IVIG versus PLEX in the treatment of worsening Myasthenia Gravis: what is the evidence? A critically appraised topic. *Neurologist* 2015; 19:145-8 DOI: 10.1097/NRL.0000000000000026.
- [55] Usmani A, Kwan L, Wahib-Khalil D et al. Excellent response to therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis patients irrespective of antibody status. *J Clin Apher* 2019; 34:416-22 doi: 10.1002/jca.21694.
- [56] Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50: 1779-83 DOI: 10.1212/wnl.50.6.177.
- [57] Slesak G, Melms A, Gerneth F et al. Late onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann NY Acad Sci* 1998; 841: 777-80 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11017.x.
- [58] Pasqualin F, Guidoni SV, Ermani M et al. Outcome measures and treatment effectiveness in late onset myasthenia gravis. *Neurol Res Pract* 2020; 2:45 doi: 10.1186/s42466-020-00091-z.
- [59] Sahai SK, Maghzi AH, Lewis RA. Rituximab in late-onset myasthenia gravis is safe and effective. *Muscle Nerve* 2020; 62:377-80 doi: 10.1002/mus.26876.
- [60] Doughty CT, Suh J, David WS et al. Retrospective analysis of safety and outcomes of rituximab for myasthenia gravis in patients ≥65 years old. *Muscle Nerve* 2021; 64:651-56 DOI: 10.1002/mus.27393.
- [61] Aarli JA. Myasthenia Gravis in the Elderly. Is it different? *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132:238-43 DOI: 10.1196/annals.1405.040.



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Αλεξόπουλος Χάρης^{1*}, Σοφία Μαυρομάτ²

¹ Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

* Στοιχεία επικοινωνίας: Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη, Αθήνα, 157 84, halexo@biol.uoa.gr

Περίληψη

Οι επίκτητες ανοσολογικές αποκρίσεις επηρεάζονται έντονα από την γήρανση, όπως φαίνεται από την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από λοιμώδη νοσήματα και τη χαμηλή αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού σε ηλικιωμένα άτομα. Και οι δύο άξονες του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος, δηλαδή οι αποκρίσεις των Τ και Β κυττάρων, είναι απαραίτητες για την αποτελεσματική ανοσοποίηση και την επακόλουθη αντίσταση στις ασθένειες, αλλά η αποτελεσματικότητα και στους δύο άξονες μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Το φαινόμενο αυτό συμβαδίζει με την αύξηση των σοβαρών περιστατικών των ποικίλων ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων στα ηλικιωμένα άτομα, καθιστώντας τα ιδιαίτερα ευάλωτα, ακόμη και αν έχουν εμβολιαστεί - μια παρατήρηση με σημασία στο σήμερα, καθώς εξακολουθούμε να αντιμετωπίζουμε την πανδημία COVID-19 και να επιδιώκουμε τον εμβολιασμό εκατομμυρίων ηλικιωμένων ατόμων. Το επικρατέστερο μοντέλο για το γιατί συμβαίνει παραδοσιακά εστιάζει στα Τ-κύτταρα, τα οποία υφίστανται τόσο μια εξαρτώμενη από την ηλικία μείωση της ποικιλομορφίας του ρεπερτορίου αφετών κυττάρων αλλά και μια προοδευτική συσσώρευση λιγότερο αποτελεσματικών Τ-κυττάρων μνήμης ειδικά για παθογόνα που έχουν αντιμετωπιστεί προηγουμένως, ιδίως για εκείνα που προκαλούν χρόνιες λοιμώξεις, όπως οι ερπητοϊοί. Ο συνδυασμός αυτών των δύο ενδογενών φαινομένων, σχετικών με τα Τ-κύτταρα, είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την εξαρτώμενη από την ηλικία ανοσολογική παρακμή. Οι μεταβολές που σχετίζονται με την ηλικία στο θύμο αδένα και τον μυελό των οστών οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή εκτός από Τ και Β κυττάρων θέτοντας συνολικά σε ανισορροπία την διατήρηση ενός απαραίτητου ποικίλου ρεπερτορίου Τ και Β κυττάρων στην τρίτη ηλικία. Η κατανόηση των σχετιζόμενων με την ηλικία μηχανισμών που μεταβάλλουν την επίκτητη ανοσολογική απάντηση μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη αποτελεσματικότερων εμβολίων για ηλικιωμένα άτομα και στον σχεδιασμό στρατηγικών για την υπέρβαση ή έστω καθυστέρηση της ανοσολογικής γήρανσης.

Λέξεις κλειδιά: ανοσία, γήρανση, Τ-κύτταρα, Β-κύτταρα, κύτταρα μνήμης, τετλομερή

AGEING MECHANISMS OF ADAPTIVE IMMUNE RESPONSES

Alexopoulos Harry^{1*}, Mavromati Sofia²

¹ Department of Biology, National and Kapodistrian University of Athens

² Department of Neurology, Medical School, Democritus University of Thrace

* Correspondence at: Department of Biology, National and Kapodistrian University of Athens, University Campus, Athens, 157 84

Abstract

Adaptive immune responses are severely affected by the ageing process as reflected by an increased morbidity and mortality from infectious diseases and a low efficacy of vaccination in elderly individuals. Both arms of the adaptive immune system, the T and B cell responses, are required for effective immunization and acquired resistance to disease, but both arms decline with increasing age. This phenomenon goes



hand-in-hand with the general increase in severity of various viral and bacterial infections in older individuals, making them especially vulnerable, even if they have been vaccinated — an observation with current relevance as we are still facing the COVID-19 pandemic and pursuing the vaccination of millions of older individuals. The prevailing model of why this occurs has long been centered on T cells, which undergo both an age-dependent decline in the diversity of the naive repertoire and a progressive accumulation of less-effective memory T cells specific to previously encountered pathogens, particularly those that cause chronic infections like herpesviruses. The combination of these two T-cell-intrinsic phenomena is clearly important in age-dependent immune decline. Age-related changes within the thymus and bone marrow lead to an impaired generation of both T and B cells severely compromising the maintenance of a diverse and balanced T and B cell repertoire in old age. The maintenance of a balanced T cell repertoire is further challenged by latent persistent infections, such as Cytomegalovirus. Understanding the mechanisms of age-related alterations of the adaptive immune response may help to facilitate the development of more efficient vaccines for elderly persons and to envisage strategies to overcome immunosenescence.

Key words: immunity, ageing, T-cells, B-cells, memory cells, telomeres

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία 150 χρόνια έχει παρατηρηθεί μια συνεχής αύξηση του προσδόκιμου ζωής με ρυθμό δύο ετών ανά δεκαετία και μια παράλληλη ανάλογη αύξηση του πληθυσμού των ηλικιωμένων. Μέχρι το 2050, ο παγκόσμιος πληθυσμός ηλικίας 60 ετών και άνω αναμένεται να ανέλθει σε 2 δισεκατομμύρια, από 900 εκατομμύρια το 2015 (Γήρανση και υγεία. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (2018)). Ωστόσο, αυτή η αξιοσημείωτη αύξηση της διάρκειας ζωής δεν συμπίπτει με την ανάλογη αύξηση της υγιούς διάρκειας, δηλαδή της περιόδου ζωής χωρίς σοβαρές χρόνιες ασθένειες και αναπηρία. Στην πραγματικότητα, η γήρανση σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό μιας σειράς χρόνιων παθήσεων, που ονομάζονται «χρόνιες ασθένειες της γήρανσης», για τις οποίες η γήρανση αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου. Σε αυτές περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων η αθηροσκλήρωση (παράγοντας κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου), οι νευροεκφυλιστικές νόσοι (Πάρκινσον και Αλτσχάιμερ), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η οστεοαρθρίτιδα, ο εκφυλισμός της ωχράς κηλίδας και το γλαύκωμα, η απώλεια ακοής και πολλές μορφές καρκίνου.

Η γήρανση συνδέεται επίσης με σημαντικές μεταβολές τόσο στο έμφυτο όσο και στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα [1]. Το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα είναι εξοπλισμένο με δύο βασικά όπλα: εξαιρετικά ποικίλους πληθυσμούς λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν αντιγόνα (αφελή λεμφοκύτταρα) και πολύ μακρόβια λεμφοκύτταρα με εμπειρία στα αντιγόνα (λεμφοκύτταρα μνήμης). Τα πρώτα εξασφαλίζουν μια ειδική απάντηση σε κάθε πιθανή πρόκληση

από το σύμπαν των ξένων αντιγόνων και τα δεύτερα εγγυώνται μια πιο γρήγορη και ισχυρή απάντηση σε επόμενες συναντήσεις με το ίδιο αντιγόνο. Παρά τη συνεχή μείωση της παραγωγής αφελών λεμφοκυττάρων και την ελλιπή διατήρηση των λεμφοκυττάρων μνήμης μετά την εφηβεία, το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα προσαρμόζεται σε αυτές τις αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία και προστατεύει τον οργανισμό με επιτυχία από τα περισσότερα παθογόνα για σχεδόν όλη την ενήλικη ζωή. Μόνο στην ύστερη φάση της ζωής (>75 ετών) η προοδευτική μείωση της ανοσολογικής λειτουργίας δημιουργεί ευπάθεια.

