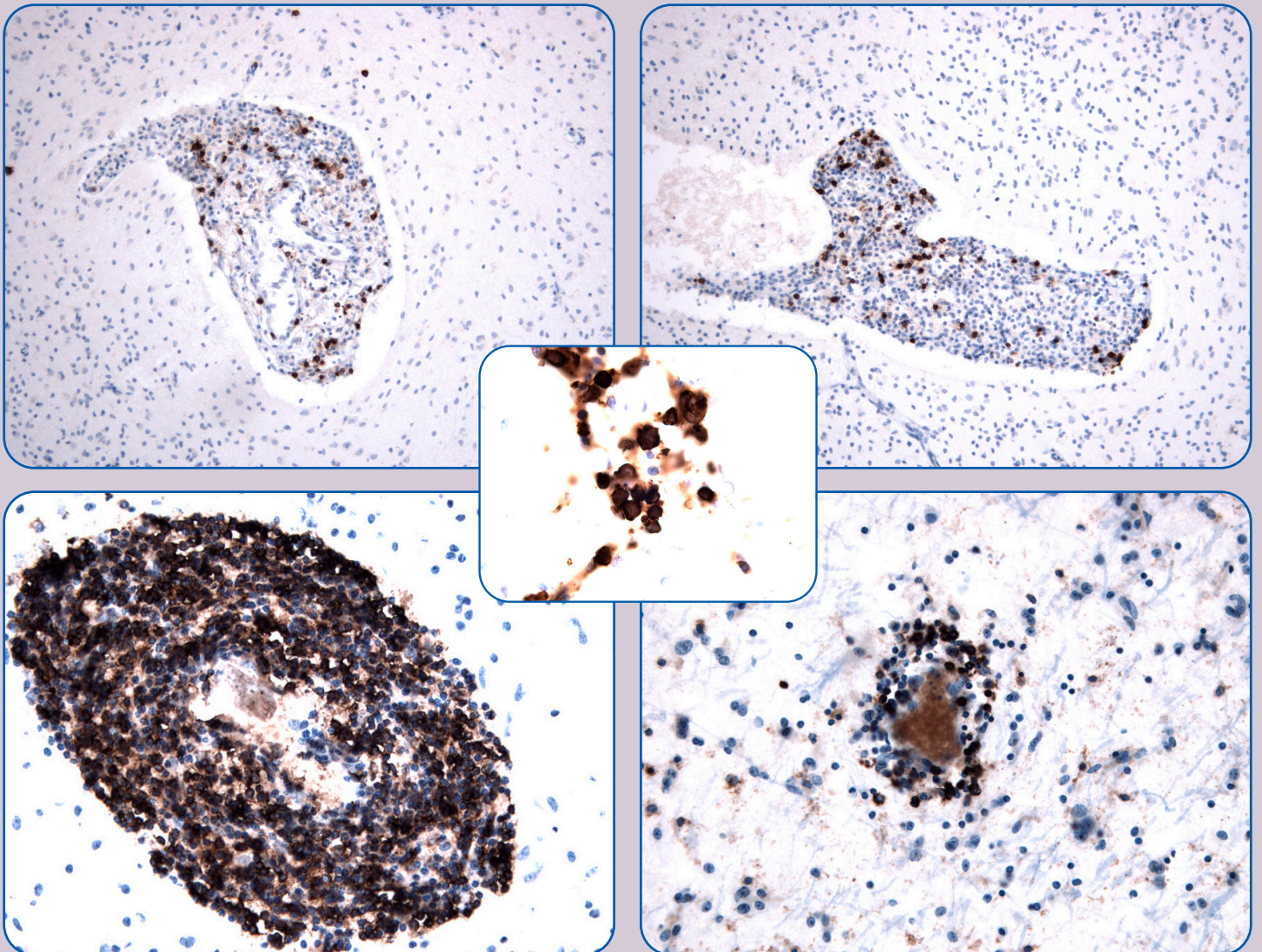


Νευροανοσολογία

Απρίλιος - Σεπτέμβριος 2023
April - September 2023

Τόμος 4 - Τεύχος 2-3
Vol. 4 - Issue 2-3





ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ

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

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 4ου ΤΟΜΟΥ - 2ου- 3ου ΤΕΥΧΟΥΣ

Π. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

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

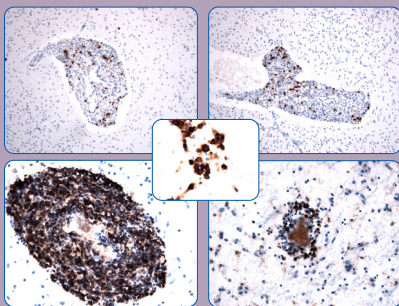
Δωρεάν

Τόμος 4, Τεύχη 2-3, Απρίλιος - Σεπτέμβριος 2023

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▶ ΤΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
Αναστασία Αλεξάκη, Πάνος Σταθόπουλος 8
 - ▶ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-CD20 ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ
ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
*Σωτηρία Σταυροπούλου Ντε Λορέντζο, Ναταλία Κωνσταντινίδου,
Μπακιρτζής Χρήστος* 15
 - ▶ ΑΤΥΠΑ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ
ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ Β ΚΥΤΤΑΡΩΝ
Αίγλη Βακράκου 23
 - ▶ ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙ-MOG ΚΑΙ ΑΝΤΙ-AQP4
ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ, ΑΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ,
ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΟΣ ΝΟΣΟΥ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ
Μ. Μποζικη 42
 - ▶ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ.
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ, ΑΝΤΙCD20,
ΑΝΤΙ C5 ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ
Μαρία Ελευθερία Ευαγγελιοπούλου 48
 - ▶ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ
ΜΕ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ Η ΣΥΝΑΠΤΙΚΑ ΝΕΥΡΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ
Χάρης Αλεξόπουλος, Σοφία Μαυρομάτη 51
 - ▶ ΟΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ,
ΤΙΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥΣ
Αγγελιδάκης Παναγιώτης 56
- ### ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
- ▶ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-CD20 ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΠΟΙΚΙΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ
ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΚΝΣ
Μαρία-Ευγενία Μπρίνια, Κωνσταντίνος Κυθλητηρέας 62
 - ▶ ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ
*Σκαρλάτου Βασιλική, Κιούρκου Άννα, Κινής Ευγένιος,
Γκουρμπαλή Βασιλική, Αγγελιδάκης Παναγιώτης* 67



Εξώφυλλο

Β κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Το καφέ χρώμα αντιπροσωπεύει την παρουσία του μορίου CD20. Οι εικόνες πάνω αριστερά και πάνω δεξιά προέρχονται από παθολογοανατομικά παρασκευάσματα του ίδιου ασθενούς (ασθενής 1) και δείχνουν περιοχή απομυελίνωσης και μικρού προς μέτριου βαθμού διήθηση από CD20 λεμφοκύτταρα ανάμεσα σε CD20 αρνητικά λεμφοκύτταρα (μεγέθυνση 200x). Η εικόνα στο κέντρο δείχνει CD20 λεμφοκύτταρα από παρασκευάσματα του ασθενούς 1 σε μεγαλύτερη μεγέθυνση (1000x). Οι εικόνες κάτω αριστερά και κάτω δεξιά προέρχονται από άλλους ασθενείς (ασθενής 2 και ασθενής 3) και δείχνουν μεγάλο αριθμό CD20 θετικών λεμφοκυττάρων εντός περιοχών απομυελίνωσης (μεγέθυνση 400x). Σχεδόν όλα τα λεμφοκύτταρα είναι θετικά στο CD20. Η πηγή όλων των δειγμάτων ήταν αρχειοθετημένο υλικό νεκροτομών, το οποίο ήταν αποσυνδεδεμένο από προσωπικά δεδομένα. Οι εικόνες προέρχονται από ένα

ερευνητικό εγχείρημα του οποίου ηγήθηκε ο Δρ. Κ.Κ. Ο' Connor, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας και Ανοσοβιολογίας του Πανεπιστημίου Yale και ο Δρ. S. Rodig, Καθηγητής Παθολογοανατομίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Harvard.



HELANI BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

I. ILIOPOULOS

EDITOR 4rd VOL. - 2st- 3rd ISSUE

P. STATHOPOULOS

ASSOCIATE EDITORS

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

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

Vol. 4, Issue 2-3, April - September 2023

Contents

ARTICLES

- ▶ B LYMPHOCYTES IN MULTIPLE SCLEROSIS
Anastasia Alexaki, Panos Stathopoulos 8
 - ▶ THE ROLE OF ANTI-CD 20 MONOCLONAL ANTIBODIES
IN MULTIPLE SCLEROSIS
Sotiria Stavropoulou De Lorenzo, Natalia Konstantinidou, Christos Bakirtzis 15
 - ▶ ATYPICAL DEMYELINATING SYNDROMES
AND B CELL-DEPLETING THERAPIES
Aigli Vakrakou 23
 - ▶ PATHOGENICITY OF ANTI-MOG AND ANTI-AQP4
ANTIBODIES, IMMUNOPHENOTYPE MARKERS,
MARKERS OF DISEASE ACTIVITY, THERAPEUTICS
M. Boziki 42
 - ▶ THERAPEUTIC APPROACHES IN NEUROMYELITIS-OPTICA.
THE ROLE OF PLASMAPHERESIS, ANTI-CD20-,
AND ANTI-C5 THERAPY, AND IMMUNOSUPPRESSION
Maria Eleftheria Evangelopoulos 48
 - ▶ PATHOGENESIS OF NEUROLOGICAL SYNDROMES RELATED TO
INTRACELLULAR OR SYNAPTIC NEURAL ANTIGENS
Harry Alexopoulos 1, Sofia Mavromati 2,3 51
 - ▶ COMORBIDITIES IN MULTIPLE SCLEROSIS WITH
AN EMPHASIS ON AUTOIMMUNE COMORBIDITIES
AND RELEVANT TREATMENT OPTIONS AND LIMITATIONS
Aggelidakis Panayiotis 56
- ### CASE REPORTS
- ▶ THE EFFECT OF ANTI-CD20 THERAPY ON VARIOUS FORMS
OF DEMYELINATING CNS DISEASES
Maria-Evgenia Brinia, Constantinos Kilidireas 62
 - ▶ A PATIENT WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND COMORBIDITIES
*Skarlatou Vasiliki, Kiourkou Anna, Kinnis Evgenios,
Gourbali Vasiliki, Aggelidakis Panayiotis* 67

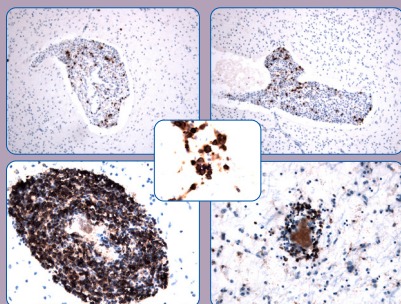


Figure legend for cover.

B cells populating the central nervous system tissue of patients with multiple sclerosis. Brown color denotes presence of CD20. Top left and top right pictures were taken from histopathological preparations from the same patient (patient 1) and show a demyelinated area and a low-to-moderate CD20 lymphocyte infiltrate among CD20 negative lymphocytes (200x magnification). The picture in the center shows CD20 stained lymphocytes from preparations from patient 1 at higher magnification (1000x). Bottom left and bottom right pictures were taken from other, different patients (patients 2 and 3) and show large numbers of CD20 positive lymphocytes within areas of demyelination (400x magnification). Almost all lymphocytes are CD20 positive. All specimens were sourced from archived autopsy material and were deidentified. Images originate from a research effort led by Dr. K.C. O'Connor, Associate Professor of Neurology and Immunobiology at

Yale University, and Dr. S. Rodig, Professor of Pathology at Harvard Medical School.

Πρόλογος

Το παρόν τεύχος αντλεί την έμπνευσή του από τη διημερίδα της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας «Θεραπείες κατευθυνόμενες έναντι των Β λεμφοκυττάρων σε νευρολογικά νοσήματα», η οποία πραγματοποιήθηκε τέλη Απριλίου 2023 στη Θεσσαλονίκη, και αποσκοπεί στην ευρύτερη διάδοση των συμπερασμάτων και επιστημονικών μηνυμάτων της εκδήλωσης αυτής. Αν και τα Β λεμφοκύτταρα (και αντίστοιχα οι θεραπείες που τα στοχεύουν) παίζουν σημαντικότατο ρόλο σε νοσήματα τόσο του κεντρικού όσο και του περιφερικού νευρικού συστήματος, στο τεύχος αυτό επικεντρωνόμαστε στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα άρθρα ακολουθούν τη σειρά των ομιλιών όπως αυτή διαμορφώθηκε από την οργανωτική επιτροπή της διημερίδας με μια μικρή μόνο διαφοροποίηση.

Στο πρώτο άρθρο αναπτύσσονται βασικές μηχανιστικές αρχές εμπλοκής των Β λεμφοκυττάρων στο συχνότερο αυτοάνοσο νευρολογικό νόσημα, την πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). Ακολούθως, αναπτύσσονται οι εφαρμογές των θεραπειών έναντι των Β λεμφοκυττάρων σε τυπικές (δεύτερο άρθρο) και άτυπες (τρίτο άρθρο) μορφές ΠΣ. Στα επόμενα δύο άρθρα αναλύονται η παθογόνος δράση των αντισωμάτων έναντι της aquaporin-4 και της myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG), μαζί με χρήσιμους βιοδείκτες στο φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας και της νόσου με αντισώματα MOG, και βέβαια τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα από την ευρεία έως τη στοχευμένη ανοσοθεραπεία. Ακολούθως, περιγράφονται παθογενετικές διαφορές ανάμεσα στα σύνδρομα που σχετίζονται με εξωκυττάρια Β αντιγόνα και αυτά που σχετίζονται με ενδοκυττάρια, καθώς και οι αυτοάνοσες συννοσηρότητες στα απομυελινωτικά σύνδρομα. Τέλος, παρουσιάζονται ενδιαφέροντα περιστατικά σχετικά με τα παραπάνω. Αν και ορμώμενες από την αιματολογία-ογκολογία και τη ρευματολογία, οι στοχευμένες Β κυτταρικές θεραπείες έφεραν επανάσταση στη νευρολογία με πολύ συχνά θεαματική αποτελεσματικότητα και σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, φέρνοντας παράλληλα στο προσκήνιο των μηχανισμών τα Β λεμφοκύτταρα.

Εκ της σύνταξης

δραστηριότητες συνεργιστικό βιβλίο

Άρθρα...

«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»

ΤΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Αναστασία Αλεξάκη¹, Πάνος Σταθόπουλος¹

¹1η Νευρολογική Κλινική Αιγινήτειου Νοσοκομείου, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια αυτοάνοση απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγεί προοδευτικά σε σημαντική αναπηρία αν δεν χορηγηθεί θεραπεία. Η μεγάλη αποτελεσματικότητα των αντι-B κυτταρικών θεραπειών σε ασθενείς με ΠΣ υποδηλώνει τον καθοριστικό ρόλο των Β λεμφοκυττάρων στη νόσο αυτή. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύουμε την εμπλοκή των Β-κυττάρων σε διάφορα παθολογοανατομικά φαινόμενα και χαρακτηριστικά της ΠΣ, όπως και στοιχεία της ανοσοβιολογίας τους που πιθανώς συνδέονται με την εκδήλωση της ΠΣ. Πιο συγκεκριμένα, περιγράφουμε: (1) την εμπλοκή των Β-κυττάρων στην οξεία και χρόνια φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), (2) τη βιοπαθολογική και διαγνωστική σημασία των ολιγοκλωνικών ζωνών IgG και IgM ανοσοσφαιρινών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) στην ΠΣ, (3) και τις βιολογικές ιδιότητες των Β-κυττάρων που συνεισφέρουν στη δημιουργία φλεγμονώδους περιβάλλοντος, όπως η παραγωγή αυτοαντισωμάτων, η ικανότητά τους να λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλή σκλήρυνση, Β λεμφοκύτταρα, αντι-B κυτταρικές θεραπείες, ολιγοκλωνικές ζώνες, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.

B LYMPHOCYTES IN MULTIPLE SCLEROSIS

Anastasia Alexaki¹, Panos Stathopoulos¹

¹1st Department of Neurology of Eginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens (NKUA)

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system, which in most cases leads to progressive disability if left untreated. The great efficacy of anti-B cell therapy in MS patients suggests a critical role for B cells in disease mechanisms. In this review, we analyze B cell involvement in various aspects of disease pathology, as well as in immunobiological aspects that seem to be associated with MS manifestations. Specifically, we describe (1) B-cell involvement in acute and chronic inflammation of the central nervous system (CNS), (2) the biopathological and diagnostic significance of IgG and IgM oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with MS, (3) biological roles of B-cells in creating an inflammatory environment, such as production of autoantibodies, B cell ability to present antigens, and production of pro-inflammatory cytokines.

Keywords: Multiple sclerosis, B lymphocytes, B cells, anti-B cell therapies, oligoclonal bands, antigen-presenting cells.

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια αυτοάνοση, φλεγμονώδης και νευροεκφυλιστική ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) [1]. Η ΠΣ χωρίζεται σε κατηγορίες με πιο συχνή την διαλείπουσα-υποτροπιάζουσα ΠΣ (>80% των ασθενών) με περιόδους νευρολογικής επιδείνωσης (ώσεις ή υποτροπές) και μερικής ή ολικής αποκατάστασης των συμπτωμάτων

ανάμεσα σε αυτές, τη δευτερογενώς προϊούσα ΠΣ με υφέρπουσα, σταδιακή και κλιμακούμενη κλινική επιδείνωση μετά αρχική περίοδο υποτροπών, και σπανιότερη την πρωτογενώς προϊούσα ΠΣ κατά την οποία της σταδιακής νευρολογικής επιδείνωσης δεν προηγούνται υποτροπές και διαστήματα ύφεσης [2]. Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ΠΣ είναι η απομυελίνωση των νευροαξόνων, ακοιλουθούμενη



από μερική (και άλλοτε άλλου βαθμού) επαναμυελίνωση [3], η οξεία φλεγμονή με έντονη δραστηριότητα μακροφάγων και λεμφοκυττάρων [4], η χρόνια φλεγμονή (i) εντός και περίξ των απομυελινωτικών βλαβών με γλιοϊκή ενεργοποίηση και (ii) στις μήνιγγες με λεμφοκυτταρικές διηθήσεις [5], και η αξονική και η νευρωνική καταστροφή [6]. Παρ'όλη την ενδελεχή μελέτη της συμβολής των Τ λεμφοκυττάρων στην παθογένεια των αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων, τα τελευταία χρόνια διαπιστώνεται ότι και τα Β λεμφοκύτταρα εμφανώς εμπλέκονται σ' αυτά, με την ΠΣ να μην αποτελεί εξαίρεση. Οι βιολογικοί τους ρόλοι τους δεν περιορίζονται στην παραγωγή αντισωμάτων αλλά περιλαμβάνουν και τη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης με διάφορους μηχανισμούς όπως η παρουσίαση αντιγόνων και η έκκριση κυτταροκινών. Στην παρούσα σύντομη ανασκόπηση, θα περιγράψουμε τις παθολογικές λειτουργίες των Β λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ΠΣ από την αποτελεσματικότητα των θεραπειών που στοχεύουν αυτά (θεραπευτικό κριτήριο εμπλοκής των Β λεμφοκυττάρων) μέχρι τους πιθανούς παθολογικούς μηχανισμούς.