Αυτή η ευπάθεια εκφράζεται καταρχήν ως μια χρόνια κατάσταση ενεργοποίησης του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, δηλαδή μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής η οποία συμβάλλει στην παθογένεια των χρόνιων ασθενειών της γήρανσης. Περαιτέρω, μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μείωση των επίκτητων ανοσολογικών αποκρίσεων με συνοδό ατροφία του θύμου αδένου, μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων αφελών κυττάρων του περιφερικού αίματος αλληλά και σχετική αύξηση της συχνότητας των κυττάρων μνήμης. Κατά συνέπεια, λοιμώδεις νόσοι όπως οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, οι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών, η φυματίωση και ο έρπης ζωστήρας, έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό και είναι σοβαρότερες στα ηλικιωμένα άτομα [2]. Επιπλέον, η ανάπτυξη και η εξέλιξη ορισμένων μορφών καρκίνου έχουν επίσης συσχετιστεί με την ελλιπής λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος στην τρίτη ηλικία [3]. Μια άλλη συνέπεια της γήρανσης του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η χαμηλή αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού σε ηλικιωμένα άτομα [4]. Η σημασία αυτών των παρα-



τηρήσεων αναδείχθηκε πρόσφατα από το γεγονός ότι τα ηλικιωμένα άτομα υποφέρουν δυσανάλογα από χειρότερη έκβαση μετά από COVID-19 όχι μόνο λόγω της αδυναμίας τους να οργανώσουν μια αποτελεσματική επίκτητη ανοσολογική απάντηση, αλλά και λόγω της υπερβολικής έμφυτης απάντησής τους («καταιγίδα κυτταροκινών»).

Συμπερασματικά, το αυξημένο φορτίο νόσου που σχετίζεται με τη γήρανση συμβάλλει σε σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ηλικιωμένων ατόμων. Επιβάλλει επίσης σημαντικό οικονομικό βάρος στα γηράσκοντα άτομα και τις οικογένειές τους και αναμένεται να θέσει έντονες προκλήσεις σε όλες τις χώρες στο εγγύς μέλλον για να διασφαλίσουν ότι τόσο τα συστήματα υγείας όσο και οι κοινωνικοί μηχανισμοί θα είναι σε θέση να αντέξουν το αυξανόμενο κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως στόχο να παρουσιάσει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τις αλληλαγές που σχετίζονται με την ηλικία στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών μπορεί να συμβάλει στη διευκόλυνση της ανάπτυξης αποτελεσματικότερων εμβολίων για ηλικιωμένα άτομα και στον σχεδιασμό στρατηγικών για την πρόληψη ή ακόμη και την αναστροφή της ανοσοποιητικής γήρανσης, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής στην τρίτη ηλικία.

2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Η διαδικασία της ανοσολογικής γήρανσης περιλαμβάνει ένα συνδυασμό μεταβολών στα ακόλουθα: (i) των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, (ii) του μικροπεριβάλλοντος στα λεμφοειδή όργανα, όπου δραστηριοποιούνται τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και (iii) των κυκλοφορούντων παραγόντων π.χ. κυτταροκίνες που αλληλεπιδρούν τόσο με τα ανοσοκύτταρα όσο και με το μικροπεριβάλλον τους για να εξασφαλίσουν την κατάλληλη έναρξη, διατήρηση και παύση των ανοσοαπαντήσεων καθώς και την ομοιοστάση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανασκόπηση μας θα εστιάσει στα κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος, τα T και B λεμφοκύτταρα.

2.1. Μείωση παραγωγής T-κυττάρων

Σε κυτταρικό επίπεδο, τα πιο εμφανή χαρακτηριστικά της επίκτητης ανοσολογικής γήρανσης, είναι η σημαντική μείωση του αριθμού των αφελιών T λεμφοκυττάρων ως αποτέλεσμα της μείωσης της θυμικής διαδικασίας ωρίμανσης, η παραγωγή λιγότερων πρώιμων προγονικών B κυττάρων από τον μυελό των οστών αλλά και η συσσώρευση ολιγοκλώνικα εκπυγμένων αλλά σε μεγάλο βαθμό λειτουργικά ελλειμματικών λεμφοκυττάρων μνήμης. Ως συνέπεια αυτών των αλληλαγών, η ποικιλομορφία του ρεπερτορίου αναγνώρισης αντιγόνων μειώνεται αισθητά με την

ηλικία. Τα αίτια της σχετιζόμενης με την ηλικία μείωσης της παραγωγής αφελιών κυττάρων είναι πιθανόν να είναι πολυπαραγοντικά και να περιλαμβάνουν αλληλαγές στους αυξητικούς παράγοντες ή/και τις ορμόνες, τα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα και το μικροπεριβάλλον τους. Η αντίστοιχη συσσώρευση των κυττάρων μνήμης με την ηλικία μπορεί να αντανakλά μια προσαρμοστική απάντηση στη μείωση της παραγωγής των αφελιών λεμφοκυττάρων μέσω της ομοιοστατικής επέκτασης, καθώς και τη σωρευτική επίδραση παρελθουσών και επίμονων ιογενών λοιμώξεων.

Τα κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος προέρχονται από πολυδύναμα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (HSC), τα οποία διατηρούνται σε εξειδικευμένους θώκους στο μυελό των οστών. Καταρχήν, ελλείψει στην επιδιορθωτική ικανότητα βλαβών του DNA καθώς και η μειωμένη ικανότητα παραγωγής δεσμευμένων λεμφοειδών προγόνων περιορίζουν τη λειτουργία των HSC με την ηλικία [5]. Έχει επίσης προταθεί ότι οι σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές της δομής και παραγόντων συντήρησης του θώκου των βλαστικών κυττάρων μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση της λειτουργικότητας των HSC στην τρίτη ηλικία [6]. Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα της ανοσοποιητικής γήρανσης είναι η σχετιζόμενη με την ηλικία υποστροφή του θύμου αδένου, που επηρεάζει σοβαρά τη δεξαμενή των CD4+ και CD8+ T κυττάρων στην τρίτη ηλικία. Ξεκινώντας ήδη από την ηλικία του ενός έτους ο θυμικός ιστός υφίσταται συνεχή μείωση, ενώ ο λιπώδης ιστός αυξάνεται κατά τη διάρκεια της γήρανσης με αποτέλεσμα να έχουμε μόνο περίπου 10% υπολειπόμενο λειτουργικό θυμικό ιστό στην ηλικία των 50 ετών [7]. Κατά συνέπεια, η θυμική υποστροφή οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή αφελιών T κυττάρων και εντέλει σε δραματική έλλειψη (έως και -80%) αφελιών T κυττάρων στο περιφερικό αίμα και τους λεμφαδένες ηλικιωμένων ατόμων [8].

Στοιχεία πρόωρης γήρανσης του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν επίσης καταδειχθεί για άτομα που θυμεκτομήθηκαν κατά την πρώιμη παιδική ηλικία λόγω χειρουργικής επέμβασης ανοικτής καρδιάς για τη διόρθωση συγγενών καρδιακών ανωμαλιών [9]. Περίπου δύο δεκαετίες μετά τη θυμεκτομή, οι ασθενείς είχαν μειωμένο αριθμό αφελιών CD4+ και CD8+ T-κυττάρων σε σύγκριση με ηλικιακά αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες. Επιπρόσθετα, έρευνα έδειξε ότι οι θυμεκτομημένοι ασθενείς είχαν χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων IgG για τον ιό της εγκεφαλίτιδας από κρότωνες (TBEV) μετά τον εμβολιασμό με TBEV σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [10], αποδεικνύοντας τη σημασία του θύμου στη διατήρηση της ακεραιότητας της επίκτητης ανοσίας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Επιπλέον, θυμεκτομημένοι ασθενείς με λανθάνουσα λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είχαν χαμηλότερο αριθμό αφελιών T-κυττάρων σε σύγκριση με CMV-οροαρνητικούς ασθενείς [11].



2.2. Ομοιοστατικοί μηχανισμοί διατήρησης πληθυσμών

Τα περιφερικά αφελή Τ-κύτταρα διατηρούνται μέσω της σηματοδότησης του Τ κυτταρικού υποδοχέα (TCR) από συμπλέγματα αυτό-πεπτιδίων/MHC και επίδραση της IL-7, με μέσο χρόνο διπλασιασμού περίπου 200 ημέρες [12]. Αντικαθίστανται συνεχώς από νέα, αφελή Τ-κύτταρα από το θύμο, εξασφαλίζοντας έτσι μια ποικιλομορφή και ισορροπημένη περιφερική δεξαμενή αφελών Τ-κυττάρων. Μετά την πρώτη επαφή με αντιγόνο, τα αφελή Τ-κύτταρα, είτε CD4+ είτε CD8+ ενεργοποιούνται, επεκτείνονται κλωνικά και επιτελούν είτε τις βοηθητικές (CD4+) είτε τις κυτταροτοξικές (CD8+) τους δράσεις. Μετά την εξόντωση του παθογόνου, το 90-95% των ενεργοποιημένων δραστικών Τ-κυττάρων οδηγούνται σε απόπτωση, ενώ τα υπόλοιπα επιζώντα κύτταρα διαφοροποιούνται σε Τ-κύτταρα μνήμης, τα οποία διατηρούνται με ομοιοστατική σηματοδότηση μέσω των IL-7 και IL-15.

Στην τρίτη ηλικία, και παρά την μειωμένη θυμική παραγωγή υπάρχει μηχανισμός αντιρρόπησης αυτού του φαινομένου και παρατηρείται ενισχυμένος ομοιοστατικός πολλαπλασιασμός καθώς και αυξημένη μεταθυμική διάρκεια ζωής των αφελών Τ-κυττάρων [13]. Ο ομοιοστατικός πολλαπλασιασμός αυξάνεται εκθετικά όταν ο αριθμός των αφελών Τ-κυττάρων πέσει κάτω από το 4% του συνόλου των κυκλοφορούντων Τ-κυττάρων. Ένας μηχανισμός για την ομοιοστατική διατήρηση του αριθμού των περιφερικών αφελών Τ-κυττάρων είναι η μειωμένη απόπτωση, που οδηγεί σε αυξημένη διάρκεια ζωής των αφελών Τ-κυττάρων στην τρίτη ηλικία. [14]. Παρ' όλα αυτά, η ποικιλομορφία τους μειώνεται κατά τη γήρανση και τα αφελή Τ-κύτταρα αποκτούν ελλείψεις στη σηματοδότηση διαμέσου του Τ κυτταρικού υποδοχέα (TCR). Επιπρόσθετα, τα Τ-κύτταρα μνήμης που παράγονται από "γερασμένα" αφελή Τ-κύτταρα παρουσιάζουν μειωμένη απόκριση ανάκλησης. Η επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων μνήμης λόγω χρόνιων λοιμώξεων ή μακροχρόνιου ομοιοστατικού πολλαπλασιασμού οδηγεί στη συσσώρευση υψηλά διαφοροποιημένων Τ-κυττάρων που έχουν σύντομα τελομερή και παράγουν μεγάλες ποσότητες INF-γ και TNF-α, συμβάλλοντας περαιτέρω στις καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής [15].

Η μείωση του μήκους των τελομερών στα λεμφοκύτταρα *in vivo* καταδείχθηκε για πρώτη φορά κατά τη διαφοροποίηση των CD4+ αφελών κυττάρων σε κύτταρα μνήμης (16). Τα αφελή CD4+ Τ κύτταρα έχουν μακρύτερα τελομερή από τα CD4+ Τ κύτταρα μνήμης και η διαφορά στο μήκος των τελομερών μεταξύ τους αντανάκλα τον αριθμό των κυτταρικών διαιρέσεων που έχουν υποστεί τα κύτταρα μνήμης *in vivo*. Στη συνέχεια, διαπιστώθηκε ότι η σμίκρυνση των τελομερών συμβαίνει και κατά τη μετάβαση από τα αφελή στα CD8+ Τ κύτταρα μνήμης (17). Προοδευτική ελάττωση

του μήκους των τελομερών βρέθηκε σε μακροχρόνια καλλιιεργημένα Τ κύτταρα, και σημαντικά μειωμένα τελομερή βρέθηκαν σε μακροχρόνια καλλιιεργημένα Τ κύτταρα που είχαν φθάσει σε αναπαραγωγική γήρανση (18). Τα αφελή CD4+ Τ κύτταρα που διαθέτουν μακρύτερα αρχικά τελομερή υφίστανται μεγαλύτερο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων από ό,τι τα κύτταρα μνήμης πριν φθάσουν σε γήρανση *in vitro*. Σε συμφωνία με τα *in vitro* ευρήματα, η ανάλυση του μήκους των τελομερών δείχνει μείωση του μήκους των τελομερών και στα CD4+ και CD8+ Τ κύτταρα με την ηλικία (19), υποδηλώνοντας ότι η ελεγχόμενη από το μήκος των τελομερών αναπαραγωγική διάρκεια ζωής μπορεί να παίζει ρόλο στην ηλικιακή μείωση των λειτουργιών των Τ κυττάρων.

Σε σύγκριση με τα αφελή CD4+ Τ-κύτταρα, ο αριθμός των ανθρώπινων αφελών CD8+ Τ-κυττάρων στο περιφερικό αίμα και τους λεμφαδένες μειώνεται ταχύτερα κατά τη γήρανση [20]. Τα ανθρώπινα αφελή CD8+ Τ κύτταρα ταυτοποιούνται από την έκφραση των επιφανειακών μορίων CD45RA και CD28. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο πληθυσμός των CD45RA+CD28+ CD8+ Τ κυττάρων είναι ετερογενής στα ηλικιωμένα άτομα και παρουσιάζει διάφορες φαινοτυπικές και λειτουργικές μεταβολές [21]. Όταν τα αφελή CD8+ Τ κύτταρα από ηλικιωμένα άτομα, τα οποία χαρακτηρίζονται από φαινότυπο CD45RA+CD28+CD62L+, συγκρίθηκαν με κύτταρα νεαρών ατόμων, εμφάνισαν εξαιρετικά περιορισμένο ρεπερτόριο TCR και μικρότερα τελομερή, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένο ομοιοστατικό πολλαπλασιασμό. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η γήρανση μειώνει τη συχνότητα και τη λειτουργία των ανθρώπινων αφελών CD8+ Τ κυττάρων και επιπρόσθετα ότι λανθάνουσα λοίμωξη με CMV επιταχύνει περαιτέρω την απώλεια αφελών CD8+ Τ κυττάρων. Έχει επίσης κλινική σημασία το εύρημα ότι η μείωση της ποικιλομορφίας των Τ-κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανοσολογική απάντηση στον ιό της γρίπης, όπως καταδείχθηκε σε ηλικιωμένα καθώς και σε νεαρά θυμεκτομημένα ποντίκια [22].

Συμπερασματικά, η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της θυμικής παραγωγής επάγει ομοιοστατικό πολλαπλασιασμό έτσι ώστε να παρατείνει τη μεταθυμική διάρκεια ζωής των αφελών Τ-κυττάρων για να αντισταθμίσει την έλλειψη παραγωγής νέων Τ-κυττάρων. Σε κάθε περίπτωση, ο πληθυσμός των αφελών Τ-κυττάρων περιορίζεται δραματικά σε ποικιλομορφία και λειτουργικότητα στην τρίτη ηλικία, γεγονός που μειώνει την ικανότητα των ηλικιωμένων να ανταποκρίνονται σε νέα παθογόνα.