Θεραπίες έναντι των Β-λεμφοκυττάρων

Οι νεότερες θεραπείες της ΠΣ διέπονται από ορισμένες γενικές αρχές. Σε αντίθεση με τις συνεχώς χορηγούμενες ανοσοθεραπίες, οι οποίες καταλήγουν πολύ συχνά σε χρόνια ανοσοκαταστολή, οι θεραπείες ανοσολογικής ανασύστασης (όπως το αντι-CD52 αντίσωμα αλεμτουζουμάμπη, η κλαδριβίνη, η αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αλλά και υπό προϋποθέσεις και οι αντι-CD20, αντι-Β θεραπείες) χορηγούνται ή εφάπαξ ή για ορισμένους κύκλους σε διάστημα 1-2 ετών με διακοπόμενες δόσεις. Με τον τρόπο αυτό συμβάλλουν στην ανανέωση και αναγέννηση του ανοσοποιητικού συστήματος και την αποκατάσταση της ανοσολογικής ανοχής χωρίς επ' αόριστον συνεχόμενη χορήγηση φαρμάκου αποτρέποντας έτσι κινδύνους που σχετίζονται με τη χρόνια ανοσοκαταστολή. Επιπλέον, μονοκλωνικά αντισώματα όπως για παράδειγμα η αλεμτουζουμάμπη και το αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα οκρελιζουμάμπη αντιπροσωπεύουν μια μοναδική γενετική πηγή ενός αντισώματος το οποίο παράγεται από ταυτόσημους κλώνους κυττάρων που κατευθύνονται έναντι του ίδιου επιτόπου, αποτρέποντας έτσι τα μη επιθυμητά και εκτός στόχου ανοσολογικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την ευρεία ανοσοκαταστολή (π.χ. αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολικό οξύ, κυκλοφωσφαμίδη) [7]. Στην συγκεκριμένη περίπτωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν Β κύτταρα, η στόχευσή τους βασίζεται στους CD (cluster of differentiation) δείκτες στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων στα διάφορα στάδια ωρίμανσής τους. Το μόριο CD19 εκφράζεται από το στάδιο προ-Β κυττάρων μέχρι το όψιμο στάδιο πλάσμαβλαστών αλλά και σε ένα μέρος

των πλάσματοκυττάρων (ανωριμότερο σε σχέση με τα CD19-αρνητικά πλάσματοκύτταρα), ενώ το CD20 εκφράζεται μετά το στάδιο προ-Β κυττάρων και μέχρι ένα μικρό μέρος των πλάσμαβλαστών (ανωριμότερο πιθανότητα σε σχέση με τους CD20-αρνητικούς πλάσμαβλάστες) [8]. Κλινικά δεδομένα από μελέτες φάσης 3 αντι-CD20 αντισωμάτων μας πληροφορούν για την εξαιρετική τους αποτελεσματικότητα. Για παράδειγμα, το πρώτο που δοκιμάστηκε σε μελέτη φάσης 3, η οκρελιζουμάμπη, δείχθηκε ότι μειώνει τις προ-σλαμβάνουσες σκιαγραφικές εστίες κατά ~95% [9].

Επομένως, η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των Β λεμφοκυττάρων έχει ισχυρό θεραπευτικό αποτέλεσμα στην οξεία φλεγμονή (που σχετίζεται άμεσα με την πρόσληψη σκιαγραφικού), έμμεσα συγκρίσιμο με τις μέχρι τώρα πολύ αποτελεσματικές θεραπείες όπως η ναταλιζουμάμπη αλλά χωρίς αντίστοιχο κίνδυνο progressive multifocal leucoencephalopathy-PML. Εφόσον λοιπόν η στόχευση των Β λεμφοκυττάρων είναι τόσο αποτελεσματική, αυτά θα πρέπει να εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου. Ένα επιπρόσθετο θεραπευτικό επιχείρημα υπέρ της συμμετοχής των Β λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ΠΣ είναι ότι η χορήγηση αλεμτουζουμάμπης και κλαδριβίνης, φαρμάκων με αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα στην ΠΣ [10], επιδρά ανασταλτικά και στα Β λεμφοκύτταρα (όχι όμως και τόσο αποκλειστικά όπως οι αντι-CD20 θεραπείες) [10].

Φλεγμονή στην πολλαπλή σκλήρυνση και Β κύτταρα

Ένα από τα κυρίαρχα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ΠΣ είναι η φλεγμονή με την επακόλουθη δημιουργία βλαβών. Η είσοδος παθολογικών αυτοαντιδραστικών κυττάρων στο ΚΝΣ, διασχίζοντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, οδηγεί σε φλεγμονή και καταστροφή της μυελίνης και των ολιγοδενδροκυττάρων και κατ' επέκταση γλιοίωση και νευροαξονική καταστροφή [11]. Κατά την πορεία της νόσου ανιχνεύονται εστιακές φλεγμονές που συμβάλλουν σε φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές αλλαγές στο ΚΝΣ [12]. Οι φλεγμονώδεις βλάβες κατηγοριοποιούνται σε οξείες, χρόνιες ενεργείς και χρόνιες ανενεργείς [4]. Η οξεία φλεγμονή χαρακτηρίζεται από βλάβες με έντονη απομυελίνωση, ενεργοποίηση της μικρογλοίας και των αστροκυττάρων, καθώς και καταστροφή των αξόνων, σχηματίζοντας περιαγγειακές φλεγμονώδεις διηθήσεις [13,14]. Στην περιοχή των περιαγγειακών διηθήσεων συγκεντρώνονται μονοπύρνα κύτταρα όπως μακροφάγα καθώς και Τ και Β λεμφοκύτταρα [15]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι περιαγγειακά και εντός των βλαβών οξείας φλεγμονής έχουν βρεθεί CD20 Β λεμφοκύτταρα, αλλά και πλάσματοκύτταρα που φέρουν IgG [16]. Οι οξείες βλάβες μπορεί να εξελιχθούν σε χρόνιες ενεργείς βλάβες, οι οποίες περιέχουν ένα απομυελινωμένο, γλιοϊτικό κέντρο

αλληλώσεων και ενεργοποιημένα, περιέχοντα σίδηρο μικρογλοιακά κύτταρα / μακροφάγα (μυελοειδή κύτταρα) στο άκρο της βλάβης [17]. Φλεγμονώδη κύτταρα συχνά ανευρίσκονται και πέρα από το άκρο της χρόνιας ενεργού βλάβης, σε αυτό που εκ πρώτης όψεως φαίνεται να είναι φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα (normal-appearing white matter, NAWM). Ανάλογα με το βαθμό της ενεργοποίησης και τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μυελοειδών κυττάρων στο άκρο της βλάβης [18], οι χρόνιες ενεργείς βλάβες μπορεί να συνεχίσουν να επεκτείνονται αργά ή να μεταπέσουν σε χρόνιες ανενεργείς (αδρανείς) βλάβες [13,19]. Οι χρόνιες αδρανείς βλάβες δεν εκδηλώνουν ενεργή απομυελίνωση, αλλά ταυτόχρονα απουσιάζουν και τα ώριμα ολιγοδενδροκυτταρα [14]. Πέρα από την οξεία φλεγμονή, σημαντική συγκέντρωση των CD20 B λεμφοκυττάρων έχει ανιχνευθεί και σε περιοχές χρόνιων ενεργών βλαβών αλλά και στη NAWM, υποδηλώνοντας τη συμβολή αυτών στην παρουσία χρόνιας φλεγμονής [20]. Μια άλλη μορφή χρόνιας φλεγμονής, αυτή των μηνίγγων, είναι συνήθως διάχυτη (ωστόσο μπορεί να είναι και εντοπισμένη) [21], συσχετίζεται με τις απομυελινωτικές βλάβες του φλοιού [22], και σε αυτήν συνεντοπίζονται είτε διάχυτες διηθήσεις μηνιγγικών CD20 B-κυττάρων είτε συγκεντρώσεις τους ομοιάζουσες με λεμφοζίδια [5,23–25]. Τέλος, σε περιοχές χρόνιας φλεγμονής έχει βρεθεί εναπόθεση συμπληρώματος και αντισωμάτων [26], η οποία όμως δεν είναι ειδική για την ΠΣ [27].

Η ενδοραχιαία σύνθεση αντισωμάτων καταδεικνύει περαιτέρω τη συμμετοχή των B κυττάρων

Η ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών IgG (αλλά και IgA ή/και IgM) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ως έκφραση ενδοραχιαίας/ενδοθηκικής σύνθεσης αντισωμάτων συσχετίζεται με την ΠΣ και αποτελεί μάλιστα το γνωστότερο εργαστηριακό εύρημα της νόσου πέραν των αλληλώσεων στη μαγνητική τομογραφία. Τα πλάσματοκύτταρα του ENY, τα οποία είναι πιθανότατα η κύρια πηγή ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στην ΠΣ [28], διατηρούν την ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων παρά τη θεραπεία και είναι εξαιρετικά ανθεκτικά στην ανοσοκαταστολή [29]. Ο προσδιορισμός της ενδοθηκικής σύνθεσης γίνεται με τη χρήση ηλεκτροφόρησης ισοηλεκτρικής εστίασης αλλά και τη βοήθεια των διαγραμμάτων Reiber [30]. Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι η ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών IgM στο ENY αποτελεί πιο αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της ΠΣ και την παρουσία αυξημένης φλεγμονώδους δραστηριότητας, από ότι η ολιγοκλωνικές IgG ζώνες ή η μαγνητική τομογραφία μόνο [31]. Καλό είναι να σημειωθεί ότι η ανίχνευση IgM στο ENY ασθενών είναι πιο συχνή στα πρώιμότερα στάδια, καθώς τα επίπεδα της ολικής IgM ανοσοσφαιρίνης φθίνουν με

το χρόνο [32], και στην πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ η παρουσία IgM ολιγοκλωνικών ζωνών έχει συσχετισθεί με αυξημένη φλεγμονή και την αναπηρία [33].

Το ENY στην ΠΣ και η παρουσία και το αποτύπωμα των B λεμφοκυττάρων στα διάφορα διαμερίσματα

Τα λευκά αιμοσφαίρια που ανιχνεύονται στο ENY στις παθολογικές συνθήκες της ΠΣ συνθέτιστα είναι κάτω από 50/uL. Από το σύνολο των λευκών συνήθως περίπου 5% είναι B λεμφοκύτταρα (τόσο B-κύτταρα μνήμης όσο και πλάσμαβλάστες, δηλαδή βραχύβια πλάσματοκύτταρα) [34] και 70% T λεμφοκύτταρα. Εδώ θα παρεμβάλλουμε λίγα λόγια σχετικά με τη φυσιολογία των B λεμφοκυττάρων: αυτά ωριμάζουν εντός του μυελού των οστών, όπου γίνεται ο ανασυνδυασμός V(D)J με στόχο τη δημιουργία μιας ποικιλομορφίας ικανής να καταπολεμήσει όλα τα πιθανά λοιμώδη παθογόνα. Σχεδόν κάθε B κύτταρο έχει και διαφορετικό αντίσωμα, το οποίο στα άωρα αλλά και στα B κύτταρα μνήμης εκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια ως B κυτταρικός υποδοχέας (B cell receptor, BCR). Μόνο μετά τη συνάντηση του αντιγόνου στο λεμφαδένα και την ωρίμαση των άωρων B κυττάρων σε B κύτταρα μνήμης και τελικά σε κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα (βραχύβιους πλάσμαβλάστες και μακρόβια πλάσματοκύτταρα) το αντίσωμα επιφανείας χάνεται στα τελευταία και αντικαθίσταται από εκκρινόμενα αντισώματα χωρίς όμως η μοριακή του σύσταση να αλλάζει. Να σημειώσουμε επίσης ότι κατά τη διαφοροποίηση των άωρων B λεμφοκυττάρων σε κύτταρα μνήμης στο βλαστικό κέντρο του λεμφαδένα, το ίδιο ένζυμο προκαλεί (i) σωματικές (υπερ)μεταλλάξεις στα αντισώματα με σκοπό την ωρίμανση της σύνδεσης στο αντιγόνο και (ii) αλληλαγή υποτάξης από IgM και IgD σε IgG, IgA και IgE.

Παρόλο που οι ολιγοκλωνικές ζώνες χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικός δείκτης της ΠΣ, τα αντιγόνα-στόχοι τους παρέμεναν μέχρι πρότινος άγνωστα, ωστόσο μετά από μια πρωτοποριακή μελέτη αυτά αναγνωρίστηκαν να είναι ενδοκυττάρια μόρια μη ειδικά για το ΚΝΣ, και ως εκ τούτου τα αντισώματα που τα στοχεύουν δυνητικά μη παθογόνα [35]. Πέραν αυτού, έχουν δημιουργηθεί από το ENY ασθενών με ΠΣ βάσεις δεδομένων μεταγραφώματος των ανοσοσφαιρινών (με αλληλοήχηση νέας γενιάς), που περιείχαν στις αλληλοήχησης τις μεταλλάξεις που εισήχθησαν μετά τον ανασυνδυασμό V(D)J με σωματική (υπερ)μετάλλαξη, αλλά και βάσεις δεδομένων πεπτιδώματος των ανοσοσφαιρινών (με φασματομετρία μάζας), και η συσχέτιση των δύο κατέδειξε ότι τα B-κύτταρα του ENY είναι αυτά που παράγουν τα ολιγοκλωνικά IgG [35,36]. Δηλαδή με την χρήση αλληλοήχησης νέας γενιάς σε υπόστρωμα B κυττάρων του ENY μπόρεσαν συγκεκριμένες περιοχές αλληλοήχησης να συσχετιστούν με τα αντίστοιχα πρωτεύματα αντισωμάτων του ENY



(τα οποία ελήφθησαν με φασματομετρία μάζας). Κοινό σημείο για την ανάλυση και των δύο ειδών βάσεων δεδομένων είναι η βιοπληροφορική ανάλυση.

Παρόμοιες αναλύσεις έδειξαν ότι τα Β-κύτταρα των βλαβών, του ENY, των τραχηλικών λεμφαδένων και του περιφερικού αίματος ανήκουν σε κοινές κλωνικές οικογένειες. Με ανάλυση των σωματικών μεταλλάξεων τα Β κυττάρων φάνηκε ότι τα Β-κύτταρα των τραχηλικών λεμφαδένων είναι προγονικά αυτών των βλαβών, καθώς αυτά των βλαβών έφεραν μεταλλάξεις τις οποίες δεν έφεραν τα Β κύτταρα των λεμφαδένων [36]. Ας λάβουμε εδώ υπόψη μας ότι η προσθήκη μεταλλάξεων στο βλαστικό κέντρο των λεμφαδένων όπου τα Β κύτταρα συναντούν το αντιγόνο και ωριμάζουν ως προς αυτό λειτουργεί και ως μοριακό ρολόι της ηλικίας του εκάστοτε Β λεμφοκυττάρου. Έτσι λοιπόν, με την αλληλολούχιση νέας γενιάς στο σύνολο των Β κυττάρων (ρεπερτόριο) διαφόρων διαμερισμάτων απαντήθηκε ένα κομμάτι του ερωτήματος εάν τα Β-κύτταρα ωριμάζουν εντός του ΚΝΣ ή εάν μεταφέρονται από την περιφέρεια εντός αυτού. Αυτό που διαπιστώθηκε (πέραν της προγονικής ιδιότητας των Β λεμφοκυττάρων των τραχηλικών λεμφαδένων) είναι ότι κινητικότητα υπάρχει και προς δύο κατευθύνσεις ενός άξονα ώριμων Β κυττάρων (κυττάρων μνήμης με αλληλή υποτάξης) περιφερικού αίματος/ΚΝΣ [20,34].

Πιθανοί παθολογικοί μηχανισμοί των Β λεμφοκυττάρων

Τα Β-κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία μιας σειράς αυτοάνοσων νευρολογικών διαταραχών, ενεργώντας ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που διευκολύνουν την παραγωγή αντισωμάτων αλλά και ως αισθητήρες, συντονιστές και ρυθμιστές της ανοσολογικής απόκρισης. Συγκεκριμένα, τα Β κύτταρα μπορούν να ρυθμίσουν τη διαδικασία ενεργοποίησης των Τ κυττάρων μέσω της συμμετοχής τους στην αντιγονοπαρουσίαση αλλά και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (ενεργοποίηση ή καταστολή) [8]. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει πιθανούς ρόλους των Β-κυττάρων στην ανάπτυξη της ΠΣ: την παραγωγή αντισωμάτων, την παρουσίαση αντιγόνου και την έκκριση προ- και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών [37].

Σε ότι αφορά την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, αυτοαντιδραστικά Β-κύτταρα συμμετέχουν στην αυτοάνοση φλεγμονή στοχεύοντας αντιγόνα του ΚΝΣ, ωστόσο τα αντιγόνα αυτά είναι ενδοκυττάρια. Για κανένα συγκεκριμένο αντιγόνο-στόχο Β-κυττάρων δεν έχει ταυτοποιηθεί αιτιοπαθογενετική συσχέτιση με την ΠΣ, παρά τις πολυάριθμες προσπάθειες, αλλά ούτε υπάρχει και ένα συγκεκριμένο αντιγόνο, έστω ενδοκυττάριο, το οποίο να χαρακτηρίζει όλους τους ασθενείς με ΠΣ. Υπάρχει δηλαδή μια πολυμορφία της Β κυτταρικής απάντησης [38]. Έχει διαπιστωθεί ότι οι ενδοραχιαίες ολιγοκλωνικές ζώνες, χαρακτηριστικό και

ευαίσθητο γνώρισμα της διάγνωσης της ΠΣ, δεν είναι ειδικές και δεν χαρακτηρίζουν μόνο την εκδήλωση της ΠΣ, αλλά και άλλα φλεγμονώδη νοσήματα του ΚΝΣ όπως η βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η μπορελίωση και η υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα της ιθαράς τελικού σταδίου [39]. Επιπλέον, έχει βρεθεί στην ΠΣ ότι τα αντισώματα των ολιγοκλωνικών ζωνών στοχεύουν διαφορετικούς ενδοκυτταρικούς στόχους που δεν εκφράζονται αποκλειστικά στο ΚΝΣ [35]. Παρόμοια με τα αντισώματα των ολιγοκλωνικών ζωνών, τα Β-κύτταρα των βλαβών της ΠΣ έχει βρεθεί ότι στοχεύουν επίσης ενδοκυτταρικά αντιγόνα [40]. Επιπροσθέτως, μια μελέτη συσχέτισης του μεταγραφικού παράγοντα EBV EBNA1 και του μορίου προσκόλλησης γλοιακών κυττάρων πρωτεΐνης (GlialCAM), έδειξε ότι τα συγκεκριμένα αντισώματα του EBV στοχεύουν με μεγάλη συγγένεια έναν ενδοκυτταρικό επίτοπο του GlialCAM [41].

Σε ότι αφορά την αντιγονοπαρουσίαση, τα Β-κύτταρα είναι αποτελεσματικά αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα και εκφράζουν μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης II και άλλα διεγερτικά μόρια της ανοσολογικής απόκρισης [42]. Μπορούν να προσδέσουν αντιγόνα μέσω του BCR, να τα φαγοκυτταρώσουν και να τα παρουσιάσουν στην επιφάνειά τους μέσω του MHCII στα Τ-κύτταρα, προκαλώντας μια σειρά ανοσολογικών αντιδράσεων [43]. Σε μια σειρά σημαντικών μελετών εξετάστηκε η λειτουργική συμμετοχή του απλότυπου HLA-DR15, γνωστού γενετικού παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΣ, στον αυτοπολιηλαπλάσιασμό (χωρίς δηλαδή εξωτερικό ερέθισμα) των Τ-λεμφοκυττάρων στην ΠΣ. Αρχικά βρέθηκε ότι ο αυτοπολιηλαπλάσιασμός των Τ λεμφοκυττάρων είναι αυξημένος στην ΠΣ και μάλιστα περισσότερο αυξημένος στους ασθενείς-φορείς του απλότυπου HLA-DR15 [44]. Σε πειράματα που ακολούθησαν δείχθηκε ότι η διαγραφή των Β-λεμφοκυττάρων μέσω αντι-CD20 Β κυτταρικής θεραπείας μείωσε σημαντικά τον αυτοπολιηλαπλάσιασμό των Τ-κυττάρων *ex vivo*, αποδεικνύοντας ότι ο αυτός είναι άμεσα εξαρτώμενος από την παρουσία των Β λεμφοκυττάρων [45]. Ο αυτοπολιηλαπλάσιασμός μειώθηκε επίσης μετά την προσθήκη στο μείγμα αντισώματος έναντι MHCII (το οποίο βέβαια αναστέλλει και το HLA-DR15), καταδεικνύοντας έτσι την αντιγονοπαρουσιαστική δράση των Β λεμφοκυττάρων ως πιθανά υπεύθυνα για Τ κυτταρικό αυτοπολιηλαπλάσιασμό.