2.3. Γήρανση και κύτταρα μνήμης

Σε αντίθεση με τα αφελή κύτταρα, τα CD4+ Τ κύτταρα μνήμης είναι μακρόβια, διατηρούνται από ομοιοστατικές κυτταροκίνες και είναι σχετικά ικανά ανεξάρ-



τητα με την ηλικία. Απομονωμένα και σε καλλιέργεια CD4+ T κύτταρα μνήμης από υγιείς ηλικιωμένους ανθρώπους και ηλικιωμένα ποντίκια είναι φυσιολογικά στον πολλαπλασιασμό που προκαλείται από αντιγόνο *in vitro* [23]. Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η διάκριση ότι τα CD4+ T-κύτταρα μνήμης που δημιουργήθηκαν σε νεαρή ηλικία ανταποκρίνονται με επάρκεια στα αντιγόνα με την πάροδο του χρόνου, ενώ τα CD4+ T-κύτταρα μνήμης που προέρχονται από προγόνους μεγάλης ηλικίας ανταποκρίνονται ανεπαρκώς [24]. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι ελαττώματα που σχετίζονται με την ηλικία στα CD4+ T κύτταρα μνήμης μπορεί να προέρχονται από τα ελαττώματα των γηρασμένων αφελών CD4+ T κυττάρων που όπως αναφέραμε έχουν μειωμένη ποικιλομορφία και πολλαπλασιαστική ικανότητα. Η σχετιζόμενη με την ηλικία εξάντληση της δεξαμενής των CD4+ T-κυττάρων μνήμης, μπορεί να εξηγηθεί και από τον μηχανισμό επανειλημμένης διέγερσης των αφελών T-κυττάρων ή των T-κυττάρων μνήμης με τη μεσολάβση του TCR, που προκαλείται για παράδειγμα από χρόνιες λοιμώξεις ή αυτοάνοσα νοσήματα. Αυτό οδηγεί στην απώλεια έκφρασης των συν-διεγερτικών μορίων επιφανείας (CD28 και CD27) και κάποιων υποδοχέων κυτταροκινών (IL-6Ra και IL-7Ra) και προκαλεί διάβρωση των τελομερών [25].

Στον άνθρωπο, τρεις κύριες κατηγορίες CD8+ κυττάρων μνήμης μπορούν να διακριθούν με βάση τα φαινοτυπικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά τους: T-κύτταρα κεντρικής μνήμης (TCM), T-κύτταρα μνήμης τελεστή (TEM) και T-κύτταρα τελεστή υψηλής διαφοροποίησης (TEFF) [26]. Τα TCM μπορούν να εγκατασταθούν στους περιφερικούς λεμφαδένες, διαθέτουν ποικίλο ρεπερτόριο TCR και υψηλό δυναμικό πολλαπλασιασμού. Αντίθετα, οι TEM πληθυσμοί μπορούν να μεταναστεύσουν και σε μη λεμφικούς ιστούς και να ασκήσουν άμεση αποτελεσματική λειτουργία. Τα TEM είναι εξαιρετικά διαφοροποιημένα κύτταρα που εμφανίζουν εξαιρετικά περιορισμένο ρεπερτόριο TCR, έχουν σύντομα τελομερή και μειωμένη TCR-διαμεσολαβούμενη απόκριση, αλλά εκφράζουν υψηλά επίπεδα κυτταροτοξικών μορίων [27]. Κατά τη διάρκεια της υγιούς γήρανσης, τα TEM και TEFF συσσωρεύονται [28] αλλά τι συμβαίνει με τα TCM;

Η επαναλαμβανόμενη διέγερση με τη μεσολάβση TCR, όπως και στην περίπτωση των CD4+, εξηγεί την απώλεια ποικιλομορφίας λόγω κλωνικών επεκτάσεων εντός της δεξαμενής των T-κυττάρων μνήμης [29]. Ένας από τους πιο ισχυρούς εκλυτικούς παράγοντες πρόωρης γήρανσης της δεξαμενής των συγκεκριμένων κυττάρων είναι η χρόνια λοίμωξη με HIV, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μαζική συσσωρευση TEM και TEFF ήδη από πολύ νωρίς στη ζωή [30]. Δεύτερον, ο μακροχρόνιος ομοιοστατικός πολλαπλασιασμός των TCM, ο οποίος επάγεται μέσω της σηματοδότησης της IL-15, μπορεί να μειωρυθμίσει την έκφραση του CD28, μειώνοντας τη διαμεσολαβούμενη από το CD28 φωσφορυλίωση της κινάσης Akt και οδηγώντας

σε μειωμένη δραστηριότητα τελομεράσης και άρα μειωμένα τελομερή στα TCM [31]. Ωστόσο, ο διαμεσολαβούμενος από την IL-15 πολλαπλασιασμός των TCM δεν εξηγεί την απώλεια της ποικιλομορφής δεξαμενής CD8+ κυττάρων μνήμης, ούτε τη συσσωρευση κλωνικών επεκτάσεων εντός του πληθυσμού των TEFF [32].

2.4. Γήρανση και ρυθμιστικά κύτταρα

Η σχετιζόμενη με την ηλικία υποστροφή του θύμου θα μπορούσε να υποδηλώνει μείωση των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs) κυττάρων και πράγματι, έχει περιγραφεί μια σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση των ανθρώπινων CD45RA+ CD4+ FOXP3+ T κυττάρων [33]. Ωστόσο, ο συνολικός αριθμός των CD4+ Treg κυττάρων δεν μεταβάλλεται κατά τη γήρανση λόγω της σχετιζόμενης με την ηλικία αύξησης των CD45RA-CD4+ FOXP3+ T κυττάρων. Η μελέτη αυτή συμφωνεί με την πλειονότητα των δημοσιεύσεων που δείχνουν ότι η συχνότητα των συνολικών CD4+ Treg κυττάρων δεν μεταβάλλεται σε υγιή ηλικιωμένα άτομα [34]. Ωστόσο, ο αριθμός και η λειτουργία των CD4+ Treg κυττάρων μπορεί να μεταβάλλονται σε ηλικιωμένα άτομα που πάσχουν από φλεγμονώδη ή αυτοάνοσα νοσήματα [35]. Μπορεί επίσης να υπάρχουν διαφορές στην τοπική κατανομή των ανθρώπινων CD4+ ρυθμιστικών κυττάρων. Για παράδειγμα, η αυξημένη συχνότητα των CD4+ Treg κυττάρων στο δέρμα μπορεί να συμβάλει στην εξήγηση της μείωσης των δερματικών ανοσοαπαντήσεων κατά τη γήρανση [36].

2.5. Γήρανση και B-λεμφοκύτταρα

Τα B κύτταρα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην εγκαθίδρυση και τη διατήρηση των προστατευτικών ανοσολογικών αποκρίσεων. Η κύρια λειτουργία τους είναι η παραγωγή αντισωμάτων- ωστόσο, είναι επίσης αποτελεσματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και έχουν ρυθμιστικές λειτουργίες. Η γήρανση επηρεάζει τις αναπτυσσόμενες πρόδρομες μορφές των B κυττάρων, τη σύνθεση του ρεπερτορίου των περιφερικών B κυττάρων και τη δημιουργία και διατήρηση των πλασματοκυττάρων [37]. Κατά συνέπεια, στους ηλικιωμένους μπορεί να παρατηρηθεί μείωση της παραγωγής ειδικών αντισωμάτων και ταυτόχρονη αύξηση των αυτοαντιδραστικών και διασταυρούμενων αντισωμάτων [38]. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η συντριπτική πλειονότητα των μελετών για τη γήρανση των B-κυττάρων έχει πραγματοποιηθεί σε γηρασμένα ποντίκια, ενώ τα δεδομένα για τα ανθρώπινα B κύτταρα είναι λιγοστά. Τα πρόδρομα κύτταρα B παράγονται συνεχώς από τα HSC στο μυελό των οστών. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί αλλαγές στον αριθμό και στις λειτουργικές ιδιότητες των αναπτυσσόμενων υποομάδων B κυττάρων με την ηλικία. Τα HSCs γεννούν πολυδύναμα προγονικά κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια κατευθύνονται στη γραμμή των B κυττάρων εκφράζοντας μεταγραφικούς



παράγοντες ειδικούς για τη γραμμή, όπως οι PU.1, Ikaros, ID-1, E2A, EBF και PAX-5 [39]. Ο αριθμός των πρώιμων προγονικών κυττάρων B μειώνεται στην τρίτη ηλικία [40] και η έκφραση των μεταγραφικών ρυθμιστών που απαιτούνται για τη δημιουργία των προ-B κυττάρων επίσης μειώνεται [41].

Ο συνολικός αριθμός των κυττάρων B είναι σχετικά σταθερός με την ηλικία. Επομένως, οι μεταβολές στη δυναμική και την διατήρηση των ώριμων B-κυττάρων είναι απαραίτητες για να αντισταθμίσουν τη μειωμένη παραγωγή των νέο-παραγόμενων B-κυττάρων. Πράγματι, τα περιφερικά B λεμφοκύτταρα σε ηλικιωμένα ποντίκια παρουσιάζουν μειωμένο ρυθμό απόπτωσης και επομένως έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής [42]. Με την πάροδο της ηλικίας η περιφερική δεξαμενή B κυττάρων κυριαρχείται από B κύτταρα μνήμης με εμπειρία σε αντιγόνα που εκφράζουν τον δείκτη CD27. Επιπλέον, παρατηρείται μετατόπιση από τα B2 κύτταρα, τα οποία διεγείρονται από πρωτεϊνικά αντιγόνα και απαιτούν τη βοήθεια των T κυττάρων, στα B1 λεμφοκύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται από υδατανθρακικά αντιγόνα και αυτοαντιγόνα [43].