Παραμένοντας στη λειτουργία της αντιγονοπαρουσίασης και σύμφωνα με δεδομένα από έρευνες σε πειραματόζωα αυτή τη φορά, το ερώτημα πότε τα Β-κύτταρα ως αντιγονοπαρουσιαστικά συμβάλλουν στον πολυηλαπλάσιασμό και την ενεργοποίηση παθογόνων Τ-λεμφοκυττάρων, παραμένει ανοικτό. Βρέθηκε ότι σε πειραματοζωικά μοντέλα ΠΣ (πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE, προκαλούμενη από ανοσοποίηση με myelin-oligodendrocyte glycoprotein-

MOG), επιλεκτική εξάλειψη του MHC II προκάλεσε αντίσταση προς την πρόκληση ΕΑΕ, καθώς επίσης δεν ανιχνεύθηκαν αυξημένα ποσοστά παθογόνων Th1 και Th17 αποκρίσεων. Στη συνέχεια, προκειμένου να διακριθεί η λειτουργία της αντιγονοπαρουσίωσης των Β κυττάρων από την έκκριση αυτοαντισωμάτων, δείχθηκε ότι διαγονιδιακά ποντίκια που εξέφραζαν BCRs ειδικούς για MOG αλληλ δεν μπορούσαν να εκκρίνουν αντισώματα ήταν επιρρεπή στην εκδήλωση MOG-EAE, καταλήγοντας έτσι στο συμπέρασμα ότι η λειτουργία της αντιγονοπαρουσίωσης αλληλ όχι η έκκριση αντισωμάτων είναι κρίσιμη για την πρόκληση της ΕΑΕ [46]. Σε αντίθεση όμως με τα δεδομένα αυτά, έτερη εργασία κατά την οποία πειραματόζωα τροποποιήθηκαν γενετικά για να φιλοξενούν MOG-ειδικά Β λεμφοκύτταρα και MOG-ειδικά Τ-λεμφοκύτταρα έδειξε ότι η συνύπαρξη των δύο *in vivo* δεν οδήγησε σε αυξημένο πολλαπλασιασμό Τ-λεμφοκυττάρων [47]. Συνεπώς στο πειραματικό αυτό σενάριο δεν διαπιστώθηκε αντιγονοπαρουσιαστική δράση των Β κυττάρων.

Τέλος, σε ότι αφορά την εκκριτική λειτουργία των Β κυττάρων, αυτά φυσιολογικά μπορεί να είναι πηγή τόσο προφλεγμονωδών όσο και αντιφλεγμονωδών (ρυθμιστικών) κυτταροκινών (προκαλώντας αντίστοιχα φαινόμενα bystander activation και bystander suppression). Μελέτες σε δείγματα ασθενών με ΠΣ έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν σταθερές διαφορές ως προς τον απλό ανοσοφαινότυπο, ωστόσο κατά τη λειτουργική μελέτη των Β λεμφοκυττάρων έχει παρατηρηθεί μια τάση έντονης προφλεγμονώδους απόκρισης [48–53]. Πιο συγκεκριμένα, η παραγωγή από Β λεμφοκύτταρα προφλεγμονωδών παραγόντων όπως λεμφοτοξίνης άλφα (LT- α), TNF- α και παράγοντα διέγερσης αποικίας μακροφάγων / κοκκιοκυττάρων (GM-CSF) φαίνεται αυξημένη σε ασθενείς με ΠΣ, δημιουργώντας έτσι ένα φλεγμονώδες περιβάλλον εντός του ΚΝΣ [43,54,55]. Ταυτόχρονα, αντιφλεγμονώδεις ρυθμιστικές κυτταροκίνες όπως η IL-10 μπορούν να παραχθούν και από τα Β κύτταρα [56], και είναι καθοριστικής σημασίας για τον έλεγχο της φλεγμονής σε πειραματικά μοντέλα της ΠΣ.

Συμπεράσματα και νεώτερα δεδομένα

Συμπερασματικά τα Β κύτταρα συμμετέχουν στην παθογένεση της ΠΣ πρώτα απ' όλα με βάση το θεραπευτικό κριτήριο. Παθολογοανατομικά δεδομένα και δεδομένα από το ENY καταδεικνύουν την παρουσία και το αποτύπωμα των Β κυττάρων στις παθολογικές διεργασίες. Η έκκριση αυτοαντισωμάτων πιθανά δεν έχει τόσο κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου όσο η αντιγονοπαρουσίωση και η έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Έτσι λοιπόν, τα Β κύτταρα μπορούν να λειτουργήσουν ως ενορχηστρωτές των φλεγμονωδών διεργασιών. Με βάση σημαντικές πρόσφατες μελέτες, δείχθηκε ότι Β-κύτταρα είναι ικανά να προσδώσουν το μόριο επιφανείας CD20 στα Τ-κύτταρα μέσω τραγοκυττάρωσης (υπάρχει μια μείωση Τ λεμφοκυττάρων

ασθενώς θετικών στο CD20), τα οποία CD20-θετικά Τ κύτταρα μάλιστα εκφράζουν δείκτες ενεργοποίησης και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες [34]. Ακόμα, Β κύτταρα ασθενών με ΠΣ έχουν μειωμένη έκφραση του costimulatory μορίου TIGIT και ως εκ τούτου μπορεί να μην είναι σε θέση να καταστείλουν τον δυνητικά παθογόνο πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων Th17 [57]. Τελικά, η άποψη ότι στην παθογένεια της ΠΣ πρωταγωνιστούν μόνο τα Τ-κύτταρα αμφισβητήθηκε από την αποτελεσματικότητα της στόχευσης των CD20-θετικών Β-κυττάρων στην εξάλειψη της φλεγμονώδους δραστηριότητας σε ασθενείς με ΠΣ. Τα δεδομένα συγκλίνουν στο ότι η αλληλεπίδραση των Β κυττάρων με τα Τ κύτταρα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΠΣ. Ένα επόμενο βήμα στη θεραπευτική ακριβείας είναι η στόχευση όχι όλων των CD20 κυττάρων, αλληλ μόνο των παθογόνων.

Βιβλιογραφία

- [1] Browne, P. *et al.* Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* **83**, 1022–1024 (2014).
- [2] Duffy, S. S., Lees, J. G. & Moalem-Taylor, G. The Contribution of Immune and Glial Cell Types in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Int.* **2014**, e285245 (2014).
- [3] Artemiadis, A. K. & Anagnostouli, M. C. Apoptosis of oligodendrocytes and post-translational modifications of myelin basic protein in multiple sclerosis: possible role for the early stages of multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* **63**, 65–72 (2010).
- [4] Kuhlmann, T. *et al.* An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **133**, 13–24 (2017).
- [5] Magliozzi, R. *et al.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* **130**, 1089–1104 (2007).
- [6] Barnett, M. H. & Prineas, J. W. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann. Neurol.* **55**, 458–468 (2004).
- [7] Prosperini, L. *et al.* No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J. Neurol.* **265**, 2851–2860 (2018).
- [8] Stathopoulos, P. & Dalakas, M. C. Evolution of Anti-B Cell Therapeutics in Autoimmune Neurological Diseases. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* **19**, 691–710 (2022).
- [9] Hauser, S. L. *et al.* Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 221–234 (2017).
- [10] Baker, D. *et al.* Both cladribine and alemtuzumab



- may effect MS via B-cell depletion. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* **4**, e360 (2017).
- [11] Compston, A. & Coles, A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond. Engl.* **372**, 1502–1517 (2008).
- [12] Lassmann, H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.* **9**, 3116 (2018).
- [13] Raine, C. S. Multiple Sclerosis: The resolving lesion revealed. *J. Neuroimmunol.* **304**, 2–6 (2017).
- [14] Lucchinetti, C. F., Parisi, J. & Bruck, W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* **23**, 77–105, vi (2005).
- [15] Katz, D. *et al.* Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **34**, 661–669 (1993).
- [16] Machado-Santos, J. *et al.* The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain* **141**, 2066–2082 (2018).
- [17] Vogel, D. Y. *et al.* Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status. *J. Neuroinflammation* **10**, 809 (2013).
- [18] Gillen, K. M., Mubarak, M., Nguyen, T. D. & Pitt, D. Significance and In Vivo Detection of Iron-Laden Microglia in White Matter Multiple Sclerosis Lesions. *Front. Immunol.* **9**, (2018).
- [19] Dal-Bianco, A. *et al.* Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **133**, 25–42 (2017).
- [20] Stern, J. N. H. *et al.* B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Sci. Transl. Med.* **6**, 248ra107–248ra107 (2014).
- [21] Pitt, D. *et al.* Toward Precision Phenotyping of Multiple Sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* **9**, e200025 (2022).
- [22] Lucchinetti, C. F. *et al.* Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2188–2197 (2011).
- [23] Bevan, R. J. *et al.* Meningeal inflammation and cortical demyelination in acute multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **84**, 829–842 (2018).
- [24] Peterson, J. W., Bö, L., Mörk, S., Chang, A. & Trapp, B. D. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* **50**, 389–400 (2001).
- [25] Bø, L., Vedeler, C. A., Nyland, H. I., Trapp, B. D. & Mørk, S. J. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **62**, 723–732 (2003).
- [26] Breij, E. C. W. *et al.* Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **63**, 16–25 (2008).
- [27] Barnett, M. H., Parratt, J. D. E., Pollard, J. D. & Prineas, J. W. MS: is it one disease? *Int. MS J.* **16**, 57–65 (2009).
- [28] Franciotta, D., Salvetti, M., Lolli, F., Serafini, B. & Aloisi, F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **7**, 852–858 (2008).
- [29] Hiepe, F. *et al.* Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat. Rev. Rheumatol.* **7**, 170–178 (2011).
- [30] Mancuso, R. *et al.* Effects of natalizumab on oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients: a longitudinal study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **20**, 1900–1903 (2014).
- [31] Sharief, M. K. & Thompson, E. J. The predictive value of intrathecal immunoglobulin synthesis and magnetic resonance imaging in acute isolated syndromes for subsequent development of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **29**, 147–151 (1991).
- [32] Lolli, F. *et al.* Intrathecal synthesis of free immunoglobulin light chains and IgM in initial multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* **83**, 239–243 (1991).
- [33] Villar, L. M. *et al.* Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **76**, 231–240 (2014).
- [34] Palanichamy, A. *et al.* Immunoglobulin class-switched B cells form an active immune axis between CNS and periphery in multiple sclerosis. *Sci. Transl. Med.* **6**, 248ra106 (2014).
- [35] Brändle, S. M. *et al.* Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 7864–7869 (2016).
- [36] Obermeier, B. *et al.* Matching of oligoclonal immunoglobulin transcriptomes and proteomes of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Nat. Med.* **14**, 688–693 (2008).
- [37] Gasperi, C., Stüve, O. & Hemmer, B. B cell-directed therapies in multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis. Manag.* **6**, 37–47 (2016).
- [38] Quintana, F. J. *et al.* Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 18889–18894 (2008).
- [39] Burgoon, M. P. *et al.* Oligoclonal Immunoglobulins in Cerebrospinal Fluid during Varicella Zoster Virus (VZV) Vasculopathy Are Directed against VZV. *Ann. Neurol.* **54**, 459–463 (2003).
- [40] Willis, S. N. *et al.* Investigating the Antigen Specificity of Multiple Sclerosis Central Nervous System-Derived Immunoglobulins. *Front. Immunol.* **6**, 600 (2015).



- [41] Lanz, T. V. *et al.* Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and Gial-CAM. *Nature* **603**, 321–327 (2022).
- [42] Häusser-Kinzel, S. & Weber, M. S. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front. Immunol.* **10**, 201 (2019).
- [43] Kinzel, S. & Weber, M. S. B Cell-Directed Therapeutics in Multiple Sclerosis: Rationale and Clinical Evidence. *CNS Drugs* **30**, 1137–1148 (2016).
- [44] Mohme, M. *et al.* HLA-DR15-derived self-peptides are involved in increased autologous T cell proliferation in multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* **136**, 1783–1798 (2013).
- [45] Jelcic, I. *et al.* Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell* **175**, 85–100.e23 (2018).
- [46] Molnarfi, N. *et al.* MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies. *J. Exp. Med.* **210**, 2921–2937 (2013).
- [47] Flach, A.-C. *et al.* Autoantibody-boosted T-cell reactivation in the target organ triggers manifestation of autoimmune CNS disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 3323–3328 (2016).
- [48] Ct, H. *et al.* Memory B cells from a subset of treatment-naïve relapsing-remitting multiple sclerosis patients elicit CD4(+) T-cell proliferation and IFN- γ production in response to myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Eur. J. Immunol.* **40**, (2010).
- [49] Knippenberg, S., Bol, Y., Damoiseaux, J., Hupperts, R. & Smolders, J. Vitamin D status in patients with MS is negatively correlated with depression, but not with fatigue. *Acta Neurol. Scand.* **124**, 171–175 (2011).
- [50] Duddy, M. *et al.* Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **178**, 6092–6099 (2007).
- [51] Hirotsani, M. *et al.* Decreased IL-10 production mediated by Toll-like receptor 9 in B cells in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **221**, 95–100 (2010).
- [52] Guerrier, T. *et al.* Proinflammatory B-cell profile in the early phases of MS predicts an active disease. *Neurol. - Neuroimmunol. Neuroinflammation* **5**, (2018).
- [53] Bar-Or, A. *et al.* Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann. Neurol.* **67**, 452–461 (2010).
- [54] Moreno Torres, I. & García-Merino, A. Anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* **17**, 359–371 (2017).
- [55] Li, R. *et al.* Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci. Transl. Med.* **7**, 310ra166 (2015).
- [56] Arneth, B. M. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation* **16**, 128 (2019).
- [57] Asashima, H. *et al.* Impaired TIGIT expression on B cells drives circulating follicular helper T cell expansion in multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.* **132**, e156254.



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ANTI-CD20 ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ANΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Σωτηρία Σταυροπούλου Ντε Λορέντζο, Ναταλία Κωνσταντινίδου, Μπακιρτζής Χρήστος

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

Περίληψη

Η ραγδαία εξέλιξη της έρευνας και της τεχνολογίας, τις τελευταίες δεκαετίες, αποκάλυψε νέα ερευνητικά δεδομένα και παρέιχε τη δυνατότητα δημιουργίας νέων, αποτελεσματικότερων θεραπειών. Τεράστια πρόοδος έχει σημειωθεί, τόσο στην κατανόηση της παθογένειας της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ), όσο και στην θεραπεία της, με πληθώρα διαθέσιμων φαρμακευτικών επιλογών για τον θεράποντα ιατρό και τον ασθενή. Παλαιότερες αντιλήψεις, οι οποίες έθεταν τα T-λεμφοκύτταρα στο επίκεντρο της παθογένειας της νόσου, έχουν πλέον ανατραπεί και η συμμετοχή των B-λεμφοκυττάρων στην ΠΣ γίνεται ολοένα και πιο ξεκάθαρη. Η δημιουργία μονοκλωνικών αντισωμάτων, τα οποία στοχεύουν τα B-λεμφοκύτταρα, αποτέλεσε σταθμό στη θεραπεία πληθώρας νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της ΠΣ. Η αποτελεσματικότητά τους, όπως αυτή αναδείχθηκε μέσα από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών στους ασθενείς αυτούς, επιβεβαίωσε τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν τα B-λεμφοκύτταρα στην παθογένεια της νόσου και παράλληλα, άνοιξε νέους ερευνητικούς ορίζοντες για το μέλλον. Το παρόν ανασκοπικό άρθρο πραγματεύεται το ρόλο των B-λεμφοκυττάρων στην ΠΣ, καθώς και τις διαθέσιμες anti-CD20 θεραπείες που διαθέτουμε για τη θεραπεία των διάφορων μορφών της νόσου.

Λεξεις κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, B-λεμφοκύτταρα, anti-CD20 θεραπείες, ριτουξιμάμη, οκρελιζουμάμη, οφατουμουμάμη, ουμπλιτουξιμάμη.

THE ROLE OF ANTI-CD 20 MONOCLONAL ANTIBODIES IN MULTIPLE SCLEROSIS

Sotiria Stavropoulou De Lorenzo, Natalia Konstantinidou, Christos Bakirtzis

Multiple Sclerosis Center, Second department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

The tremendous evolution of research and technology, in the past decades, revealed new research data and provided us with the opportunity to create novel, more efficient therapeutic agents. Significant progress has been made, regarding both our understanding of the pathogenesis of Multiple Sclerosis (MS), a complex disease, and the treatment of the disease with various therapeutic substances available both for the doctor and the patient to choose. Obsolete ideas, focusing solely on T-lymphocytes regarding the pathogenesis of the disease, have been reversed, now that the role of B-lymphocytes in MS is continuously becoming more apparent. The formation of monoclonal antibodies targeting B-lymphocytes was a major landmark in the treatment of various diseases, including MS. By revealing their efficiency in the treatment of MS, clinical trials confirmed that B-lymphocytes play a key-role in MS pathogenesis, but also created space for further future research. In this review, we discuss the role of B-lymphocytes in MS and we also provide an update on the currently available anti-CD20 therapies for the treatment of the disease.

Key words: multiple sclerosis, B-lymphocytes, anti-CD20 therapy, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρότι για δεκαετίες, επικρατούσε η θεώρηση ότι πρωταγωνιστικό ρόλο στην παθογένεια της ΠΣ παίζουν τα Τ-λεμφοκύτταρα, οι επιτυχίες των κλινικών μελετών οι οποίες εξέταζαν τη χορήγηση θεραπευτικών ουσιών που στοχεύουν στην εξάλειψη των Β-λεμφοκυττάρων έφεραν στο φως νέα δεδομένα και άνοιξαν δρόμο σε καινούργια ερευνητικά μονοπάτια. Εκτός από τη φλεγμονή, στην εξέλιξη της ΠΣ σημαντική θέση κατέχει και η νευροεκφύλιση. Τα Β-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν, μέσω διαφόρων μηχανισμών και στις δύο αυτές διαδικασίες. Επομένως, σήμερα, γνωρίζουμε ότι η παθογένεια της ΠΣ στηρίζεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των Τ- και Β-λεμφοκυττάρων [1].

Μέρος των μηχανισμών με τους οποίους τα Β-λεμφοκύτταρα προσβάλλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) στην ΠΣ βασίζονται στην παραγωγή αντισωμάτων, ενώ άλλοι είναι ανεξάρτητοι. Πέραν της παραγωγής και της έκκρισης αντισωμάτων από τα πλάσματοκύτταρα, τα Β-λεμφοκύτταρα συντελούν στην παθογένεια της νόσου μέσω της αντιγονοπαρουσίωσης στα Τ-λεμφοκύτταρα, η οποία οδηγεί στον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων του εγκεφάλου (brain-homing T-cells). Επιπρόσθετα, η παραγωγή κυτοκινών και χημειοκινών, καθώς επίσης και υδατοδιαλυτών τοξικών παραγώγων εντείνουν την ύπαρξη φλεγμονής και καταστρέφουν τα ολιγοδενδροκύτταρα και τους νευρώνες [2]. Εκτός από την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, τα Β-λεμφοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 10 (IL-10). Πειράματα σε ποντίκια με πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (experimental autoimmune encephalomyelitis – EAE) έδειξαν ότι τα Β-λεμφοκύτταρα περιορίζουν τη νευροφλεγμονή μέσω της έκκρισης IL-10. Παραταύτα, μελέτες σε ασθενείς με ΠΣ έδειξαν ότι η παραγωγή IL-10 από τα Β-λεμφοκύτταρα τους ήταν μειωμένη σε σχέση με αυτή των υγιών εθελοντών, το οποίο θα μπορούσε να σημαίνει ότι τα Β-λεμφοκύτταρα των ασθενών με ΠΣ έχουν μειωμένη ικανότητα περιορισμού των ανοσολογικών αποκρίσεων [3]. Τα Β-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν, επίσης, στη δημιουργία έκτοπων λεμφικών συσσωματωμάτων στις μήνιγγες. Τέλος, παρέχουν ένα ρεζερβουάρ για τη λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) [4]. Αυτοί οι μηχανισμοί ενδέχεται να εμπλέκονται τόσο στις υποτροπές της νόσου, όσο και στην εξέλιξή της.

Τα αποτελέσματα της μοριακής ανάλυσης πληθυσμών Β-λεμφοκυττάρων, τόσο στο περιφερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ανέδειξαν την αμφίδρομη μετακίνηση των Β-κυττάρων (trafficking) [5,6]. Μέχρι και σήμερα, τα δεδομένα σχετικά με την είσοδο και την εγκατάσταση των Β-λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ παραμένουν λιγοστά. *Ex vivo* μελέτες εντόπισαν μόρια προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως το ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), το VLA-4 (leukocyte very late antigen-4) και το ALCAM

(activated leukocyte cell adhesion molecule), γνωστό και ως CD166, τα οποία φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο trafficking. Συγκεκριμένα, η πρόσδεση αντισωμάτων τα οποία μπλοκάρουν τα μόρια αυτά (blocking antibodies), μειώνει την είσοδο Β-λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ. Ενδεικτικά, το μόριο προσκόλλησης ALCAM προωθεί τη στρατολόγηση προφλεγμονωδών Β-λεμφοκυττάρων εντός του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ), στο ΚΝΣ. Η χρήση blocking antibodies, τα οποία στόχευαν το μόριο αυτό, σε πειραμάτωση με ΕΑΕ και σε ανθρώπους, οδήγησε στη μείωση της σοβαρότητας της νόσου στα ποντίκια, ενώ το ποσοστό των ALCAM+ Β-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα τόσο των ποντικών και όσο και των ανθρώπων αυξήθηκε [7]. Μετά την είσοδό τους στο ΚΝΣ, τα Β-λεμφοκύτταρα εγκαθίστανται επιτυχώς, με τη βοήθεια τόσο των Τ-λεμφοκυττάρων, όσο και των κυττάρων του ίδιου του ΚΝΣ. Αποτελέσματα ερευνών ανέδειξαν ότι τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα 17 (Th17) επιτείνουν τη δημιουργία λεμφικών συσσωματωμάτων στις μήνιγγες, εντός των οποίων εγκαθίστανται τα Β-λεμφοκύτταρα και τα οποία σχετίζονται με την ύπαρξη απομυελίνωσης στην περιοχή αυτή [8]. Επίσης, ενεργοποιημένα κύτταρα της γλίας, όπως τα αστροκύτταρα, εκκρίνουν ουσίες οι οποίες βοηθούν στην επιβίωση των Β-λεμφοκυττάρων εντός του ΚΝΣ. Συνοπτικότερα, η έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών εντός του ΚΝΣ συνδράμει στην εγκατάσταση, την επιβίωση και την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων.

Ιστοπαθολογικές μελέτες σε ασθενείς με ΠΣ ανέδειξαν τη σημαντική συμμετοχή των Β-λεμφοκυττάρων, τα οποία βρίσκονται κυρίως στις μήνιγγες και στους περιαγγειακούς χώρους γύρω από τις κοιλίες του εγκεφάλου. Οι ενεργές εστίες χαρακτηρίζονται κυρίως από CD20+ Β-λεμφοκύτταρα, τα οποία έχουν πιθανώς προφλεγμονώδη δράση, ενώ με την πάροδο του χρόνου υπερισχύει ο πληθυσμός των πλάσματοκυττάρων, τα οποία ενδέχεται να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση [9]. Φλεγμονώδη συσσωματώματα, τα οποία προσομοιάζουν με τριτογενή λεμφοειδή ωοθυλάκια και εντοπίζονται στις μήνιγγες, χαρακτηρίζονται από μεγάλο αριθμό Β-λεμφοκυττάρων. Η αφθονία των Β-κυττάρων συσχετίζεται θετικά με τον αριθμό και το μέγεθος των βλαβών του φλοιού, το βαθμό της νευροεκφύλισης του φλοιού και το βαθμό της αναπηρίας του ασθενούς [10,11]. Οι μνηνιγικές διηθήσεις αποτελούν την πηγή των κυτοκινών και των χημειοκινών που ανευρίσκονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και σχετίζονται τοπογραφικά με την παρουσία και το μέγεθος των φλοιικών βλαβών, το βαθμό νευροεκφύλισης του φλοιού και την απελευθέρωση της neurofilament light protein (NFL) στο ENY, η οποία αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη για τη νευροεκφύλιση [12].

Ο εντοπισμός αυτοαντισωμάτων και Β-λεμφοκυττάρων που παράγουν αντισώματα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για τη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπεία της ΠΣ έχει αποτελέσει



στόχο για δεκαετίες. Δυστυχώς, μέχρι και σήμερα, τα αποτελέσματα αυτά παραμένουν αρκετά περιορισμένα. Πολλές ενεργές εστίες χαρακτηρίζονται από εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης G (Immunoglobulin G – IgG) και ενεργοποιημένα προϊόντα του συμπληρώματος [13]. Οι ολιγοκλωνικές ζώνες (oligoclonal bands – OCBs) αποτελούν κλώνο αντισωμάτων, ο οποίος παράγεται ενδοθηκικά και αποτελούν έναν από τους λίγους βιοδείκτες που ανιχνεύεται στο ENY και συμπεριλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου. Η παρουσία τους παραμένει σταθερή στην πάροδο του χρόνου, παρότι κάποιες θεραπευτικές παρεμβάσεις ενδέχεται να επηρεάζουν ελαφρώς την παραγωγή τους [14]. Τόσο οι ολιγοκλωνικές ζώνες, όσο και η ενδοθηκική παραγωγή ανοσοσφαιρίνης M (IgM), έχουν κάποια προγνωστική αξία κατά τη διάγνωση [15,16]. Η παραγωγή ολιγοκλωνικών ζωνών και η ύπαρξη ενδοθηκικών κλώνων πλάσματοκυττάρων μπορούν να παρατηρηθούν ακόμη και στα πιο πρώιμα στάδια της νόσου [17].

Το 1988, ανιχνεύθηκε το μόριο επιφανείας CD20, το οποίο χαρακτηρίστηκε ως το πρώτο ειδικό μόριο των B-λεμφοκυττάρων. Το CD-20 αποτελεί μια διαμεμβρανική, μη γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια των προ-, ανώριμων, ώριμων και B- κυττάρων μνήμης [18]. Σημαντικό είναι, επίσης, να σημειωθεί ότι το μόριο αυτό εκφράζεται και στην επιφάνεια ορισμένου αριθμού T-λεμφοκυττάρων [19]. Επομένως, η προσπάθεια δημιουργίας θεραπειών οι οποίες στοχεύουν στα B- λεμφοκύτταρα, τόσο στην ΠΣ όσο και σε άλλες νόσους, στηρίχθηκε σε μεγάλο βαθμό στη δημιουργία μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του μορίου CD20.

ANTI-CD20 ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Μέχρι και σήμερα, έχουν δημιουργηθεί τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία στοχεύουν διαφορετικούς αντιγονικούς επίτοπους του μορίου επιφανείας CD20. Στα μονοκλωνικά anti-CD20 αντισώματα ανήκουν: η ριτουξιμάμπη, η οκρελιζουμάμπη, η οφατουμουμάμπη και ομπηλιτουξιμάμπη.

Οι κυριότεροι μηχανισμοί δράσης των αντισωμάτων αυτών, μεταξύ άλλων, είναι η κυτταροτοξικότητα μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος (complement-dependent cytotoxicity – CDC) και η κυτταρική κυτταροτοξικότητα μέσω αντισωμάτων (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC). Ο μηχανισμός δράσης CDC στοχεύει στη δημιουργία του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (membrane attack complex – MAC), το οποίο αναπόδραστα οδηγεί στη λύση και τη φαγοκυττάρωση των κυττάρων- στόχων, εν προκειμένω των B-λεμφοκυττάρων [20]. Από την άλλη πλευρά, ο μηχανισμός δράσης ADCC χρησιμοποιεί κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα και κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killer

cells- NKs) και μέσω οψωνοποίησης και φαγοκυττάρωσης, οδηγεί στη λύση των κυττάρων- στόχων [21]. Οι οψωνίνες, οι οποίες δρουν με παρόμοιο τρόπο με αυτόν των αντισωμάτων, προσδένονται στην επιφάνεια του κυττάρου και ενισχύουν τη φαγοκυττάρωσή του έως και τέσσερις χιλιάδες φορές περισσότερο. Άλλοι μηχανισμοί που χρησιμοποιούνται είναι ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (programmed cell death – PCD) [22], ο οποίος στοχεύει στην ενεργοποίηση του προγραμματισμένου αποπτωτικού θανάτου του κυττάρου, μέσω του αποπτωτικού μονοπατιού και ο μηχανισμός της κυτταρικής φαγοκυττάρωσης μέσω αντισωμάτων (antibody-dependent cellular phagocytosis – ADCP), ο οποίος λειτουργεί μέσω της προσέλκυσης διαφόρων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων και των ώριμων δενδριτικών κυττάρων και μέσω οψωνοποίησης, ενισχύει τη φαγοκυττάρωση του κυττάρου-στόχου και επακολούθως, την καταστροφή του [23]. Τα μονοκλωνικά anti-CD20 αντισώματα, ανάλογα με τον αντιγονικό επίτοπο στον οποίο δρουν, ασκούν διαφορετικής έντασης ADCC και CDC.

Ο ρόλος της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης CD20 δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, μέχρι σήμερα. Παραταύτα, η πρωτεΐνη αυτή φαίνεται να εμπλέκεται στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των B- λεμφοκυττάρων. Όπως προαναφέρθηκε, το μόριο CD-20 εκφράζεται στην επιφάνεια των προ-, ανώριμων, ώριμων και B-κυττάρων μνήμης, καθώς επίσης και στην επιφάνεια ορισμένων T-λεμφοκυττάρων. Οι anti-CD20 θεραπείες εξαλείφουν ταχύτητα και αποτελεσματικά τα CD20+ B-κύτταρα που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα των ασθενών, έχουν όμως μικρή επίδραση στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τα προγονικά B- κύτταρα, όπως τα βλαστοκύτταρα και τα προ-B κύτταρα του μυελού των οστών, καθώς επίσης και τα πλάσματοκύτταρα τα οποία δεν εκφράζουν το μόριο CD20 στην επιφάνειά τους, να μην καταστρέφονται. Επομένως, παρά την απαλοιφή των CD20+ B- λεμφοκυττάρων από το περιφερικό αίμα, η προϋπάρχουσα επίκτητη ανοσία διατηρείται σχετικά ανέπαφη. Η διατήρηση σημαντικού τμήματος της επίκτητης ανοσίας οφείλεται εν μέρει για το σχετικά καλό προφίλ ασφαλείας των μονοκλωνικών αυτών αντισωμάτων. Επιπρόσθετα, πολύ μικρό ποσοστό των anti-CD20 μονοκλωνικών αντισωμάτων καταφέρνει να διαπεράσει τον ΑΕΦ. Παρόλα αυτά, έχει εντοπιστεί μία μικρή μείωση των B-λεμφοκυττάρων στο ENY των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν τη θεραπεία αυτή [19]. Καθότι η παραγωγή ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY γίνεται από πλάσματοκύτταρα, τα οποία δεν εκφράζουν το CD20 μόριο, η θεραπεία με anti-CD20 αντισώματα δεν οδηγεί σε μείωση του αριθμού τους.

Από τα τέσσερα αυτά μονοκλωνικά αντισώματα, μόνο η ριτουξιμάμπη δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση χορήγησης σε ασθενείς με ΠΣ. Παρόλα αυτά, πλήθος

κλινικών μελετών εξετάζει τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά με ΠΣ, καθώς επίσης και τη μακροπρόθεσμη έκβαση της θεραπείας αυτής. Τέλος, εκτός από την ειδικότητα της νευρολογίας, τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως και από άλλες ιατρικές ειδικότητες, όπως τη ρευματολογία και την ογκολογία, για τη θεραπεία πληθώρας νοσημάτων με μεγάλη επιτυχία.

ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ

Η ριτουξιμάμπη, το πρώτο μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα που παράχθηκε αποτελεί ένα χιμαιρικό IgG1 αντίσωμα, εξανθρωποποιημένο μόνο κατά 65% και έλαβε, αρχικά, έγκριση χορήγησης σε ασθενείς με non- Hodgkin λέμφωμα από τον Food and Drug Administration (FDA) το 1997 [24]. Η ριτουξιμάμπη συνδέεται με έναν μοναδικό αντιγονικό επίτοπο του μορίου CD20, ο οποίος περιλαμβάνει τα κατάλοιπα αμινοξέων 168-175 και βρίσκεται στη μεγάλη αγκύλη του [25]. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι ο CDC. Η χορήγηση της ριτουξιμάμπης γίνεται ενδοφλέβια, 1.000 mg κατά την πρώτη δόση και έκτοτε 500 mg κάθε 6 μήνες. Μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών, οι οποίες εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αυτής ουσίας σε ασθενείς με διάφορες μορφές ΠΣ έχουν σχεδιαστεί, μετά την πρώτη χορήγηση ριτουξιμάμπης σε ασθενείς με Υποτροπιζούσα- Διαλείπουσα ΠΣ (ΥΔΠΣ), το 2006, η οποία οδήγησε σε μείωση του αριθμού των B- και T-λεμφοκυττάρων στο ENY [19]. Το 2008, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης HERMES, φάσης I και II, σε ασθενείς με ΥΔΠΣ και σύμφωνα με τα οποία, η ριτουξιμάμπη έδειξε να μειώνει τον αριθμό των εστιών, σε μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) εγκεφάλου, κατά 91% [26]. Ακολούθησε η κλινική μελέτη OLYMPUS, μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε ασθενείς με Πρωτοπαθώς Προϊούσα ΠΣ (ΠΠΠΣ), τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν ότι, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο επιβεβαιωμένης εξέλιξης της νόσου (confirmed disease progression – CDP), η ανάλυση υποομάδων έδειξε ότι η χορήγηση ριτουξιμάμπης καθυστέρησε την εξέλιξη της νόσου σε νέους ασθενείς και ειδικότερα σε αυτούς με φλεγμονώδεις εστίες [27]. Τέλος, η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, φάσης III, RIFUND-MS, στην οποία έλαβαν μέρος 17 νοσοκομεία της Σουηδίας και η οποία εξέταζε τη χορήγηση ριτουξιμάμπης έναντι φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε ασθενείς με ΥΔΠΣ και Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (Clinically Isolated Syndrome – CIS), έδειξε ότι η χορήγηση ριτουξιμάμπης είχε καλύτερα αποτελέσματα ως προς την πρόληψη των υποτροπών, έναντι του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, για τους 24 μήνες που παρακολούθησαν τους ασθενείς [28]. Παρότι η ριτουξιμάμπη χρησιμοποιείται off-label σε κάποιες περιπτώσεις για τη θεραπεία της ΠΣ, επισήμως δεν

έχει λάβει ακόμη έγκριση χορήγησης. Παρόλα αυτά, αποτελεί πολύτιμο θεραπευτικό εργαλείο για τη θεραπεία άλλων, νευρολογικών και μη, παθήσεων.

ΟΚΡΕΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ

Η οκρελιζουμάμπη είναι το πρώτο εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα (εξανθρωποποιημένο κατά >90%) και ως εκ τούτου, είναι σημαντικά λιγότερο ανοσογονικό από τα χιμαιρικά αντισώματα, όπως η ριτουξιμάμπη. Με αυτόν τον τρόπο, η οκρελιζουμάμπη καταφέρνει να έχει μικρότερο ποσοστό ανοχής και βελτιωμένο προφίλ οφέλους- κινδύνου [29]. Όπως και η ριτουξιμάμπη, η οκρελιζουμάμπη συνδέεται και αυτή με έναν μοναδικό αντιγονικό επίτοπο της μεγάλης αγκύλης του μορίου CD20, αλλά σε αντίθεση με την πρώτη, ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι ο ADCC [30]. Η οκρελιζουμάμπη αποτέλεσε σταθμό στη θεραπεία της ΠΣ, καθώς ήταν το πρώτο μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα το οποίο έλαβε έγκριση για τη χορήγησης του σε ασθενείς με ΠΣ, τόσο από τον FDA το 2017, όσο και από την European Medicines Agency (EMA) το 2018, ενώ μέχρι και σήμερα, αποτελεί το μόνο μονοκλωνικό αντίσωμα με έγκριση χορήγησης σε ασθενείς με ΠΠΠΣ [31]. Ειδικότερα, η χορήγηση οκρελιζουμάμπης ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με ΥΠΣ και ενεργή νόσο, όπως αυτή καθορίζεται μέσω των κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων, καθώς επίσης και σε ενήλικες ασθενείς με ΠΠΠΣ και πρώιμη νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από μικρό διάστημα και χαμηλό βαθμό αναπηρίας, σε συνδυασμό με απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με την ύπαρξη φλεγμονής. Το φάρμακο έλαβε έγκριση μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών OPERA I & II και ORATORIO. Συγκεκριμένα, οι κλινικές μελέτες OPERA I & II ήταν ταυτόσημες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, φάσης I & II, οι οποίες εξέταζαν την αποτελεσματικότητα της οκρελιζουμάμπης έναντι της ιντερφερόνης βήτα- 1α (INFβ-1α) σε ασθενείς με ΥΠΣ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς που έλαβαν οκρελιζουμάμπη εμφάνισαν σημαντικά μειωμένο ρυθμό υποτροπής έναντι αυτών που έλαβαν ιντερφερόνη και στις δύο μελέτες [32]. Στη συνέχεια, η ανάλυση υποομάδων της κλινικής μελέτης ORATORIO, φάσης III, σε ασθενείς με ΠΠΠΣ, έδειξε ότι οι ασθενείς νεότεροι των 45 ετών, με T1-βλάβες που ενισχύονται από γαδολλίνιο κατά την αρχική εκτίμηση, είναι αυτοί που λαμβάνουν το μεγαλύτερο όφελος της θεραπείας [33]. Παράλληλα, αυτή τη στιγμή, διεξάγονται κλινικές μελέτες, φάσης II & III, οι οποίες μελετούν τη χορήγηση οκρελιζουμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς [34]. Η οκρελιζουμάμπη χορηγείται ενδοφλέβια, 300 mg για τις πρώτες δύο δόσεις, μεταξύ των οποίων μεσολλαβεί διάστημα δύο εβδομάδων και έκτοτε 600 mg κάθε 6 μήνες, σε διάστημα 3,5 ωρών. Παρότι κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν αναφέρθηκαν περιστατικά προοδευτικής πολυεστια-



ακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (progressive multifocal leukoencephalopathy – PML), μετά την έγκριση του φαρμάκου περιεγράφηκαν μεμονωμένα περιστατικά. Επομένως, η επαγρύπνηση των θεραπόντων ιατρών σχετικά με την εμφάνιση PML κρίνεται αναγκαία [35]. Τέλος, αντένδειξη για τη χορήγηση του φαρμάκου αποτελεί η ύπαρξη ενεργής λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) [36].