Όπως τα T κύτταρα, έτσι και τα B κύτταρα παρουσιάζουν μείωση των τελομερών τους με την ηλικία, αλλά με σχετικά βραδύτερο ρυθμό από ό,τι στα T κύτταρα. Μελέτες B κυττάρων κατά τη διάρκεια της απόκρισης του βλαστικού κέντρου (germinal center - GC) ανέδειξαν ενδιαφέρουσες διαφορές σχετικά με την διατήρηση του μήκους των τελομερών στα T και B κύτταρα. Κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των αφελιών B κυττάρων σε GC B κύτταρα, λαμβάνει χώρα ένας εκθετικός αριθμός κυτταρικών διαιρέσεων έτσι ώστε και μετά τη διαδικασία επιτυχούς επιλογής κυττάρων για περαιτέρω διαφοροποίηση (περιφερική ανοχή) να προκύψουν τα πλάσματοκύτταρα και τα B κύτταρα μνήμης. Η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι επαναλαμβανόμενη και να περιλαμβάνει πολλαπλούς κύκλους μεταλλάξεων, επιλογής και κλωνικής επέκτασης. Σε αντίθεση με το πιθανά αναμενόμενο, τα τελομερή στα GC B κύτταρα δεν είναι μικρότερα αλλά αντίθετα είναι σημαντικά μεγαλύτερα από εκείνα είτε των αφελιών είτε των B κυττάρων μνήμης από το ίδιο άτομο [44]. Επιπλέον, τα B αφελή ή κύτταρα εκφράζουν μικρή ή καθόλου δραστηριότητα τελομεράσης, ενώ τα GC B κύτταρα εκφράζουν υψηλή ενεργότητα τελομεράσης. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, εντέλει δεν παρατηρείται μείωση του μήκους των τελομερών κατά τη μετάβαση από τα αφελή στα B κύτταρα μνήμης [45]. Η αποτελεσματική επιμήκυνση των τελομερών (υψηλή ενεργότητα τελομεράσης) κατά τη διάρκεια της GC απόκρισης κατά συνέπεια ελαχιστοποιεί την απώλεια τελομερών κατά τη διαφοροποίηση από τα αφελή προς τα B κύτταρα μνήμης και εξηγεί τον αργό ρυθμό συντόμευσης των τελομερών στα B κύτταρα του περιφερικού αίματος με την ηλικία. Θα μπορούσε συμπερασματικά να ειπωθεί ότι τα B κύτταρα είναι ανθεκτικότερα στην γήρανση.

Το ρεπερτόριο των υποδοχέων των B κυττάρων (BCR), όπως και των TCR μεταβάλλεται σε γηρασμένα ποντίκια [46] ενώ στον άνθρωπο έχει αποδειχθεί ότι η μειωμένη ποικιλομορφία των B κυττάρων συσχετίζεται με χειρότερη κατάσταση της υγείας [47]. Η μείωση του ρεπερτορίου αυτού προφανώς επηρεάζει την έκταση και την ποιότητα των χυμικών/αντισωματικών αποκρίσεων στα παθογόνα. Σε ανθρώπινα B κύτταρα που είναι ειδικά/μνήμης για τους πολυσακχαρίτες του πνευμονιόκοκκου έχουν παρατηρηθεί διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στη χρήση της μεταβλητής γονιδιακής περιοχής της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης [48]. Πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι όχι μόνο οι όποιες εγγενείς βλάβες των B κυττάρων και το τροποποιημένο BCR ρεπερτόριο των B κυττάρων, αλλά και η μειωμένη βοήθεια από τα επίσης γηρασμένα CD4+ T κυττάρων συμβάλλει στις σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές των χυμικών ανοσολογικών αποκρίσεων. Για παράδειγμα, σε γηρασμένα ποντίκια, έχει δειχθεί σημαντική μείωση των αντιδράσεων του βλαστικού κέντρου [49], όπου εκεί η βοήθεια των T-κυττάρων είναι ζωτικής σημασίας και για τον σχηματισμό των βλαστικών κέντρων, και για την ωρίμανση των αντισωμάτων και την αλληλαγή ιστύπου.

3. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ικανότητα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος να αντιμετωπίζει τις αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία είναι περιορισμένη. Η συνεχής μείωση της ποικιλομορφίας του αντιγονικού ρεπερτορίου και η συσσώρευση λειτουργικά εξασθενημένων λεμφοκυττάρων μνήμης με την ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε κενά στην άμυνα του οργανισμού και τα παθογόνα μπορούν να εκμεταλλευτούν αυτά τα κενά. Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον εντοπισμό των μεταβολών που σχετίζονται με την ηλικία σε επιλεγμένα υποσύνολλα λεμφοκυττάρων, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον ενδελεχή εντοπισμό των μεταβολών που σχετίζονται με την ηλικία τόσο στα T όσο και στα B κύτταρα σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης, πρωτεϊνών και κυτταρικών οργανιδίων. Μελέτες με σύγχρονες τεχνολογίες -omics [50], προσπαθούν π.χ. να εκτιμήσουν το ακριβές μέγεθος του ανθρώπινου ρεπερτορίου TCR, τόσο στο σύνολο του όσο και σε υποσύνολλα T-κυττάρων καθώς και τις μεταβολές του με την ηλικία. Στην συγκεκριμένη μελέτη, η ενδελεχής ανάλυση $1,9 \times 10^8$ T-κυττάρων έδωσε ως χαμηλότερη εκτίμηση του πλούτου του ρεπερτορίου TCR σε έναν ενήλικα τον αριθμό $3,8 \times 10^8$. Μεταβολές του ρεπερτορίου TCR με την ηλικία παρατηρήθηκαν και στα 4 υποσύνολλα T-κυττάρων. Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στα αφελή CD8+ T κύτταρα, ενώ η μεγαλύτερη κλωνική επέκταση παρατηρήθηκε στα CD8+ T κύτταρα μνήμης και η μεγαλύτερη αυξημένη διατήρηση αλληλοχικών TCR παρατηρήθηκε στα CD8+ T κύτταρα μνήμης.

Επιπλέον, είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί τηλεσίδι-



κα ο ρόλος των τελομερών στη γήρανση των λεμφοκυττάρων μέσω της ανάπτυξης ευαίσθητων και αξιόπιστων μεθόδων για τη μέτρηση του μήκους των τελομερών στα χρωμοσώματα μεταξύ φάσεων και για την ανίχνευση ετοιμοθάνατων κυττάρων *in vivo*. Αξίζει επίσης να διερευνηθεί ο ρόλος της τελομεράσης και των πρωτεϊνών δέσμευσης των τελομερών για την καλύτερη διατήρηση του μήκους των τελομερών στα λεμφοκύτταρα με τη γήρανση. Τέλος, σημαντική κρίνεται η κατανόηση των παραγόντων που ρυθμίζουν τη θυμική υποστροφή και την ομοιόσταση των λεμφοκυττάρων, ιδίως των αφελιών, κατά την γήρανση. Είναι επίσης σημαντικό να κατανοηθούν πληρέστερα οι αλληλαγές που σχετίζονται με την ηλικία στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα.