ΟΦΑΤΟΥΜΟΥΜΑΜΠΗ

Η οφατουμουμάμπη αποτελεί το πρώτο πλήρως εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα (εξανθρωποποιημένο κατά 100%), το οποίο παρασκευάστηκε με τη χρήση διαγονιδιακών ποντικών. Ουσιαστικά, είναι ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη ακόμη χαμηλότερης ανοσογονικότητας και από αυτήν της οκρελιζουμάμπης, καθώς ο αριθμός των εξουδετερωτικών αντισωμάτων που παράγονται είναι σημαντικά μικρότερος. Η οφατουμουμάμπη συνδέεται σε έναν μη γραμμικό επίτοπο του μορίου επιφανείας CD20, στα κατάλοιπα αμινοξέων 72-80 και 147-167. Η σύνδεση γίνεται και στη μικρή και στη μεγάλη εξωκυττάρια αγκύλη του μορίου, έχοντας ως αποτέλεσμα την αποτελεσματικότερη εξάλειψη των B-λεμφοκυττάρων. Ο κύριος μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι ο CDC [37]. Η χορήγηση οφατουμουμάμπης σε ενήλικες ασθενείς με ΥΠΣ και ενεργή νόσο, όπως αυτή καθορίζεται από τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, εγκρίθηκε από τον FDA το 2020 και στη συνέχεια, από τον EMA το 2021. Αρχικά, οι κλινικές μελέτες, φάσης II, APLIOS, ALITHIOS και MIRROR ανέδειξαν τη μείωση εμφάνισης νέων εστιών σε MT εγκεφάλου σε ασθενείς που λάμβαναν οφατουμουμάμπη [38,39]. Αργότερα, οι ταυτόσημες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ASKLEPIOS I & II, φάσης I και II, σε ασθενείς με ΥΠΣ, εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της οφατουμουμάμπης έναντι της περιφθουσιότητας, όπου σύμφωνα με τα αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν οφατουμουμάμπη εμφάνισαν χαμηλότερο ετήσιο ρυθμό υποτροπών σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν περιφθουσιότητα [40]. Η χορήγηση οφατουμουμάμπης σε παιδιά εξετάζεται μέσα από κλινικές μελέτες φάσης II & III, των οποίων τα αποτελέσματα θα δημοσιευθούν μετά την ολοκλήρωσή τους [34]. Η οφατουμουμάμπη χορηγείται σε μορφή υποδόριας ένεσης, 20 mg μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες δύο εβδομάδες και έκτοτε μία φορά το μήνα, σε προγεμισμένη σύριγγα που επιτρέπει τη χορήγηση του φαρμάκου κατ'οίκον. Η χορήγηση οφατουμουμάμπης έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση PML [41]. Επομένως, η χορήγηση της απαιτεί την απαραίτητη προσοχή του θεράποντος ιατρού. Εκτός από την ενεργή λοίμωξη HBV, η χορήγηση του φαρμάκου αντενδείκνυται και σε ασθενείς με ενεργή νεοπλασία [42].

ΟΥΜΠΛΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ

Η ουμπλιτουξιμάμπη, το νεότερο IgG1 μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα που έχει παραχθεί, αποτελεί ένα χιμαιρικό αντίσωμα νέας γενιάς (εξανθρωποποιημένο κατά 65%). Το αντίσωμα αυτό τροποποιείται στο εργαστήριο με τεχνικές επεξεργασίας υδατανθράκων (glycoengineering), μέσω των οποίων αφαιρούνται κάποια μόρια τα οποία παρεμβάλλουν στις λειτουργίες του. Με αυτόν τον τρόπο, η ουμπλιτουξιμάμπη επιτυγχάνει την αποτελεσματική εξάλειψη των B-λεμφοκυττάρων με τη χορήγηση χαμηλών δόσεων. Ειδικότερα, ο αριθμός των B-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα μειώνεται κατά 96%, μετά από τη χορήγηση μονάχα μίας δόσης [43]. Το 2022, ο FDA ενέκρινε τη χορήγηση του φαρμάκου σε ενήλικες ασθενείς με ΥΠΣ και ενεργή νόσο, όπως αυτή καθορίζεται από τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα και λίγους μήνες αργότερα, τη θεραπευτική αγωγή ενέκρινε και ο EMA, τον Ιούνιο του φετινού έτους [44]. Η ουμπλιτουξιμάμπη συνδέεται με έναν μοναδικό αντιγονικό επίτοπο του μορίου επιφανείας CD20, ο οποίος βρίσκεται στη μεγάλη εξωκυττάρια αγκύλη του και περιλαμβάνει τα κατάλοιπα αμινοξέων 168-171 και 158-159. Ο κύριος μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι ο ADCC. Η ουμπλιτουξιμάμπη έλαβε έγκριση μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων δύο διπλά τυφλών, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, φάσης III, της ULTIMATE I & II, οι οποίες εξέταζαν την αποτελεσματικότητα της ουμπλιτουξιμάμπης έναντι της περιφθουσιότητας σε ασθενείς με ΥΠΣ. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι μειώθηκε σημαντικά ο ετήσιος ρυθμός υποτροπών, ο αριθμός T1-εστιών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο και ο αριθμός νέων T2-εστιών στους ασθενείς που λάμβαναν ουμπλιτουξιμάμπη, έναντι αυτών που λάμβαναν περιφθουσιότητα [45]. Η ουμπλιτουξιμάμπη χορηγείται ενδοφλέβια, 150 mg στην πρώτη έγχυση, σε διάρκεια 4 ωρών, και 450 mg δύο εβδομάδες αργότερα, εντός 1 ώρας, και έκτοτε κάθε 6 μήνες. Συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς, τόσο κατά τη διάρκεια της έγχυσης, όσο και μία ώρα μετά. Επαγρύπνηση σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης PML χρειάζεται και στη χορήγηση ουμπλιτουξιμάμπης, ενώ η ενεργή λοίμωξη HBV αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση του φαρμάκου. Στις συχνές παρενέργειες του φαρμάκου ανήκουν ο πυρετός, η ναυτία, ο πονοκέφαλος, η ερυθρότητα, και η ταχυκαρδία, οι οποίες εμφανίζονται συνήθως εντός του πρώτου 24ωρου, μετά την πρώτη έγχυση [43].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συνεχής δημιουργία νέων μονοκλωνικών αντισωμάτων και η έγκριση χορήγησης τους σε ασθενείς με διάφορες μορφές ΠΣ ενισχύουν τη φαρμάκωση του θεράποντα ιατρού με νέες θεραπευτικές ουσίες, οι οποίες παρέχουν αποτελεσματικότερο έλεγχο της νόσου, περιορίζοντας την εξέλιξη της, ενώ παράλληλα δείχνουν

να έχουν καλό προφίλ ασφάλειας για τους ασθενείς. Παρόλα αυτά, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα τους, καθώς επίσης και η ασφάλειά τους βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη. Ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος λοιμώξεων ή άλλων ανεπιθύμητων παρενεργειών, λόγω της εξάλειψης των Β-λεμφοκυττάρων, αποτελεί σημαντικό προβληματισμό γύρω από τη χορήγηση των θεραπειών αυτών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επιπρόσθετα, σημαντικά ερωτήματα αναφορικά με τη χρονική στιγμή έναρξης της αγωγής, τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και την ιδανική δοσολογία, παραμένουν αναπάντητα. Παρότι τα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα αποτελούν εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για τη θεραπεία της ΠΣ, χρειάζεται περισσότερη έρευνα, με σκοπό να απαντηθούν τα σημαντικά αυτά ερωτήματα.

ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

- [1] G. Comi *et al.*, 'Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders', *Ann. Neurol.*, vol. 89, no. 1, pp. 13–23, Jan. 2021, doi: 10.1002/ana.25927.
- [2] R. P. Lisak *et al.*, 'Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro', *J. Neuroimmunol.*, vol. 246, no. 1–2, pp. 85–95, May 2012, doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.02.015.
- [3] J. Correale, M. Farez, and G. Razzitte, 'Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells', *Ann. Neurol.*, vol. 64, no. 2, pp. 187–199, Aug. 2008, doi: 10.1002/ana.21438.
- [4] A. C. van Sechel, J. J. Bajramovic, M. J. van Stipdonk, C. Persoon-Deen, S. B. Geutskens, and J. M. van Noort, 'EBV-induced expression and HLA-DR-restricted presentation by human B cells of alpha B-crystallin, a candidate autoantigen in multiple sclerosis', *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 162, no. 1, pp. 129–135, Jan. 1999.
- [5] A. Alter *et al.*, 'Determinants of human B cell migration across brain endothelial cells', *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 170, no. 9, pp. 4497–4505, May 2003, doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4497.
- [6] H.-C. von Büdingen *et al.*, 'B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis', *J. Clin. Invest.*, vol. 122, no. 12, pp. 4533–4543, Dec. 2012, doi: 10.1172/JCI63842.
- [7] L. Michel *et al.*, 'Activated leukocyte cell adhesion molecule regulates B lymphocyte migration across central nervous system barriers', *Sci. Transl. Med.*, vol. 11, no. 518, p. eaaw0475, Nov. 2019, doi: 10.1126/scitranslmed.aaw0475.
- [8] N. B. Pikor *et al.*, 'Integration of Th17- and Lymphotoxin-Derived Signals Initiates Meningeal-Resident Stromal Cell Remodeling to Propagate Neuroinflammation', *Immunity*, vol. 43, no. 6, pp. 1160–1173, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.immuni.2015.11.010.
- [9] J. Machado-Santos *et al.*, 'The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells', *Brain J. Neurol.*, vol. 141, no. 7, pp. 2066–2082, Jul. 2018, doi: 10.1093/brain/awy151.
- [10] F. Aloisi and R. Pujol-Borrell, 'Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases', *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 6, no. 3, pp. 205–217, Mar. 2006, doi: 10.1038/nri1786.
- [11] R. Magliozzi *et al.*, 'Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology', *Brain J. Neurol.*, vol. 130, no. Pt 4, pp. 1089–1104, Apr. 2007, doi: 10.1093/brain/awm038.
- [12] R. Magliozzi *et al.*, 'Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis', *Ann. Neurol.*, vol. 83, no. 4, pp. 739–755, Apr. 2018, doi: 10.1002/ana.25197.
- [13] C. Lucchinetti, W. Brück, J. Parisi, B. Scheithauer, M. Rodriguez, and H. Lassmann, 'Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination', *Ann. Neurol.*, vol. 47, no. 6, pp. 707–717, Jun. 2000, doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q.
- [14] K. Rejdak, Z. Stelmasiak, and P. Grieb, 'Cladribine induces long lasting oligoclonal bands disappearance in relapsing multiple sclerosis patients: 10-year observational study', *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 27, pp. 117–120, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.msard.2018.10.006.
- [15] G. Farina *et al.*, 'Increased cortical lesion load and intrathecal inflammation is associated with oligoclonal bands in multiple sclerosis patients: a combined CSF and MRI study', *J. Neuroinflammation*, vol. 14, no. 1, p. 40, Feb. 2017, doi: 10.1186/s12974-017-0812-y.
- [16] L. M. Villar *et al.*, 'Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis', *Ann. Neurol.*, vol. 53, no. 2, pp. 222–226, Feb. 2003, doi: 10.1002/ana.10441.
- [17] B. Obermeier *et al.*, 'Matching of oligoclonal immunoglobulin transcriptomes and proteomes of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis', *Nat. Med.*, vol. 14, no. 6, pp. 688–693, Jun. 2008, doi: 10.1038/nm1714.
- [18] D. Baker, M. Marta, G. Pryce, G. Giovannoni, and K. Schmierer, 'Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis', *EBioMedicine*, vol. 16, pp. 41–50, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.042.



- [19] A. H. Cross, J. L. Stark, J. Lauber, M. J. Ramsbottom, and J.-A. Lyons, 'Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients', *J. Neuroimmunol.*, vol. 180, no. 1–2, pp. 63–70, Nov. 2006, doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.029.
- [20] P. V. Beum *et al.*, 'Complement activation on B lymphocytes opsonized with rituximab or ofatumumab produces substantial changes in membrane structure preceding cell lysis', *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 181, no. 1, pp. 822–832, Jul. 2008, doi: 10.4049/jimmunol.181.1.822.
- [21] G. J. Weiner, 'Building better monoclonal antibody-based therapeutics', *Nat. Rev. Cancer*, vol. 15, no. 6, pp. 361–370, Jun. 2015, doi: 10.1038/nrc3930.
- [22] P. Boross and J. H. W. Leusen, 'Mechanisms of action of CD20 antibodies', *Am. J. Cancer Res.*, vol. 2, no. 6, pp. 676–690, 2012.
- [23] Z. Payandeh *et al.*, 'The applications of anti-CD20 antibodies to treat various B cells disorders', *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.*, vol. 109, pp. 2415–2426, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.121.
- [24] A. J. Grillo-López *et al.*, 'Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma', *Curr. Pharm. Biotechnol.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–9, Jul. 2000, doi: 10.2174/1389201003379059.
- [25] T. Asano, H. Suzuki, M. K. Kaneko, and Y. Kato, 'Epitope Mapping of Rituximab Using HisMAP Method', *Monoclon. Antibodies Immunodiagn. Immunother.*, vol. 41, no. 1, pp. 8–14, Feb. 2022, doi: 10.1089/mab.2021.0044.
- [26] S. L. Hauser *et al.*, 'B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 7, pp. 676–688, Feb. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0706383.
- [27] K. Hawker *et al.*, 'Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial', *Ann. Neurol.*, vol. 66, no. 4, pp. 460–471, Oct. 2009, doi: 10.1002/ana.21867.
- [28] A. Svenningsson *et al.*, 'Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial', *Lancet Neurol.*, vol. 21, no. 8, pp. 693–703, Aug. 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00209-5.
- [29] P. Mulero, L. Midaglia, and X. Montalban, 'Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy', *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 11, p. 1756286418773025, 2018, doi: 10.1177/1756286418773025.
- [30] Y. N. Lamb, 'Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis', *Drugs*, vol. 82, no. 3, pp. 323–334, Feb. 2022, doi: 10.1007/s40265-022-01672-9.
- [31] X. Montalban *et al.*, 'ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis', *Eur. J. Neurol.*, vol. 25, no. 2, pp. 215–237, Feb. 2018, doi: 10.1111/ene.13536.
- [32] E. Havrdová *et al.*, 'No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a', *Mult. Scler. J. - Exp. Transl. Clin.*, vol. 4, no. 1, p. 2055217318760642, 2018, doi: 10.1177/2055217318760642.
- [33] J. S. Wolinsky *et al.*, 'Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial', *Ann. Neurol.*, vol. 84, no. 4, pp. 527–536, Oct. 2018, doi: 10.1002/ana.25313.
- [34] A. Simpson, E. M. Mowry, and S. D. Newsome, 'Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis', *Curr. Treat. Options Neurol.*, vol. 23, no. 7, p. 19, 2021, doi: 10.1007/s11940-021-00677-1.
- [35] S. L. Hauser *et al.*, 'Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis', *Neurology*, vol. 97, no. 16, pp. e1546–e1559, Oct. 2021, doi: 10.1212/WNL.0000000000012700.
- [36] M. R. Ciardi *et al.*, 'Reactivation of Hepatitis B Virus With Immune-Escape Mutations After Ocrelizumab Treatment for Multiple Sclerosis', *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 6, no. 1, p. ofy356, Jan. 2019, doi: 10.1093/ofid/ofy356.
- [37] T. S. Lin, 'Ofatumumab: a novel monoclonal anti-CD20 antibody', *Pharmacogenomics Pers. Med.*, vol. 3, pp. 51–59, 2010, doi: 10.2147/pgpm.s6840.
- [38] A. Bar-Or *et al.*, 'Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study', *Neurology*, vol. 90, no. 20, pp. e1805–e1814, May 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000005516.
- [39] S. L. Hauser *et al.*, 'Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years', *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 28, no. 10, pp. 1576–1590, Sep. 2022, doi: 10.1177/13524585221079731.
- [40] J. Gärtner *et al.*, 'Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II', *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 28, no. 10, pp. 1562–1575, Sep. 2022, doi: 10.1177/13524585221078825.
- [41] Y. Hashimoto, T. Tashiro, R. Ogawa, K. Naka-





- michi, M. Saijo, and T. Tateishi, 'Therapeutic Experience of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Development during Ofatumumab Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia', *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 60, no. 24, pp. 3991–3993, Dec. 2021, doi: 10.2169/internal-medicine.6723-20.
- [42] M. Mitka, 'FDA: Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab', *JAMA*, vol. 310, no. 16, p. 1664, Oct. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.281115.
- [43] J. Oh and A. Bar-Or, 'Ublituximab: a new anti-CD20 agent for multiple sclerosis', *Lancet Neurol.*, vol. 21, no. 12, pp. 1070–1072, Dec. 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00446-X.
- [44] A. Lee, 'Ublituximab: First Approval', *Drugs*, vol. 83, no. 5, pp. 455–459, Apr. 2023, doi: 10.1007/s40265-023-01854-z.
- [45] L. Steinman *et al.*, 'Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, no. 8, pp. 704–714, Aug. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2201904.



ΑΤΥΠΑ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ Β ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Αίγλη Βακράκου

Εργαστήριο Νευροανοσολογίας Α' Νευρολογική Κλινική,
Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα.

Περίληψη

Τα άτυπα φλεγμονώδη απομυελινωτικά σύνδρομα είναι σπάνιες διαταραχές που διαφέρουν από τη σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), αλλά έχουν μια σειρά από επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά. Η ορολογία άτυπα αναφέρεται συνήθως σε άτυπη κλινική εικόνα (πιο οξεία εγκατάσταση), σε άτυπα χαρακτηριστικά της μαγνητικής τομογραφίας (ογκόμορφες βλάβες, καταστρεπτικές αλλοιώσεις με διακριτά πρότυπα διάχυσης, ενίσχυσης και T2W μορφολογίας) και σε άτυπα πρότυπα ανοσοπαθολογίας (πρότυπο νόσου που προεξάρχει η μεσολάβση αντισωμάτων, εξέχουσα αξονική βλάβη, όχι ακτινική επέκταση των βλαβών, συμμετοχή της φαιάς ουσίας, δευτερογενής και όχι πρωτογενής απομυελίνωση). Αυτά τα σύνδρομα περιλαμβάνουν τη διαταραχή του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD), τη MOGAD (νόσος με αντισώματα έναντι της γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων), συμπεριλαμβανομένης της οξείας διάχυτης εγκεφαλομυελίτιδας (ADEM), την ογκόμορφη απομυελίνωση, την νόσο του Βαλό, την Marburg παραλληλή της ΣΚΠ, τη σπηλαιώδη (cavitary) ΣΚΠ. Η αναγνώριση αυτών των συνδρόμων είναι ζωτικής σημασίας, διότι η θεραπευτική προσέγγιση είναι πλέον στις μέρες μας πιο σχετική με τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και αρκετές κλασικές ανοσοτροποποιητικές θεραπείες της ΣΚΠ δύνανται να επιδεινώσουν αυτές τις νοσολογικές οντότητες. Απαιτούνται εξελίξεις στη μαγνητική τομογραφία, την παθολογία και την ανοσοβιολογία για να αυξηθεί η κατανόηση αυτών των συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένου του βαθμού στον οποίο ορισμένα από αυτά αντιπροσωπεύουν διακριτές οντότητες από την ΣΚΠ. Τα Β-κύτταρα εκτός από την παραγωγή αντισωμάτων, δύνανται να παρουσιάζουν αντιγόνα στα Τ-κύτταρα, και να εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Εντοπίζοντας τις υποομάδες των Β κυττάρων που είναι υπεύθυνες για αυτές τις παθογόνες λειτουργίες, θα μπορούσαμε να τις στοχεύσουμε με κατευθυνόμενες ανοσοθεραπείες. Η ανταπόκριση των ασθενών με άτυπα απομυελινωτικά νοσήματα στις Β θεραπείες ποικίλει και μας διδάσκει για τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Λέξεις κλειδιά: Άτυπη απομυελίνωση, ογκόμορφη απομυελίνωση, Β κύτταρα, αντι-Β θεραπείες

ATYPICAL DEMYELINATING SYNDROMES AND B CELL-DEPLETING THERAPIES

Aigli Vakrakou

Neuroimmunology Laboratory, First Department of Neurology,
Eginitione Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece.

Abstract

Atypical inflammatory demyelinating syndromes are rare disorders distinct from multiple sclerosis, but with a range of overlapping features. Atypical usually refers to atypical clinical presentation (more acute), to atypical MRI features (tumefactive lesions, destructive lesions with distinct diffusion, enhancement and T2W patterns) and to atypical immunopathology patterns (antibody mediated disease pattern, prominent axonal damage, not radial expansion of lesions, gray matter involvement, secondary and not primary demyelination). These syndromes include neuromyelitis optica spectrum disorder, MOGAD (Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease) including acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), tumefactive demyelination, Baló's concentric sclerosis, Marburg's multiple sclerosis variant, cavitary multiple sclerosis. Recognition of these syndromes is crucial because the treatment approach is more disease specific/relevant and several



disease modifying therapies for MS could aggravate these disease entities. Advances in MRI, pathology, and immunobiology are needed to increase understanding of these syndromes, including the extent to which some of them represent distinct entities.

B cells play a crucial role in MS pathogenesis and in addition to antibody production, B cells contribute to disease evolution by antigen presentation to T cells, cellular communication with other immune cells and secreting inflammatory cytokines. By pinpointing the B cell subsets responsible for disease-specific antibody production, clinicians may be able to target the pathogenic population with directed immunotherapies. Based on the literature, several B cell populations have been implicated in the pathogenesis of several antibody-mediated neurological disorders like NMOSD and to lesser extent MOGAD (largely unexplored). For example, a significant portion of MOGAD patients exhibited relapse despite successful memory B cell depletion, suggesting that either the patients were not adequately treated (dose effect) or non-CD20-expressing B cells, such as circulating plasmablasts and plasma cells (CD19 positive) in bone marrow or unknown lymph node or other tissue niches, may be the driving force of relapse in this subgroup of MOGAD patients. On the other hand, NMOSD patients treated according to the frequency of re-emerging CD27+ memory B cells after rituximab therapy, experienced a pronounced decrease in annual relapse rate, highlighting that memory B cells maybe key drivers of disease progression in this disease. In tumefactive MS an expanded myeloid signature and DN (double negative) B cells dominate the relapses and these aberrancies are partly reversed by anti-CD20 therapies through unknown mechanisms. Therapeutic response to anti-B cell therapies will instruct us more than B cell biology itself in the future.

Keywords: Atypical demyelination, tumefactive lesions, MOGAD, NMOSD, anti-B cell therapies

1.1 Εισαγωγή στην Κλασσική Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η Σκλήρυνση κατά πλάκας ή Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΣΚΠ) είναι μια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) άγνωστης αιτιολογίας. Προσβάλλει δύο εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και αποτελεί την κύρια αιτία μη τραυματικής αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες. Η φυσική πορεία της ΣΚΠ αρχίζει συνήθως ως υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα νόσος (RRMS) με περιόδους κλινικής επιδείνωσης (υποτροπές) που ακολουθούνται από πλήρη ή ατελή αποκατάσταση (υποτροπιάζουσα μορφή) [1]. Οι περισσότεροι ασθενείς με RRMS θα μεταβούν τελικά στη δευτερογενή προοδευτική πορεία της νόσου (SPMS), που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των νευρολογικών λειτουργιών. Ενώ ένας αριθμός φαρμάκων μειώνει τη συχνότητα υποτροπών έως και 90% στην RRMS, έχει σημειωθεί σημαντικά λιγότερη πρόοδος για τη βελτίωση της εξέλιξης της νόσου στην SPMS μορφή [2].

Η ΣΚΠ είναι 2,3 φορές συχνότερη στις γυναίκες και έχει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη και σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς με βορειοανατολική καταγωγή [3]. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου σχετίζεται έντονα με τον γενετικό τύπο HLA (Human Leukocyte Antigens; ανθρώπινα ηευκοκυτταρικά αντιγόνα) και η ομοζυγωτία στο αλληλόμορφο HLA-DRB1*15 προσδίδει κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου με odds ratio 7. Επιπλέον, πολλαπλές κοινές παραλλαγές γονιδίων συμβάλλουν στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, και οι μελέτες συσχέτισης πο-

λλαπλών γονιδιωμάτων (GWAS) τα τελευταία χρόνια έχουν εντοπίσει πάνω από 200 γονιδιακές θέσεις κινδύνου [4]. Υψηλότερος κίνδυνος νόσησης σχετίζεται με πολυμορφισμούς σε γονίδια που ρυθμίζουν τόσο την επίκτητη όσο και την έμφυτη ανοσία, την κυτταροτοξική και τη ρυθμιστική λειτουργία των T κυττάρων και της μικρογλοίας ειδικότερα, όπως IL2RA, IL7RA και TNFRSF1A [5, 6]. Ωστόσο, οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι έχουν ποσοστό νόσησης που ανέρχεται στο 20-30% των περιπτώσεων, γεγονός που υποδηλώνει την σημαντική συμβολή των περιβαλλοντικών παραγόντων στον κίνδυνο νόσησης από ΣΚΠ. Η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr και ιδιαίτερα το ιστορικό λοιμώδους μονοκυρηνώσεως, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, η παιδική παχυσαρκία και το κάπνισμα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου [7]. Για άγνωστους λόγους, η επίπτωση της νόσου αυξάνεται στις δυτικές χώρες, και προσβάλλει ιδίως τις γυναίκες.

Κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό της ΣΚΠ αποτελεί η μοναδική παθολογία της νόσου σε παθολογοανατομικό επίπεδο το οποίο ως ένα βαθμό αντανakλάται και με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους (Μαγνητική τομογραφία) [8]. Οι 'απομυελινωτικές πλάκες' στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, αποτελούνται από μια διακριτή περιοχή απομυελίνωσης με σχετική διατήρηση των νευραξόνων, εμφανίζουν περιαγγειακή κατανομή κυρίως γύρω από μικρά φλεβίδια. Μια ποικιλία βλαβών που εντοπίζονται στο ΚΝΣ με διαφορετικά στάδια ενεργότητας, με διασπορά στον χρόνο και χώρο (ενεργές, ανενεργές, χρόνιες ενεργές/ανενεργές βλάβες) αλληλά και λεπτο-



μηνιγγική προσβολή (με έκτοπους λεμφοζιδιακούς σχηματισμούς κυρίως στις προϊούσες μορφές) καθιστούν την ΣΚΠ ένα μοναδικό οργανοειδικό νόσημα με συμμετοχή τόσο ανοσολογικά διαμεσολαβούμενων αλλοιώσεων αλλήλα και νευροεκφυλιστικών διεργασιών [9]. Οι Prineas και οι συν. μελετώντας αυτοψίες από οξείες/πρώιμες βλάβες περιέγραψαν για πρώτη φορά την παρουσία της προ-φαγοκυτταρικής περιοχής που βρίσκεται πριν από τις ενεργές απομυελινωτικές βλάβες και αποτελείται από ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα και αποπτωτικά ολιγοδενδροκύτταρα [10]. Οι Lucchinetti C και οι συν., το 2000, αναλύοντας βιοψίες από πρώιμες βλάβες της ΣΚΠ έδειξαν ότι οι βλάβες αυτές διηθούνται από μονοκύτταρα (με δείκτη έκφρασης MRP14; Myeloid-related protein 14) που πιθανότατα έχουν προέλθει από την περιφέρεια [11]. Η ιστολογική εξέταση των ενεργών πλάκων αποκαλύπτει περιαγγειακή διήθηση από λεμφοκύτταρα (κυρίως T κύτταρα), μακροφάγα ελάχιστα B και περιστασιακά πλάσματοκύτταρα [12, 13]. Εντός της πλάκας, η μυελίνη εμφανίζει διάσπαση, με αποτέλεσμα συντρίμματα αποδομημένης μυελίνης να σχηματίζουν σωρούς ή να συσσωρεύονται εντός των μακροφάγων. Τα μακροφάγα, που βρίσκονται κυρίως στο κέντρο της πλάκας, φαίνονται ότι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην απομάκρυνση της μυελίνης από τους νευράξονες. Έντονη είναι και η παρουσία ενεργοποιημένων αστροκυττάρων εντός της πλάκας [14, 15]. Οι ενεργές απομυελινωτικές βλάβες της ΣΚΠ χαρακτηρίζονται από σχεδόν φυσιολογική πυκνότητα ολιγοδενδροκυττάρων και ελαφρά μείωση των προγονικών πληθυσμών τους (OPC, oligodendrocyte precursor cells) [16, 17]. Αντικείμενο συζήτησης και ερευνητικού ενδιαφέροντος παραμένει το αν οι διαφορετικές παθολογικές εκφάνσεις των πρώιμων βλαβών της ΣΚΠ υποδηλώνουν ετερογένεια της νόσου μεταξύ των ατόμων ή αντανακλούν διαφορετικά χρονικά στάδια σχηματισμού της βλάβης. Η έννοια μιας 'αρχικής βλάβης ή 'initial or pre-phagocytic lesion' που χαρακτηρίζεται από εμφανή παθολογία των ολιγοδενδροκυττάρων και της μυελίνης και προηγείται χωρικά της ενεργού απομυελίνωσης μπορεί να αντιστοιχεί στις λεγόμενες πρώιμες βλάβες ή pre-lesions που περιγράφονται επίσης στη μαγνητική τομογραφία και τη φασματοσκοπία, και οι οποίες εντός εβδομάδων ή μηνών θα εξελιχθούν σε τυπικές βλάβες της ΣΚΠ που ενισχύονται με γαδολίνιο [18-20].

Η φλοιική απομυελίνωση (cortical demyelination) που εντοπίζεται στη φαιά ουσία του ΚΝΣ και οι λεγόμενες 'smoldering lesions' (προοδευτικά επεκτεινόμενες) στην λευκή ουσία του ΚΝΣ θεωρούνται τα πιο σημαντικά ιστοπαθολογικά υποστρώματα της εξέλιξης της ΣΚΠ στον άνθρωπο, καθώς προκαλούν την προοδευτική νευροαξονική απώλεια, η οποία καθορίζει τη συσσώρευση μόνιμης αναπηρίας [21]. Τα μικρογλοιακά κύτταρα είναι εξειδικευμένα ανοσοκύτταρα με ιδιότητες μακροφάγων που εδράζονται στους ιστούς

του ΚΝΣ. Εισέρχονται στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο κατά το εμβρυϊκό στάδιο και στη συνέχεια αποτελούν ένα αυτοανανεούμενο πληθυσμό. Φυσιολογικά, η μικρογλοία συμβάλλει στη συναπτική αναδιαμόρφωση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και στην ομοιοστάση των ιστών με τη φαγοκυττάρωση κυτταρικών υπολειμμάτων. Ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα, με φαγοκυτταρικές ιδιότητες εμπλέκονται ενεργά στην διαμόρφωση και σύσταση των λεγόμενων 'smoldering lesions' στην προοδευτική φάση της ΣΚΠ (Πρωτοπαθώς και Δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της ΣΚΠ) [14, 21]. Τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα και τα ιστικά μακροφάγα του ΚΝΣ, βρίσκονται στο επίκεντρο και των δύο παθολογιών των βλαβών αυτών. Στις 'smoldering lesions', ένα δαχτυλίδι (rim) ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων/μακροφάγων που εκφράζουν προ φλεγμονώδεις δείκτες βρίσκεται στην επεκτεινόμενη άκρη της βλάβης. Παρομοίως, ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα μπορεί να εντοπισθούν σε υποφλοιώδεις απομυελινωτικές βλάβες και σχετίζονται με νευρωνική παθολογία. Διάσπαρτα παρεγχυματικά T κύτταρα συνοδεύουν συχνά τις 'smoldering lesions' και η εναπόθεση ινωδογόνου υποδηλώνει την χαμηλού βαθμού διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [22, 23]. Η πρωτεΐνη C3d που παράγεται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και λειτουργεί ως οψονίνη, είναι σε στενή χωρική συσχέτιση με την αποικοδομημένη μυελίνη, τους άξονες, τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα και τα μικρογλοιακά οζίδια (nodules; αθροίσεις μικρογλοιακών κυττάρων) [23]. Ειδικές ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας δύνανται να απεικονίσουν τα πλούσια σε σίδηρο (ενδεικτικά φαγοκυττάρωσης μυελίνης) μακροφάγα/ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα στην άκρη των επεκτεινόμενων 'smoldering' βλαβών [24]. Οι χρόνιες ενεργές βλάβες δεν περιέχουν συχνά περιοχές επαναμυελίνωσης, αλλά μπορεί να παρουσιάζουν ενεργοποίηση και αποικισμό από προμυελινωτικά (premyelinating) και πρώιμα μυελινωτικά ολιγοδενδροκύτταρα [25].

1.2 Αυτοαντισώματα στην ΣΚΠ

Η ΣΚΠ δεν αποτελεί μια κλασική αυτοάνοση, διαμεσολαβούμενη από αντισώματα νόσο, μιας και δεν έχει ταυτοποιηθεί κάποιο αντιγόνο έναντι του οποίου τα αυτοαντισώματα να επιδεικνύουν παθογόνο δράση και να επιδεικνύει ειδικότητα για την νόσο. Παρόλα αυτά αυτοδρατικά T και B κύτταρα έχουν αναγνωρισθεί με παθογόνο δράση όπως ειδικά για την μυελίνη T-αυτόλογα λεμφοκύτταρα τα οποία παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγγένεια με τα μυελινικά αυτοαντιγόνα καθώς και B- κύτταρα με κλωνική έκπτυξη οδηγούμενη από αντιγόνο [26-29].

Έχουν δοκιμασθεί πληθώρα μεθοδολογικών προσεγγίσεων για τον εντοπισμό ειδικών για τη ΣΚΠ αυτοαντισωμάτων. Αντιγόνα που έχουν περιγραφεί ως

πιθανοί στόχοι αντισωμάτων στην ΣΚΠ εκφράζονται είτε σε αστροκύτταρα (GFAP, glycolipids, potassium channel Klr4.1, phospholipids, S100β), σε νευρώνες/άξονες (contactin 2, glycolipids, gangliosides, neurofascin 186, neurofilament light chain, neurofilament heavy chain) και ολιγοδενδροκύτταρα/μυελίνη (ab-crystallin, CNPase, GlialCAM, glycolipids, gangliosides, GALC, Klr4.1, myelin basic protein, myelin-associated glycoprotein, myelin oligodendrocyte glycoprotein, neurofascin 155, NG2, NoGo-A, oligodendrocyte surface protein, oligodendrocyte myelin glycoprotein, phospholipids, proteolipid protein). Αν και η παθογόνος δράση όλων αυτών δεν έχει αποδειχθεί, σε μεγάλο βαθμό η παρουσία τους δεν είναι ειδική για τη νόσο και πολλές φορές η σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος δεν είναι υψηλής συγγένειας.

Πολλές μελέτες χρησιμοποίησαν κλασικές μεθόδους ανάλυσης αντισωμάτων, όπως η μέθοδος ELISA ή western blot, οι οποίες ανιχνεύουν κυρίως αντισώματα που συνδέονται με γραμμικούς επιτόπους [30]. Νεότερες μέθοδοι χρησιμοποιούν πεπτιδικές, πρωτεϊνικές ή λιπιδικές μικροσυστοιχίες, και μπορούν να ανιχνεύσουν πολλά αντισώματα ταυτόχρονα. Τα τελευταία χρόνια, η ανίχνευση αντισωμάτων βασισμένη σε κύτταρα που υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη ενδιαφέροντος (CBA; cell based assay) έχει αναδυθεί ως μέθοδος ανίχνευσης αντισωμάτων υψηλής ειδικότητας [31-34].

Πρώιμες μελέτες χρησιμοποίησαν έμμεση ανοσοϊστοχημεία με ορούς και / ή ENY από ασθενείς με ΣΚΠ σε παγωμένα (frozen) ή εμποτισμένα σε παραφίνη τμήματα εγκεφάλου ποντικών και άλλων ανώτερων τρωκτικών (rodents) με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ορισμένοι ερευνητές με ειδικές τεχνικές ανοσοϊστοχημείας ανέδειξαν κάποια πρότυπα σύνδεσης του ορού ή του ENY ασθενών σε τομές εγκεφάλων τρωκτικών αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν ομοιογενή μεταξύ των μελετών, ενώ παρόμοια πρότυπα βρέθηκαν σε υγιείς, ή ασθενείς με άλλα νοσήματα του ΚΝΣ. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών όπως ασθενείς με προϊούσα μορφή ΣΚΠ ανευρέθηκε σύνδεση ορών ασθενών σε ολιγοδενδροκύτταρα, με κυτταροπλασματική εντόπιση χωρίς να είναι γνωστός ο αντιγονικός στόχος [35, 36].

Αρκετοί ερευνητές έχουν επίσης δημιουργήσει ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα (rAbs) με κλωνοποίηση αλληλοουσιών DNA που κωδικοποιούν τις ανοσοσφαιρίνες από Β ή πλάσματοκύτταρα κύτταρα που κυκλοφορούν στον εγκεφαλονωτιαίο υγρό από ασθενείς με ΣΚΠ [37]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η παραγωγή rAbs IgG1 υποτύπου από Β κύτταρα στο ENY ασθενών με ΣΚΠ. Τα rAbs αναλύθηκαν ως προς την αντιδραστικότητά τους έναντι της MBP (myelin basic protein), της πρωτεολιπιδικής πρωτεΐνης της μυελίνης (PLP) και της MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein), χρησιμοποιώντας CBA, ανοσοαποτύπωση πρωτεϊνών και ανοσοϊστοχημικές

τεχνικές σε ανθρώπινο εγκεφαλικό ιστό. Κανένα από τα rAbs δεν συνδέθηκε με γνωστά αντιγόνα μυελίνης [38]. Ο Brändle και οι συν. του δημιούργησαν rAbs προερχόμενα από τις ολιγοκλωνικές ζώνες με ειδική τεχνική απομόνωσης τους, αλλά τα rAbs αναγνώρισαν επιτόπους ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών που δεν ήταν ειδικά για τον εγκεφαλικό ιστό [39]. Παρόλα αυτά κάποιοι ερευνητές, κατάφεραν να παράγουν ειδικά για την μυελίνη αντισώματα τα οποία προκάλεσαν απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων και απομυελίνωση σε οργανοτυπικές καλλιέργειες παρεγκεφαλίδας αλλά και σε καλλιέργειες από νωτιαίο μυελό υπό την παρουσία συμπληρώματος [28, 40]. Ωστόσο, είναι ασαφές αν αυτά τα μονοκλωνικά είναι ειδικά για τους ασθενείς με ΣΚΠ. Πρόσφατα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι μεμβρανικών συμπλόκων της πρωτεΐνης PLP1 (proteolipid protein 1), παράχθηκαν από πλάσματοκύτταρα κυκλοφορούντα στο ENY ασθενών με ΣΚΠ και ανιχνεύθηκαν στους περισσότερους ασθενείς, αλλά όχι σε άλλες φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις νευρολογικές παθήσεις. Τα αντισώματα του συμπλόκου PLP1 στο ENY προτάθηκαν από τους συγγραφείς ως έναν πιθανός βιοδείκτης ειδικός για τη ΣΚΠ [41].