Οι γνώσεις μας για τη γήρανση του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος είναι ακόμα περιορισμένες. Η επικείμενη καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τις μεταβολές της επίκτητης ανοσίας που σχετίζονται με την ηλικία θα οδηγήσει σε πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την τόνωση της παραγωγής των αφελιών κυττάρων, τη διατήρηση μιας υγιούς δεξαμενής λεμφοκυττάρων μνήμης και την ανάπτυξη εμβολίων με βελτιωμένη αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Grubeck-Loebenstien B, Wick G. The ageing of the immune system. *Adv Immunol* 2002; 80: 243-84.
- [2] Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 659-66.
- [3] Hakim FT, Flomerfelt FA, Boyiadzis M, Gress RE. Ageing, immunity and cancer. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 151-6.
- [4] Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1078-84.
- [5] Rossi DJ, Bryder D, Seita J, Nussenzweig A, Hoeijmakers J, Weissman IL. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. *Nature* 2007; 447: 725-9.
- [6] Wagner W, Horn P, Bork S, Ho AD. Ageing of hematopoietic stem cells is regulated by the stem cell niche. *Exp Gerontol* 2008; 43: 974-80
- [7] Steinmann GG, Klaus B, Muller-Hermelink HK. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scand J Immunol* 1985; 22: 563-75.
- [8] Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, et al. Short-age of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in ageing. *Blood* 2000; 95: 2860-8.
- [9] Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, et al. Evidence of premature immune ageing in patients thymectomized during early childhood. *J Clin Invest* 2009; 119(10): 3070-8.
- [10] Prelog M, Wilk C, Keller M, et al. Diminished response to tick- borne encephalitis vaccination in thymectomized children. *Vaccine* 2008; 26: 595-600.
- [11] Weinberger B, Lazuardi L, Weiskirchner I, et al. Healthy ageing and latent infection with CMV lead to distinct changes in CD8+ and CD4+ T-cell subsets in the elderly. *Hum Immunol* 2007; 68: 86-90.
- [12] Macallan DC, Wallace D, Zhang Y, et al. Rapid turnover of effector-memory CD4(+) T cells in healthy humans. *J Exp Med* 2004; 200: 255-60.
- [13] Kilpatrick RD, Rickabaugh T, Hultin LE, et al. Homeostasis of the naive CD4+ T cell compartment during ageing. *J Immunol* 2008; 180: 1499-507.
- [14] Cicin-Sain L, Messaoudi I, Park B, et al. Dramatic increase in naive T cell turnover is linked to loss of naive T cells from old primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19960-5.
- [15] Goronzy JJ, Lee WW, Weyand CM. Ageing and T-cell diversity. *Exp Gerontol* 2007; 42: 400-6.
- [16] Weng NP, Levine BL, June CH, Hodes RJ. Human naive and memory T lymphocytes differ in telomeric length and replicative potential. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Nov 21;92(24):11091-4.
- [17] Rufer N, Brümmendorf TH, Kolvraa S, Bischoff C, Christensen K, Wadsworth L, Schulzer M, Lansdorp PM. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood. *J Exp Med*. 1999 Jul 19;190(2):157-67.
- [18] Effros RB, Pawelec G. Replicative senescence of T cells: does the Hayflick Limit lead to immune exhaustion? *Immunol Today*. 1997 Sep;18(9):450-4.
- [19] Pawelec G, Akbar A, Caruso C, Effros R, Grubeck-Loebenstien B, Wikby A. Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol*. 2004 Aug;25(8):406-10. doi: 10.1016/j.it.2004.05.006. PMID: 15275638.
- [20] Weinberger B, Lazuardi L, Weiskirchner I, et al. Healthy ageing and latent infection with CMV lead to distinct changes in CD8+ and CD4+ T-cell subsets in the elderly. *Hum Immunol* 2007; 68: 86-90
- [21] Pfister G, Weiskopf D, Lazuardi L, et al. Naive T cells in the elderly: are they still there? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 152-7
- [22] Yager EJ, Ahmed M, Lanzer K, et al. Age-associated decline in T cell repertoire diversity leads to holes in the repertoire and impaired immunity



- to influenza virus. *J Exp Med* 2008; 205: 711-23.
- [23] Kovaïou RD, Grubeck-Loebenstain B. Age-associated changes within CD4+ T cells. *Immunol Lett.* 2006 Sep 15;107(1):8-14.
- [24] Haynes L, Bharath LP. Editorial: Insights in Ageing and the immune system: 2021. *Front Ageing.* 2022 Aug 25;3:999299.
- [25] Fletcher JM, Vukmanovic-Stejic M, Dunne PJ, et al. Cytomegalovirus-Specific CD4+ T Cells in Healthy Carriers Are Continuously Driven to Replicative Exhaustion. *J Immunol* 2005; 175: 8218-25.
- [26] Appay V, Dunbar PR, Callan M, et al. Memory CD8+ T cells vary in differentiation phenotype in different persistent virus infections. *Nat Med* 2002; 8: 379-85.
- [27] Romero P, Zippelius A, Kurth I, et al. Four functionally distinct populations of human effector-memory CD8+ T lymphocytes. *J Immunol* 2007; 178: 4112-9.
- [28] Hong MS, Dan JM, Choi JY, Kang I. Age-associated changes in the frequency of naive, memory and effector CD8+ T cells. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 615-8.
- [29] Khan N, Shariff N, Cobbold M, et al. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire towards greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol* 2002; 169: 1984-92.
- [30] Effros RB, Allsopp R, Chiu CP, et al. Shortened telomeres in the expanded CD28-CD8+ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis. *AIDS* 1996; 10: F17-22.
- [31] Plunkett FJ, Franzese O, Finney HM, et al. The loss of telomerase activity in highly differentiated CD8+CD28-CD27- T cells is associated with decreased Akt (Ser473) phosphorylation. *J Immunol* 2007; 178: 7710-19.
- [32] Chiu WK, Fann M, Weng NP. Generation and growth of CD28nullCD8+ memory T cells mediated by IL-15 and its induced cytokines. *J Immunol* 2006; 177: 7802-10.
- [33] Hwang KA, Kim HR, Kang I. Ageing and human CD4(+) regulatory T cells. *Mech Ageing Dev* 2009; 130: 509-17.
- [34] Dejaco C, Duftner C, Schirmer M. Are regulatory T-cells linked with ageing? *Exp Gerontol* 2006; 41: 339-45.
- [35] Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 248-54.
- [36] Agius E, Lacy KE, Vukmanovic-Stejic M, et al. Decreased TNF- alpha synthesis by macrophages restricts cutaneous immunosurveillance by memory CD4+ T cells during ageing. *J Exp Med* 2009; 206: 1929-40.
- [37] Cancro MP, Hao Y, Scholz JL, et al. B cells and ageing: molecules and mechanisms. *Trends Immunol* 2009; 30: 313-8.
- [38] Huang YP, Gauthey L, Michel M, et al. The relationship between influenza vaccine-induced specific antibody responses and vaccine-induced nonspecific autoantibody responses in healthy older women. *J Gerontol* 1992; 47: M50-55.
- [39] Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 55-79.
- [40] Miller JP, Allman D. The decline in B lymphopoiesis in aged mice reflects loss of very early B-lineage precursors. *J Immunol* 2003; 171: 2326-30.
- [41] Riley RL, Blomberg BB, Frasca D. B cells, E2A, and ageing. *Immunol Rev* 2005; 205: 30-47.
- [42] Kline GH, Hayden TA, Klinman NR. B cell maintenance in aged mice reflects both increased B cell longevity and decreased B cell generation. *J Immunol* 1999; 162: 3342-9.
- [43] Weksler ME. Changes in the B-cell repertoire with age. *Vaccine* 2000; 18: 1624-8.
- [44] Weng NP, Hathcock KS, Hodes RJ. Regulation of telomere length and telomerase in T and B cells: a mechanism for maintaining replicative potential. *Immunity.* 1998 Aug;9(2):151-7.
- [45] Weng NP, Pawelec G. Research on immunity and ageing comes of age. *Immun Ageing.* 2019 Apr 29;16:8.
- [46] Weksler ME, Szabo P. The effect of age on the B-cell repertoire. *J Clin Immunol* 2000; 20: 240-9.
- [47] Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E, Nilsson BO, Wikby A, Kipling D, Dunn-Walters DK. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Ageing Cell.* 2009 Feb;8(1):18-25.
- [48] Kolibab K, Smithson SL, Rabquer B, Khuder S, Westerink MA. Immune response to pneumococcal polysaccharides 4 and 14 in elderly and young adults: analysis of the variable heavy chain repertoire. *Infect Immun* 2005; 73: 7465-76.
- [49] Zheng B, Han S, Takahashi Y, Kelsoe G. Immunosenscence and germinal center reaction. *Immunol Rev* 1997; 160: 63-77.
- [50] Sun X, Nguyen T, Achour A, Ko A, Cifello J, Ling C, Sharma J, Hiroi T, Zhang Y, Chia CW, Wood W 3rd, Wu WW, Zukley L, Phue JN, Becker KG, Shen RF, Ferrucci L, Weng NP. Longitudinal analysis reveals age-related changes in the T cell receptor repertoire of human T cell subsets. *J Clin Invest.* 2022.



MICROGLIAL ALTERATIONS DURING DEVELOPMENT AND AGEING

Angelos Papadimitriou¹, Korina Karagianni¹, Spyros Pettas¹, Nikoletta Christoudia¹, Eirini Kanata², Konstantinos Xanthopoulos², Theodoros Sklaviadis², Dimitra Dafou¹

¹ Department of Genetics, Development and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki

² Neurodegenerative Diseases Research Group, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Brain-macrophages have been described as microglia. Microglia are essential for the development of the central nervous system (CNS), and when they transform from embryonic to adult phenotypes, they dramatically alter their brain distribution, shape, and gene expression. It has been proven that signals and functions associated with each stage of microglia growth are distinct; as a result, the transition between those phases might be a cause of system fragility. Although the morphology of microglia as the brain is ageing is less well understood, many studies on elderly human brains found dystrophic microglia with cytoplasmic abnormalities. In this review, we assemble all the latest information that refers to the changes that microglia undergo through development and ageing.

Key words: microglia, embryonic, neonatal, ageing, development

Background

One century ago, CNS microglia population was initially identified as a separate cell population [1]. The main two functional aspects of microglia are immune-defense related responses and CNS maintenance. As immune cells, they detect the first signs of tissue damage or pathogenic invasion in the site that is actively protected by the Brain-Blood Barrier (BBB) [2]. Besides that, microglial cells play a critical role in the regulation of neurogenesis, gliogenesis, and neuronal migration as well as promoting neural connectivity by regulating myelination, axon outgrowth, and remodeling synaptic connections [3]. Furthermore, microglia are associated with the clearance of abnormal protein aggregates, such as the alpha-synuclein protein in Parkinson's disease [4].

Not only, during development, do microglia express several trophic factors, including *Igf1*, *Igf2*, *Tgfb1*, *Vegfb*, *Cntf*, *Pdgfb*, and *Pdgfa* [5], which may overlap with tissue macrophages and immune cells [3], but they also express a distinct core transcriptomic signature that includes genes such as *Tmem119* (which is expressed on the cell membrane [6]), *P2ry12*, *Hexb*, *Sall1*, and *Fcrls* [3].

For many years, the origin of microglia was not fully determined, but nowadays most evidence supports a "yolk-sac" macrophage-based source, from

where the brain is colonized during prenatal development [7, 8]. Generally, in human brain, development begins within a few weeks of conception. On the other hand, in rodents, this process starts as early as embryonic day 9 to 10 [9].

Many studies classify microglial development into 4 stages: embryonic (E), postnatal (P), adult and aged microglia, during which the cells express different sets of genes that reflect their stage-related activities in the brain [7, 10].

There are many changes that occur in different stages of microglia which affect their morphology, their gene expression and their distribution. Most of the existing research focuses on aged microglia due to their association with neurodegenerative diseases (NDs). The main question regarding the effects of ageing on microglia is whether microglia react to ageing-related changes in their environment or may be directly affected by the ageing process [11].

Microglial Development

At the early development of yolk-sac microglia precursors, there are important factors that determine the microglial phenotype, such as the transcription factor Pu.1 and the interferon regulatory factor Irf8, which both function as heterodimers [12, 13].

During primitive hematopoiesis, primary macro-



phages are being developed from yolk-sac progenitors from E8.5 to E9 stage [13]. Yolk-sac derived macrophage precursors leave their yolk-sac site at E9 [14], enter the brain at E9.5, when the BBB has not been formed yet. Soon after, the parenchyma is colonized as a result of migration and proliferation of the cells [15]. Ultimately at E10.5 the brain would be the first organ to be colonized [14]

Despite the fact that embryonic microglia are expected to colonize the brain and retina before the establishment of the vascular system, there are several theories supporting that microglia enter the brain parenchyma through blood vessels during later stages of brain development, [7], which justify the unexplained huge expand of microglia population after birth [2].

In mice, the migration of microglia cells into the CNS is believed to occur in two different periods. The first wave occurs between E8.5 and E14.5, during which microglial progenitors start to colonize the brain and microglia numbers increase gradually [7, 10]. Between E14 and E16, it has been observed the second massive increase in microglia population. After that, the number of microglia is slowly increasing until E17.5, when they have been distributed throughout the whole brain [7].

Embryonic Microglia

As it was previously mentioned, microglia cells populate the developing CNS at early embryonic stages [3]. Importantly, in steady state conditions, embryonic microglia will be maintained until adulthood, through local proliferation during late gestation and post-natal development as well as in the injured adult brain in reaction to inflammation [2].

Many reports show that embryonic-derived microglia can limit the outgrowth of dopaminergic axons into the forebrain and affect interneuron positioning in the laminar organization of the cortex [13]. In addition, there are evidence that supports different functions in the brain and spinal cord. Although embryonic microglia in the brain, have a primary role on regulating neurogenesis, gliogenesis and angiogenesis, new studies indicate that they may also contribute to the formation of the first functional neuronal networks in the spinal cord [7].

It should be noted that studies from RNA-seq and chromatin immunoprecipitation data found more similarities of chromatin landscape of early microglia (E10.5 to E14) with pre-microglia (E14 to P9) than with yolk-sac stage suggesting that chromatin changes precede changes in RNA [10]. Along with RNA sequencing analyses, studies on age-associated microglial subtypes from Single-Cell RNA Sequencing (scRNAseq) have shown early microglial classes specifically express *Dab2* and a cluster of cell cycle

regulatory and chromatin remodeling genes, but not at later embryonic stages [16].

Neonatal Microglia

During neonatal periods, microglia participate in synapse formation/elimination and maturation of synaptic function [5], influencing dendritic spine formation, synaptic pruning, and behavioral development [17].

Neonatal microglia distinguish themselves from adult microglia, as they have, under healthy conditions, a slightly more activated phenotype and slightly different proliferative response to macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Moreover, in neonatal microglia, there is higher expression of *MHC class II*, *CD40*, and *CD86* and less dependence on astroglia for self-renewal [18]. CD11b immunofluorescence indicated that neonatal microglia's density is higher than the adult one [19], while in the early postnatal brain, a transcriptionally distinct subset of microglia marked by expression of *CD11c* exists [3].

It is worth mentioning that microglia also modulate postnatal neurogenesis in the hippocampus and in the cortical subventricular zone (SVZ) [17], which is the main site for neurogenesis in many vertebrates including primates and rodents [13].

In the postnatal brain, there were several reports of many different functions of microglia such as supporting the survival of layer V neurons in the subcortical white matter by producing insulin-like growth factor, regulation of the appropriate cell population by removing excess neurons through phagocytosis [15].

Under physiological conditions, adult microglia show lower expression levels of *TNF- α* and *IL-1 β* compared to neonatal microglia. In terms of classically activated polarization (M1), LPS stimulation increased the expression levels of *IL-1 β* and *TNF- α* at higher in neonatal microglia than in adult. These results suggest that neonatal microglia are much more capable of producing inflammatory responses than adult microglia, which may be a developmental requirement [19].

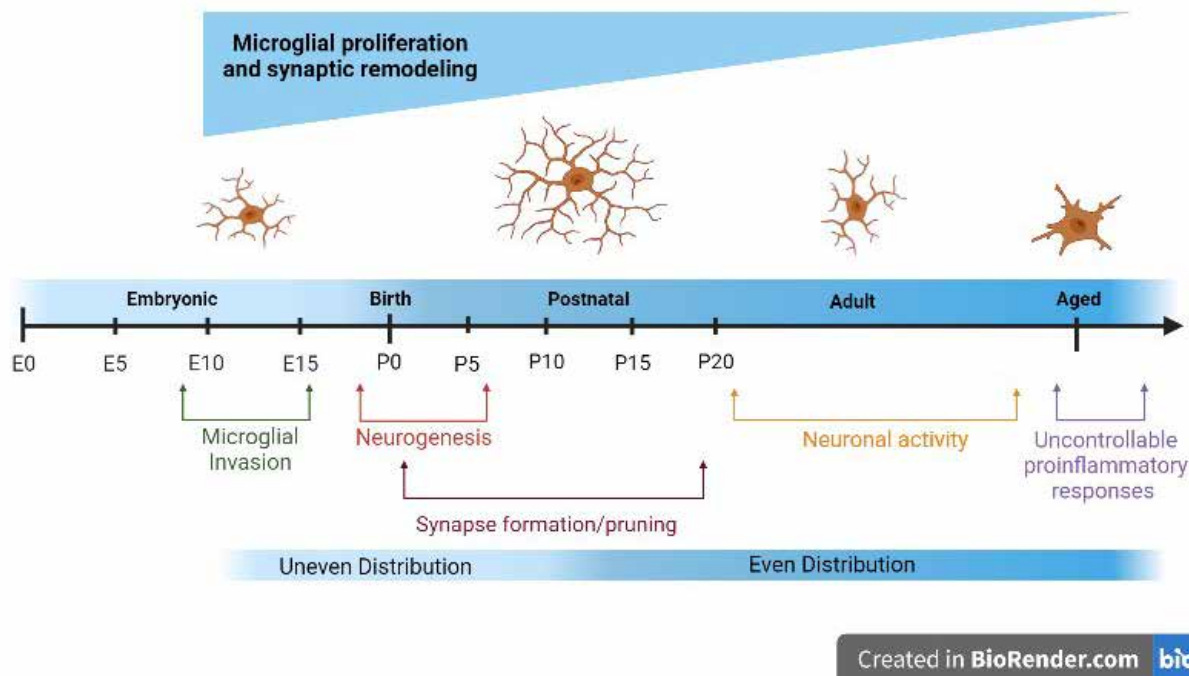
Adult Microglia

Resident immune cells of the brain comprise approximately 15-20% of the total number of cells in the brain. There are slight differences in morphology across brain regions, which is yet to be analyzed [20], but in adult mice, microglial population varies dramatically across distinct nuclei of the basal ganglia [5].