Ο Lanz και οι συν. τους, διαπίστωσαν ότι τα rAbs που παράχθηκαν από Β κύτταρα προερχόμενα από το ENY ασθενών με ΣΚΠ αντιδρούσαν τόσο έναντι του αντιγόνου EBNA1 του ιού Epstein-Barr όσο και έναντι της πρωτεΐνης της γλοίας GlialCAM [42]. Ο μηχανισμός της μοριακή μίμησης κινητοποιήθηκε από μια μεταμεταφραστική τροποποίηση της πρωτεΐνης GlialCAM. Πέραν από παθογόνα αυτοαντισώματα, πρόσφατα έχει προταθεί ότι IgA αντισώματα που αναγνωρίζουν στοιχεία του μικροβιώματος του εντέρου μπορούν να δρουν προστατευτικά σε ΕΑΕ μοντέλα. Πρόσφατη μελέτη χαρακτήρισε τα IgA αντισώματα και τα Β κύτταρα που παράγουν IgA στο έντερο, το αίμα, το ENY και τον εγκεφαλικό ιστό ασθενών με ΣΚΠ και άλλες νευροφλεγμονώδεις παθήσεις. Βρέθηκαν IgA αντισώματα που αναγνωρίζουν αντιγόνα του μικροβιώματος αλλά δεν αντιδρούν με αντιγόνα του εγκεφάλου στη ΣΚΠ [43, 44]. Δεδομένου ότι θεραπείες που στοχεύουν τα πλάσματοκύτταρα στην ΣΚΠ (όπως TACI-IgG) την επιδεινώνουν αποτελεί υπόθεση ακόμη κατά πόσο υπάρχουν προστατευτικά ή ρυθμιστικά πλάσματοκύτταρα στην ΣΚΠ και σε τι ποσοστό αυτά απαρτίζουν τις γνωστές μας ολιγοκλωνικές ζώνες [45].

Εκτός από έναν άμεσο ρόλο στην παθοφυσιολογία, τα αντισώματα μπορεί επίσης να αποτελούν επιφανόμενο ή μη-ειδικό ακόλουθο της φλεγμονής και της ιστικής βλάβης που αυτή προκαλεί. Αν και δεν είναι απαραίτητα ειδικά για την ΣΚΠ, τα αντισώματα κατά γραμμικών επιφανειακών επιτόπων μπορεί να συμμετέχουν στην φλεγμονή και την ενεργοποίηση Τ κυττάρων που συσχετίζονται με την προοδευτικότητα της νόσου, όπως έχει προταθεί από ορισμένους ερευνητές με ανάλυση μικροσωματιδίων πεπτιδίων, πρωτεϊνών και λιπιδίων ως αντιγονικών στόχων [46-52].



2.1 Εισαγωγή στις Άτυπες Μορφές Απομυελίνωσης στο φάσμα ΣΚΠ και πέραν αυτής.

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις απομυελινωτικές διαταραχές του ΚΝΣ (IIDDs; Idiopathic inflammatory demyelinating disorders) περιλαμβάνουν διάφορες ασθένειες, από τις οποίες η ΣΚΠ είναι η πιο κοινή [53, 54]. Οι περισσότερες από αυτές τις άτυπες IIDD έχουν παθολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στη ΣΚΠ, ενώ τα ακτινολογικά τους πρότυπα και τα κλινικά τους ευρήματα είναι διαφορετικά από αυτά της κλασικής ΣΚΠ. Πράγματι, οι περισσότερες από αυτές τις άτυπες IIDD του εγκεφάλου έχουν οξεία έναρξη με μονοφασική εξέλιξη. Ιστορικά, ορισμένοι (σπάνιοι) ασθενείς με νόσο του Baló (BCS; Baló's concentric sclerosis (BCS) και την Marburg παραλλαγή της ΣΚΠ έχουν περιγραφεί να παρουσιάζουν υπεροξεία κλινική συμπτωματολογία, φτωχή ανταπόκριση στα κορτικοειδή και προοδευτική εξέλιξη που οδηγεί σε γρήγορο θάνατο [55-59] (Πίνακας 1). Η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων σαυτές τις σπάνιες μορφές δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, πέραν της εύρεσης αντισωμάτων έναντι γραμμικών επιτόπων στην BCS [60].

Πολυάριθμες μελέτες έχουν επιχειρήσει στο παρελθόν τον εντοπισμό αυτοαντισωμάτων στη ΣΚΠ, αλλά, λόγω των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων, ο ρόλος τους παραμένει ασαφής [32]. Εντούτοις, ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων που στρέφονται έναντι επιτόπων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων της γλίας και νευρωνικών κυττάρων οδήγησαν στις σπανιότερες απομυελινωτικές νόσους του ΚΝΣ, όπως η διαταραχή του φάσματος της AQP4 (aquaporin 4) θετικής οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD; Neuromyelitis optica spectrum disorder) και η νόσος η σχετιζόμενη με αντισώματα έναντι στην γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOG) (MOGAD; Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease). Αν και τα νοσήματα αυτά παρουσιάζουν συχνά κλινικές, νευροακτινολογικές και κλινικές νευρολογικές διαταραχές που ομοιάζουν με τη ΣΚΠ, χαρακτηρίζονται από διαφορετικές παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και αποκρίσεις στις ανοσοθεραπείες [61].

Τα παθογόνα αυτοαντισώματα με βάση τις γνώσεις μας από άλλα νευρολογικά νοσήματα (NMDAR εγκεφαλίτιδες) συνήθως αναγνωρίζουν έναν επίτοπο που εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων. Όσον αφορά τα αντιγόνα της μυελίνης, αντιγόνα στην εξωτερική επιφάνεια αποτελούν το MOG και διάφορα γλυκολιπίδια, ιδίως GalC, ενώ άλλα αντιγόνα όπως η MBP ή η PLP βρίσκονται σε βαθύτερες στιβάδες του περιβλήματος της μυελίνης [28, 38, 40, 62, 63].

Τα αντισώματα που προσδένονται στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων μπορούν να προκαλέσουν βλάβη είτε μέσω κυτταροτοξικότητας διαμεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα (CDC; complement-dependent cytotoxicity) ή κυτταροτοξικότητας επαγόμενης από το αντίσωμα (ADCC; antibody-dependent cellular

cytotoxicity). Πειραματικά δεδομένα από το μοντέλο της αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας (EAE), που σχετίζεται παθογενετικά με το αντίσωμα MOG, υποδεικνύουν ότι στους παθογενετικούς μηχανισμούς συμβάλλουν συγκεκριμένες ιδιότητες των αντισωμάτων και των στόχων τους [64]. Τόσο οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων και η υψηλή συγγένεια των αντισωμάτων με το αντιγόνο-στόχο μπορούν να επάγουν ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η συσσώρευση επίσης του αντιγόνου-στόχου στην κυτταρική επιφάνεια είναι μια σημαντική διεργασία: η ομαδοποίηση των μορίων της AQP4 στην επιφάνεια των αστροκυττάρων υπό την μορφή ορθογώνιων συστοιχιών έχει ως αποτέλεσμα έντονη αστροκυτταρική ενεργοποίηση με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος και ακόλουθη καταστροφή των αστροκυττάρων σε ασθενείς με NMOSD, ενώ η χαμηλή πυκνότητα και διάχυτη κατανομή των μορίων MOG στην επιφάνεια των ολιγοδενδροκυττάρων οδηγεί σε λύση με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος υπό την παρουσία μόνο υψηλών τίτλων αντισωμάτων και μεγάλης συγγένειας αυτών με το αντιγόνο [65-67]. Η ADCC κυτταροτοξικότητα για να επαχθεί απαιτεί ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον, το οποίο περιλαμβάνει την ενεργοποίηση κυττάρων-εκτελεστών, όπως τα μακροφάγα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς και τα κοκκιοκύτταρα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η φλεγμονή που προκαλείται από τα T κύτταρα που αντιδρούν στο MOG αυξάνεται παρουσία ειδικών αντισωμάτων MOG λόγω της φαγοκυττάρωσης της MOG από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα [68, 69].

2.2 Ογκόμορφη Πολλαπλή Σκλήρυνση

Οι ογκόμορφες απομυελινωτικές βλάβες (TDL; Tumefactive demyelinating lesions) μπορεί να εμφανιστούν ως μέρος της παθοφυσιολογίας της ΣΚΠ (Tumefactive MS - TMS) κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου ή ακόμη και ως το αρχικό ακτινολογικό χαρακτηριστικό της. Οι TDL ορίζονται ως μεγάλες απομυελινωτικές αλλοιώσεις (περίπου ≥ 2 cm σε διάμετρο) που μπορεί να παρουσιάζονται ως χωροκατακτητικές ιδιότητες, με ή χωρίς πιεστικά φαινόμενα (mass effect), με περιφερικό οίδημα και χαρακτηριστικές ακτινογραφικές εμφανίσεις, όπως η ενίσχυση δίνη ανοικτού ανοικτού δακτυλίου [70].

Η TMS θεωρείται μία από τις σπάνιες παραλλαγές της ΣΚΠ που δεν έχει ακόμη μελετηθεί ενδελεχώς, λόγω της έλλειψης μεγάλων ομάδων ασθενών (κοορτών) [71]. Επίσης, δεν υπάρχουν σαφείς κλινικοί/ορολογικοί και/ή ακτινογραφικοί βιοδείκτες που να αξιολογούν τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου και μετατροπής σε κλινικά σαφή ΣΚΠ μετά από ένα αρχικό κλινικό επεισόδιο με μονήρη ογκόμορφη απομυελινωτική βλάβη. Στην δική μας μελέτη στο Αιγινήτειο, από τους ασθενείς (n = 24) που είχαν μονήρη ογκόμορφη βλάβη κατά την έναρξη της νόσου, TDL, επτά (29%) παρουσίασαν μονοφασική πορεία, 12 (50%) είχαν

Πίνακας 1 - Κύρια χαρακτηριστικά των άτυπων απομυελινωτικών νόσων και των παραληλαγών της σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ).

	Balo's concentric sclerosis (BCS)	Ογκόμορφη Απομυελίνωση	Marburg variant of ΣΚΠ	ADEM	Cavitary ΣΚΠ
Κλινικά συμπτώματα	Υπεροξεία έναρξη	Οξεία έναρξη	Οξεία έναρξη, πτωχή πρόγνωση	Οξεία έναρξη	Προοδευτική έναρξη, νοτική επιβράδυνση
Μαγνητική τομογραφία	εναλλασσόμενα πετάλια στις T2W και DW (lammelar bands)	συχνά ενίσχυση δίκην δαχτυλίου	Μεγάλες πλάκες με unequal T2W hypointensities	Ποικίλα πρότυπα, βλάβες με ασαφή όρια, συμμετοχή φαιάς ουσίας	μεγάλες περιοχές με T1/Flair hypointensities
Φασματοσκοπία	Cho/Cr ↑, NAA/Cr ↓	Cho/Cr ↑, NAA/Cr ↓	N/A	↓ NAA, ↑ lactate, στην υποξεία φάση ↓ NAA/Cho	N/A
ENY	OCB; ποικίλει, 9-67%	IL-6 ↑, OCB; 30-62%, ήπια αυξημένη συγκέντρωση πρωτεΐνης ENY ή ήπια πλειοκυττάρωση ENY	OCB; 50%	Γενικά OCB απουσιάζουν, αλλά είναι παροδικά ανιχνεύσιμες στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών, ήπια πλειοκυττάρωση 50 κύτταρα/μL (εύρος 0-270/μL) με ή χωρίς αυξημένη συγκέντρωση πρωτεϊνών	OCB; 70%
B κύτταρα	Δεν ανευρίσκονται B κύτταρα η πλασματοκύτταρα στις βιοψίες	B κύτταρα ανευρίσκονται στις βιοψίες ιδίως στις βιοψίες με pattern II απομυελίνωση. Στο περιφερικό αίμα ↑ DN B cells	B κύτταρα ανευρίσκονται στις βιοψίες με pattern II απομυελίνωση	Ανευρίσκονται στις βιοψίες ιδίως στην οξεία φάση	N/A
Anti-B θεραπείες	Σε μικρές σειρές μόνο θεραπευτικό όφελος	Θεραπευτικό όφελος έχει δείχθει σε αρκετές μελέτες	N/A	Η ανταπόκριση ποικίλει	N/A
Βασικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά	Pattern III απομυελίνωσης, απώλεια MAG και ολιγοδενδροκυττάρων	Pattern I and II	Απομυελίνωση με εκτεταμένη αξονική βλάβη, έχουν σημειωθεί εναποθέσεις συμπληρώματος, IgG και διηθήσεις κοκκιοκυττάρων (μεμονωμένα περιστατικά)	Απομυελίνωση γύρω από φλέβες	N/A

υποτροπιάζουσες TDL και πέντε (21%) εμφάνισαν κλασική ΣΚΠ χωρίς την εμφάνιση περαιτέρω TDL (40% γυναίκες) κατά τη διάρκεια του συνολικού χρόνου παρακολούθησης [72].

Τα βασικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ογκόμορφων απομυελινωτικών βλαβών ομοιάζουν με την κλασική ΣΚΠ και υποδεικνύουν μια ενεργή έντονη φλεγμονώδη απομυελινωτική νόσο. Οι ενεργές πρώ-



ιμες ογκόμορφες βλάβες αποτελούνται από εκτεταμένες περιοχές απομυελίνωσης με σχετική διατήρηση των αξόνων, έντονες φλεγμονώδεις διηθήσεις κυρίως από αφρώδη μακροφάγα που περιέχουν αποδομημένα προϊόντα μυελίνης, περιαγγειακή συνάθροιση ημφοκυττάρων και αντιδραστικά/ενεργοποιημένα αστροκύτταρα με χαρακτηριστικό γνώρισμα την παρουσία πολλαπλών μτώσεων (granular mitosis) σε ορισμένα εξ αυτών (κύτταρα Creutzfeldt-Peters). Τα κύτταρα που διηθούν τις απομυελινωτικές πλάκες είναι μακροφάγα κυρίως, CD8 T κυτταροτοξικά κύτταρα, CD4 T βοηθητικά κύτταρα (σε ποσοστό που ποικίλει), λίγα B κύτταρα (σε λίγα περιστατικά έχουν παρατηρηθεί και μεγαλύτερες αθροίσεις). Στην πρόσφατη σχετικά μελέτη των Takai και συν. δεν βρέθηκε εναπόθεση συμπληρώματος, παρόλο που άλλες μελέτες παλαιότερες σε ορισμένες βιοψίες που προέρχονταν από ογκόμορφες βλάβες με δακτυλιοειδή ενίσχυση στην μαγνητική τομογραφία είχε παρατηρηθεί πρότυπο απομυελίνωσης τύπου II (αντισωματικά διαμεσολαβούμενης ιστική βλάβης) [73, 74]. Οι ερευνητές συνέκριναν τη αναλογία των διηθούμενων κυττάρων σε ασθενείς με TDL (οξεία φάση, βιοψίες, n=4), σε ασθενείς με ΣΚΠ (χρόνια φάση, αυτοψία, n=11), σε νόσο που σχετίζεται με αντισώματα MOG (n=11, βιοψίες) και σε περιπτώσεις ADEM (n=5, βιοψίες). Τα CD4 και CD8 T κύτταρα που διηθούν τους ιστούς, εκφρασμένα ως αναλογίες CD8/CD4 κυττάρων, υπολογίστηκαν ως εξής: MOG-νόσος: 0,7, ADEM: 0,6, TDL: 1,1 και MS: 1,4. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι υπάρχει τάση για περισσότερα CD4 T κύτταρα στις περιπτώσεις MOG και ADEM, ίση κατανομή στις περιπτώσεις TDL και στις περιπτώσεις ΣΚΠ τα CD8 T κύτταρα υπερτερούν και είναι περισσότερα από τα CD4 T κύτταρα.

Μέχρι σήμερα υπάρχει περιορισμένος αριθμός ειδικών βιοδεικτών για τη διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων υποτύπων των άτυπων απομυελινωτικών νόσων. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ογκόμορφες βλάβες παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα της ιντερλευκίνης (IL)-6 στο ENY, παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται σε ασθενείς με NMOSD και λέμφωμα του ΚΝΣ και υψηλότερα από εκείνα των ασθενών με ΣΚΠ. Αντίθετα, τα επίπεδα της IL-10 στο ENY ήταν παρόμοια με εκείνα των ασθενών με ΣΚΠ και NMO [75]. Πολύ πρόσφατα αναδείξαμε ότι κατά τη διάρκεια της υποτροπής, οι ασθενείς με TMS χαρακτηρίζονται από ένα συγκεκριμένο υποσύνολο CD11c+CD14+ -μυελοειδών κυττάρων με μικτό φαινότυπο M1 (προ φλεγμονώδη) και M2 (αντιφλεγμονώδη/με επιδιορθωτικές ιδιότητες) μακροφάγων. Είναι σημαντικό ότι αυτή η κυτταρική υπογραφή των μυελοειδών κυττάρων συσχετίστηκε με τα επίπεδα των ελαφρών αλυσών των νευροϊνιδίων του ορού που αντανακλούν το μέγεθος της συνυπάρχουσας αξονικής βλάβης. Ο επιτυχής έλεγχος της νόσου και η κλινική ύφεση σε μερίδα ασθενών με την χορήγηση οξικής γλιταραμέρη και με τις αντι-CD20 θεραπείες αναδι-

αμόρφωσε τον φαινότυπο αυτού του πληθυσμού, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μυελοειδή κύτταρα του περιφερικού αίματος μπορούν να αποτελέσουν ανοσοποιητικό έμμεσο στόχο των φαρμάκων για τη ΣΚΠ και να αντιπροσωπεύσουν βιοδείκτες θεραπευτικής επιτυχίας ιδίως σε ασθενείς με TMS [72, 76]. Επίσης στην ίδια μελέτη αναδείξαμε για πρώτη φορά ότι κατά την κλινική υποτροπή οι ασθενείς με ογκόμορφες βλάβες παρουσιάζουν στο περιφερικό αίμα έκπτυξη μιας ειδικής κατηγορίας μνημονικών κυττάρων που λέγονται DN B (IgD-, CD27-) κύτταρα. Τα DN B κύτταρα έχουν στο παρελθόν προταθεί ως βιοδείκτης ενεργότητας στην NMOSD, μιας και μελέτη ανέδειξε ότι επάγονται στις υποτροπές και έχουν και κλωνική έκπτυξη (clonally related heavy chain transcriptome sequences) [77].