In the adult brain, microglia's activity focuses mostly on the maintenance of homeostasis by remov-



Figure 1. Scheme illustrating the morphological and functional features of murine microglia during development. The triangle shows that microglia have an active phenotype with strong proliferation during embryonic and early postnatal development. Postnatal microglia have larger size and have more projections than the adult since postnatal microglia play a critical role in brain formation. Aged microglia are considered as 'primed' and secrete uncontrollably pro-inflammatory cytokines. Microglial invasion is considered to have occurred twice before and after the formation of BBB. Figure created with BioRender.com



ing dying neurons or cellular debris and monitoring neuronal circuits for successful synaptic connections in healthy conditions [15].

Adult microglia's cell size increases but remains smaller than that of neonatal microglia. Likewise, adult microglia have only a few short projections compared to the many elongated processes in the neonatal microglia [19].

Aged Microglia

Particularly after the age of 50, the ageing brain displays clearly discernible loss of weight and volume [11]. Aged microglia display signs of dystrophy, including short, tortuous, swollen processes and reduced ramification [11, 21].

Many microglial cells in the ageing brain undergo numerous molecular and cellular alterations as well as morphological signs of senescence, like fragmented cytoplasmic processes, which impair their ability to defend the brain [22]. Beyond the larger cell bodies of aged microglia [6], some studies have included the presence of cytosolic inclusions, which have been described in monkeys and rats as diverse, foamy, or dense, generally filling the microglial perikarya and often pushing the nucleus to the side [11].

Aged microglia in mice exhibit elevated neuroinflammatory profiles, neurodegenerative dysfunction,

and decrease of the positive effects that anti-inflammatory cytokines have on neurons in the microglia [6].

Importantly, aged microglia develop a "primed" phenotype, which is defined by an excessive and uncontrolled inflammatory response to an immune stimulus [24], increased cell-surface expression of antigen recognition molecules [3], such as MHC class II antigens and proinflammatory cytokines like *IL-1* [25], which has been also reported in rats and primates [11].

Regarding the distribution of microglia in the mouse brain, cells were found less evenly distributed in the aged cortex in contrast with the young adult. Instead of being circular in shape, dendritic arbors are smaller, less symmetrical, and more elongated [20].

Discussion

The size of the neural precursor pool appears to be controlled by microglia, which also have an impact on neurogenesis during embryogenesis [13].

Microglia are irregularly distributed throughout the CNS during the embryonic and neonatal periods, congregating close to the ventricles, the pial surface, and along axonal tracts. In contrast, these cells are more evenly distributed throughout the mature CNS [5].

Age-related changes in microglia do not, however, always manifest as a loss of these abilities. Dysfunc-



tional and even overreactive responses have been described as hallmarks of microglial ageing [26]. Ageing causes inflammatory changes in microglia biology. Aged brain microglia are referred to as primed because they express more MHC-II and proinflammatory cytokines, like *IL-1*, which have been observed in aged brains of humans, non-human primates, and rodents [25].

Studies on age-associated microglial subgroups have shown that young-aged clusters exhibit more variability than old-aged microglia which is consistent with the observation that developing microglia are still capable to differentiate themselves and show more flexibility and adaptability, while microglial cells, at an advanced age, appear to exhibit a pathogenesis-related dysfunctional phenotype, possibly as a result of the loss of this flexibility [16].

Our knowledge of the resident immune cells in the brain has significantly improved over the past ten years, and we now have a better understanding of how these cells contribute to the growth and upkeep of their host tissues [4]. Nevertheless, the dynamics of these changes in tissue distribution, morphology, and phenotype, particularly the transition from neonatal to adult phenotypes, have not yet been fully mapped out [5].

References

- [1] Prinz, M., Jung, S., & Priller, J. (2019). Microglia biology: one century of evolving concepts. *Cell*, 179(2), 292-311.
- [2] Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D., & Huber, T. (2013). Origin and differentiation of microglia. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 45.
- [3] Anderson, S. R., & Vetter, M. L. (2019). Developmental roles of microglia: A window into mechanisms of disease. *Developmental Dynamics*, 248(1), 98-117.
- [4] Lee, C. Z. W., & Ginhoux, F. (2022). Biology of resident tissue macrophages. *Development*, 149(8), dev200270.
- [5] Hope, K. T., Hawes, I. A., Moca, E. N., Bonci, A., & De Biase, L. M. (2020). Maturation of the microglial population varies across mesolimbic nuclei. *European Journal of Neuroscience*, 52(7), 3689-3709.
- [6] CNgwa, C., Qi, S., Al Mamun, A., Xu, Y., Sharmeen, R., & Liu, F. (2021). Age and sex differences in primary microglia culture: A comparative study. *Journal of neuroscience methods*, 364, 109359.
- [7] Reemst, K., Noctor, S. C., Lucassen, P. J., & Hol, E. M. (2016). The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 566.
- [8] Gomez Perdiguero, E., Klapproth, K., Schulz, C., Busch, K., Azzoni, E., Crozet, L., ... & Rodewald, H. R. (2015). Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature*, 518(7540), 547-551.
- [9] Soch, A., Sominsky, L., Younesi, S., De Luca, S. N., Gunasekara, M., Bozinovski, S., & Spencer, S. J. (2020). The role of microglia in the second and third postnatal weeks of life in rat hippocampal development and memory. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 675-687.
- [10] Matcovitch-Natan, O., Winter, D. R., Giladi, A., Vargas Aguilar, S., Spinrad, A., Sarrazin, S., ... & Amit, I. (2016). Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science*, 353(6301).
- [11] Conde, J. R., & Streit, W. J. (2006). Microglia in the ageing brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 65(3), 199-203.
- [12] Tay, T. L., Savage, J. C., Hui, C. W., Bisht, K., & Tremblay, M. É. (2017). Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *The Journal of physiology*, 595(6), 1929-1945.
- [13] Tong, C. K., & Vidyadaran, S. (2016). Role of microglia in embryonic neurogenesis. *Experimental Biology and Medicine*, 241(15), 1669-1675.
- [14] Neumann, H., & Wekerle, H. (2013). Brain microglia: watchdogs with pedigree. *Nature neuroscience*, 16(3), 253-255.
- [15] Hattori, Y. (2021). The behavior and functions of embryonic microglia. *Anatomical Science International*, 1-14.
- [16] Pettas, S., Karagianni, K., Kanata, E., Chatziefstathiou, A., Christoudia, N., Xanthopoulos, K., ... & Dafou, D. (2022). Profiling Microglia through Single-Cell RNA Sequencing over the Course of Development, Ageing, and Disease. *Cells*, 11(15), 2383.
- [17] Marsters, C. M., Nesan, D., Far, R., Klenin, N., Pittman, Q. J., & Kurrasch, D. M. (2020). Embryonic microglia influence developing hypothalamic glial populations. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 1-17.
- [18] Hagberg, H., Gressens, P., & Mallard, C. (2012). Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Annals of neurology*, 71(4), 444-457.
- [19] Chen, Y., Zhang, H., Zhao, Y., Zhang, Y., Yin, S., Hu, Y., ... & Sun, J. (2022). Microglial integrin, chemokine receptors, and inflammatory response vary with development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- [20] Harry, G. J. (2013). Microglia during development and ageing. *Pharmacology & therapeutics*, 139(3), 313-326.



- [21] Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annual review of immunology*, 35, 441.
- [22] Tang, Y., & Le, W. (2016). Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. *Molecular neurobiology*, 53(2), 1181-1194.
- [23] Stojiljkovic, M. R., Schmeer, C., & Witte, O. W. (2022). Pharmacological depletion of microglia leads to a dose-dependent reduction in inflammation and senescence in the aged murine brain. *Neuroscience*, 488, 1-9.
- [24] Niraula, A., Sheridan, J. F., & Godbout, J. P. (2017). Microglia priming with ageing and stress. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 318-333.
- [25] Norden, D. M., & Godbout, J. (2013). Microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathology and applied neurobiology*, 39(1), 19-34.
- [26] Mosher, K. I., & Wyss-Coray, T. (2014). Microglial dysfunction in brain ageing and Alzheimer's disease. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 594-604.