Η κλινική και απεικονιστική παρακολούθηση των ασθενών με ογκόμορφες βλάβες ανέδειξε καλοήγη πορεία της νόσου παρά την επιθετικότητα της απεικόνισης, ενώ η δευτεροπαθώς προοδευτική μορφή της νόσου σημειώθηκε σπανίως σε αυτά τα περιστατικά. Η ανάλυση των βιοψιών αυτών των ασθενών που παρακολούθηθηκαν επί μακρόν αποκάλυψε ότι το 69-72% των βλαβών παρουσίαζαν ιστολογικό πρότυπο I (αφθονία T κυττάρων και μακροφάγων) ή II (αφθονία των κυττάρων B και IgG ανοσοσφαιρινών) σύμφωνα με την κατάταξη των Lucchinetti και συν. και στην απεικόνιση τους με μαγνητική τομογραφία παρουσιάζουν ενίσχυση δίκην δακτύλιου και, σε ορισμένες περιπτώσεις, είχαν ένα δακτύλιο ενδεικτικό πυκνής διήθηση από μακροφάγα σε T2 ακολουθίες [78]. Σε πρόσφατη μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών, παρατηρήθηκε ότι παρά την επιθετική κλινική εικόνα κατά την έναρξη, 181/257 (70%) των ασθενών παρέμειναν πλήρως περιπατητικοί (διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας [EDSS] ≤4) μετά από 3,0 έτη διάμεσης διάρκειας παρακολούθησης. Η κακή μακροπρόθεσμη έκβαση (EDSS ≥4) ήταν συχνότερη σε ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία έναρξης και κινητικά συμπτώματα κατά την έναρξη [79, 80]. Αντίστοιχα αποτελέσματα με καλή κλινική πορεία αναδείξαμε και εμείς σε μια μικρότερης κλίμακας μελέτης με 50 ασθενείς με ογκόμορφες βλάβες. Η μέση τιμή της βαθμονόμησης της κλίμακας βαρύτητας EDSS της κοόρτης κατά την έναρξη της νόσου και στο τέλος της παρακολούθησης ήταν 3,65 (SD ± 1,51) και 2,32 (SD ± 1,76), αντίστοιχα [72].

2.3 Ογκόμορφες βλάβες στο φάσμα της ΣΚΠ και πέραν αυτής.

Ογκόμορφες απομυελινωτικές βλάβες απαντώνται στο 2% των ασθενών με ΣΚΠ, στο 3-5% των ασθενών με AQP4+NMOSD, και στο 15-22% των ασθενών με MOGAD [81]. Κύρια απεικονιστικά χαρακτηριστικά που χαρακτηρίζουν κυρίως τους ασθενείς με ογκόμορφη ΣΚΠ σε σχέση με ογκόμορφες βλάβες στο

πλάισιο της MOGAD και NMO νόσου είναι η κυστική απεικόνιση, η ύπαρξη ενός δακτυλιοειδούς χείλους με χαμηλή ένταση στις T2W ακολουθίες, το πρότυπο τοξοειδούς περιορισμού της διάχυση (ακολουθίες diffusion και ADC), τα πρότυπα σκιαγραφικής ενίσχυσης (κλειστός δακτύλιος ή ανοικτός δακτύλιος ενίσχυσης με το κοίλιον να κοιτάζει τον φλοιό) και η απεικόνιση τύπου Baló με τους συγκεντρικούς δακτυλίους (σε T2W ή και diffusion ακολουθίες).

Οι ογκόμορφες βλάβες στους ασθενείς με MOGAD παρουσιάζουν σε χαμηλότερο ποσοστό αληθή περιορισμό της διάχυσης, σε αντίθεση με τις NMO βλάβες που ο περιορισμός της διάχυσης είναι εκτεταμένος (δίκην τόξου σε ορισμένες εκ των περιπτώσεων). Η υποχώρηση έως εξάλειψη των ογκόμορφων βλαβών παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με MOGAD κατά την κλινική παρακολούθηση (72% των περιπτώσεων), ενώ αυτό είναι σχετικά ασυνήθιστο (5%-24%) σε περιπτώσεις με AQP4+NMOSD ή ΣΚΠ [81, 82].

Από κλινικής πλευράς τα κύρια συμπτώματα ασθενών με MOGAD και ογκόμορφες βλάβες συχνά περιλαμβάνουν εγκεφαλοπαθητικά χαρακτηριστικά με προεξάρχουσα την υπνηλία. Ενώ στην ογκόμορφη ΣΚΠ, οι ολιγοκλωνικές ζώνες ανευρίσκονται σε ποσοστά 52%-66%, των ασθενών, σε MOGAD, NMO ασθενείς τα ποσοστά θετικότητας είναι ιδιαίτερα χαμηλά <10%. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια άλλη κλινική ομάδα με ογκόμορφες βλάβες μέσα στο φάσμα της ΣΚΠ που συνδέονται με την διακοπή και σπανιότερα την έναρξη συγκεκριμένων φαρμάκων (π.χ. φιγκολιμόδη, ναταλιζουμάμπη) [11-13] [71]. Στην δική μας σειρά από το Αιγινήτσιο, ογκόμορφες βλάβες κυρίως παρουσιάστηκαν μετά από διακοπή της φιγκολιμόδης και το rebound της νόσου (αναπήδηση κλινικής και απεικονιστικής ενεργότητας) που παρουσιάστηκε αντιμετωπίστηκε με κορτικοειδή και αντι-B θεραπείες (άρθρο υπό δημοσίευση, Βακράκου και συν.).

3. NMOSD

Περίπου 70 με 80% των περιπτώσεων με NMOSD είναι θετικοί σε AQP4-IgG, και από τους αρνητικούς κάποιοι είναι θετικοί σε MOG-IgG ή χωρίς κάποιο γνωστό αντίσωμα.

Το αντιγόνο στόχος στην NMO, η AQP4 (aquaporin-4) είναι ένα διάλυτο νερού που ρυθμίζει πολύ περισσότερα πράγματα πέραν της διέλευσης νερού, όπως για παράδειγμα επηρεάζει την διέλευση ιόντων καλίου μέσω των υποδοχέων Kir4.1, αλλά και την έκφραση του υποδοχέα EAAT-2 (excitatory amino acid transporter 2; μεταφορέας γλουταμικού) [83]. Η AQP4 εκφράζεται στα αστροκύτταρα, στα περιαιγγιακά αστροκύτταρα και σε αυτά που βρίσκονται πολύ κοντά στην αραχνοειδή μήνιγγα (glia limitans), στα επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος, στο επένδυμα των κοιλιών, και σε υψηλή πυκνότητα βρίσκεται σε περιοχές της φαιάς ουσίας, όπως ο κεντρικός

νωτιαίος μυελός, η ραχιαία επιφάνεια του προμήκη και το οπτικό νεύρο [84, 85].

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί δράσης των αντισωμάτων έναντι της AQP4 περιλαμβάνουν μηχανισμούς όπως η κυτταροτοξικότητα με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος (CDC), μηχανισμοί ανεξάρτητοι από το συμπλήρωμα όπως η εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα (ADCC). Επίσης εμπλέκονται μηχανισμοί δράσης των T-κυττάρων (μόνοι τους ή με την συνδυαστική δράση των AQP4 Abs), η άμεση κυτταρική βλάβη και ενεργοποίηση που προκαλείται από την AQP4-IgG (όπως για παράδειγμα η ενεργοποίηση του προφλεγμονώδους μεταγραφικού παράγοντα NFκB) και η ενεργοποίηση της μικρογλοίας σε πρώιμες βλάβες NMOSD (ο C3aR υποδοχέας θεωρείται κρίσιμος μεσολαβητής στην αλληλεπίδραση αστροκυττάρων-μικρογλοίας) [86, 87]. Η πρόσδεση του αντισώματος με το αντιγόνο είναι υψηλής συγγένειας και προκαλεί ενδοκυττάρωση του αντιγόνου.

Ο ρόλος των αντισωμάτων έναντι της AQP4 έχει επίσης αναδειχθεί πολύ καλά και σε πειραματικά μοντέλα. Παλαιότερες μελέτες, είχαν αναδείξει ότι τα αντισώματα αυτά είναι άκρως παθογόνα όταν χορηγούνται μαζί με συμπλήρωμα σε in vitro καλλιέργειες από νωτιαίο μυελό (vibratome-cut transverse spinal cord slices) ή όταν εγχέονται μαζί με συμπλήρωμα στον εγκέφαλο πειραματόζωνων ή όταν εγχέονται ενδοπεριτοναϊκά μαζί με εγκεφαλιτιδογόνα T κύτταρα σε τρωκτικά [88-91]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ενδοφλοιική (ενδοεγκεφαλική) έγχυση ανθρώπινων ανασυνδυασμένων anti-AQP4 Ab, μαζί με ανθρώπινο συμπλήρωμα, η οποία οδηγεί σε βλάβες ομοιάζουσες την NMO όπου κύριο ρόλο διαδραματίζουν τα πολυμορφοπύρνα λευκοκύτταρα (PMN) και υπάρχει διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [92]. Η συστηματική (i.p., ενδοπεριτοναϊκή) χορήγηση παθογόνου AQP4-IgG (παθητική μεταφορά) για παρατεταμένη περίοδο μπορεί να προκαλέσει παθολογία (χωρίς απαραίτητα αρχική βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού) καθώς το αντίσωμα δύναται να εισέλθει στο ΚΝΣ μέσω των περικοιλιακών οργάνων (circumventricular organs), των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τις μήνιγγες ή τις εγκεφαλικές φλέβες (ζωικό μοντέλο NMO σε αρουραίους) [93]. Πρόσφατα αναδείχθηκε ότι η ενδοδερμική ανοσοποίηση με πεπτίδιο AQP4 p201-220 δύναται να προκαλέσει παράλυση σε ποντίκια C57BL/6J. Τα ανοσοποιημένα με πεπτίδιο AQP4 ποντίκια παρουσίασαν παθολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με το NMOSD. Η χορήγηση αντισώματος έναντι του υποδοχέα της IL-6 ανέστειλε την επαγωγή κλινικών συμπτωμάτων και απέτρεψε την απώλεια GFAP/AQP4 και την εναπόθεση συμπληρώματος [94].

Χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι η απώλεια αστροκυττάρων και μερικές φορές πλήρη βλάβη αυτών με απουσία τους από τον ιστό. Δευτερογενώς (bystander effect) υπάρχει απόπτωση ολιγοδενδροκυττάρων (και των προγονικών) και καθυστερημένη χρονικά



απομυελίνωση (δευτερογενής). Στις πρώιμες βλάβες υπάρχει περιαγγειακή ενεργοποίηση συμπληρώματος, και διήθηση από κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα). Επίσης όσο αφορά την αναγέννηση του ιστού παρατηρείται αποικισμός από προγονικά αστροκύτταρα (δίπολα κύτταρα). Οι NMOSD βλάβες βρίσκονται κεντρικά στον νωτιαίο μυελό και προσβάλλουν και την φαιά ουσία (απώλεια νευρώνων) [95, 96]. Ο θάνατος των ολιγοδενδροκυττάρων (και ορισμένων νευρώνων) και η απομυελίνωση ακολουθούν την απώλεια των αστροκυττάρων [97-99]. Η σημασία του συμπληρώματος για την παθογένεια της νόσου αναδεικνύεται επίσης από τη σημαντική μείωση των υποτροπών σε ασθενείς θετικούς για το AQP4-ab που αντιμετωπίστηκαν με αντισώματα που στοχεύουν το συμπλήρωμα C5 [100].

Κατά τη διάρκεια μιας οξείας υποτροπής της NMOSD, λαμβάνει χώρα μια δυναμική ανταλλαγή Β κυττάρων μεταξύ της περιφέρειας και του ΚΝΣ. Ειδικά για την AQP4 Β κύτταρα στο ENY προέρχονται εν μέρη τόσο από Β κύτταρα μνήμης όσο και από πλάσμαβλάστες (διαφοροποίηση μέσω βλαστικά κέντρα) [77, 101]. Στο ENY ασθενών έχουν ανευρεθεί επίσης short lived plasmablasts (CD19+ CD138+) η προέλευση των οποίων δεν είναι σαφώς τεκμηριωμένη και ενδέχεται να συμβάλουν στην ανάπτυξη τους εξωθυλακιδώδη μονοπάτια (extrafollicular activation) [102]. Οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στις θεραπείες κατά του CD20, παρά τον αυξημένο αριθμό στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (AQP4)-ειδικών πλάσμαβλαστών και κυκλοφορούντων πλάσματοκυττάρων, τα οποία υποεκφράζουν το CD20 (χαμηλή έκφραση). Το σηματοδοτικό μονοπάτι της IL-6 προάγει την επιβίωση των πλάσμαβλαστών και πλάσματοκυττάρων που εκκρίνουν AQP4-IgG και έναντι της οποίας κυτταροκίνης νέες θεραπευτικές επιλογές έχουν αναπτυχθεί [103-106].

4. MOGAD

Τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης MOG (ανήκουν κυρίως στην IgG1 υποτάξη) αναγνωρίζουν μια μικρή πρωτεΐνη της μυελίνης η οποία εκφράζεται στα εξωτερικά έλυτρα της και έτσι είναι άμεσα προσβάσιμη στα παθογόνα αντισώματα [61, 107, 108]. Τα νοσήματα που συνδέονται με την θετικότητα στο MOG αντίσωμα παρουσιάζουν ένα ευρύ κλινικό φάσμα [109]. Έχουν σημειωθεί κλινικοί φαινότυποι όπως NMOSD, ADEM, οπτική νευρίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα με είτε μονοφασική πορεία είτε υποτροπιάζουσα [110]. Όλο και συχνότερα αναγνωρίζονται και περιστατικά με εγκεφαλίτιδα με επιληπτικές κρίσεις ανταποκρινόμενων στα στεροειδή [111].

Αναφορικά με τους παθογενετικούς μηχανισμούς δράσης των αντισωμάτων, έχουν περιγραφεί η εξαρτώμενη από αντισώματα φαγοκυττάρωση (πρωτεΐνη MOG ως οψονίνη, ADCP; antibody-dependent cellu-

lar phagocytosis), η εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα λύση της μυελίνης, και εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα (ADCC). Αν και η αξονική βλάβη είναι σημαντική κατά την οξεία απομυελίνωση στην ADEM, δεν διαπιστώνεται προοδευτική νευροαξονική εκφύλιση στη νόσο, κάτι που την διαφοροποιεί από την ΣΚΠ.

Οι δυο κύριοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την διανοίξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με τη μεσολάβση Τ κυττάρων ειδικών για MOG και την καταστροφή της μυελίνης με τη μεσολάβση των αντισωμάτων. Μελέτες παθολογοανατομίας έχουν αναδείξει ότι η απομυελίνωση στην MOGAD είναι εντοπισμένη κυρίως γύρω από φλέβες και συχνά αφορά και τον φλοιό [63]. Σημειώνεται ετερογένεια στα πρότυπα βλαβών; από την μια πλευρά στην ADEM κυριαρχεί μια έντονη φλεγμονώδης διήθηση και η απομυελίνωση που εντοπίζεται κυρίως γύρω από φλέβες περιορίζεται σε μικρή έκταση, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι απομυελινωτικές βλάβες συρρέουν και δίνουν γένεση σε μεγαλύτερες βλάβες (confluent plaques) [63].

Τα διηθούντα κύτταρα είναι κυρίως CD4 βοηθητικά Τ κύτταρα σε αντίθεση με την ΣΚΠ που υπερτερούν τα CD8 έναντι των CD4 Τ κυττάρων [66]. Εναπόθεση του τελικού συστατικού του συμπληρώματος στον ιστό έχει επίσης παρατηρηθεί σε βλάβες σχετιζόμενες με MOG αντισώματα. Δεν έχει παρατηρηθεί παθολογοανατομικά στις βλάβες το χαρακτηριστικό δαχτυλίδι από μακροφάγα στην περιφέρεια των βλαβών, ούτε οι γνωστές «slowly expanding lesions» που χαρακτηρίζουν την ΣΚΠ. Έχει ωστόσο σημειωθεί πολύ έντονη ενεργοποίηση μικρογλοιακών κυττάρων στο παρέγχυμα, τα οποία απαντώνται και περιαγγειακά σε μεγάλο βαθμό. Επίσης δεν παρατηρείται θάνατος ολιγοδενδροκυττάρων όπως στην NMOSD. Κύριο και συχνό εύρημα σε ορισμένα περιστατικά είναι η εκτεταμένη φλοιική απομυελίνωση [112].

Ο τρόπος που τα αντισώματα προσδένονται στα MOG μόρια διαφέρει από τον τρόπο που συνδέονται στα AQP4 μόρια, μιας και η σύνδεση είναι δισθενής γεγονός που δεν επιτρέπει την σύνδεση συμπληρώματος στο βαθμό που το επιτρέπουν τα AQP4 αντισώματα (χαμηλή πρόσδεση του C1q). Επίσης η πρωτεΐνη MOG αντιπροσωπεύει ένα μικρό μόνο ποσοστό των πρωτεϊνών που απαρτίζουν το έλυτρο μυελίνης (0,05%) [67]. Πρόσφατα έχει αναδειχθεί ότι το ενδοκυττάριο τμήμα της MOG (υδροφοβική περιοχή) είναι υπεύθυνο ώστε 2 μονομερή μόρια να βρίσκονται σε κατάλληλη απόσταση μεταξύ τους, απόσταση η οποία ευνοεί την διμερή σύνδεση με το αντίσωμα (ένα αντίσωμα προσδένεται σε 2 μόρια MOG), γεγονός που δικαιολογεί γιατί απαιτούνται cell-based assays (full MOG transfected) για την ταυτοποίηση των MOG-Abs. Τα αντισώματα MOG που απομονώθηκαν από ασθενείς με MOGAD και χορηγήθηκαν ενδοεγκεφαλικά σε πειραματικά μοντέλα EAE των οποίων η επαγωγή έγινε από παθητική μεταφορά από ειδικά για το MOG

T-κύτταρα, δεν προκάλεσαν απομυελινωτικές αλλοιώσεις με εναπόθεση ενεργοποιημένου συμπληρώματος, αλλά μόνο παρουσία ειδικών για την MBP T-κυττάρων, οδήγησαν σε απομυελινωτικές αλλοιώσεις παρόμοιες με το πρότυπο II της ΣΚΠ [113]. Τα ευρήματα αυτά υπέδειξαν ότι τα T κύτταρα σε ορισμένες περιπτώσεις MOGAD μπορεί να αναγνωρίζουν πρωτεΐνες μυελίνης εκτός της MOG και να ενεργοποιούν το συμπλήρωμα. Πολύ πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι στον ορό ορισμένων ασθενών με MOGAD κυκλοφορούν αντισώματα τα οποία παρουσιάζουν ετερογένεια ως προς τους μηχανισμούς δράσης που δύνανται να κινητοποιήσουν, όπως αυτοί μελετήθηκαν σε *in vitro* συστήματα. Οι μηχανισμοί πρόκλησης βλαβών όπως CDC και ADCP αυξάνονται πιο κοντά στην κλινική υποτροπή, υποδηλώνοντας την δυναμική του φαινομένου αυτού με τον χρόνο και πιθανά την παρουσία μεταμεταφραστικών αλλαγών [114].

Τα MOG αντισώματα βρίσκονται στον ορό κυρίως και παράγονται από κύτταρα που ακόμη και σήμερα δεν έχουν καθορισθεί επαρκώς. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει ότι οι ασθενείς με MOG-Ab είχαν υψηλότερη συχνότητα των ειδικών για το MOG B κυττάρων στο αίμα από ό,τι οι υγιείς, αλλά τα ειδικά για το MOG B κύτταρα ανιχνεύθηκαν μόνο στο 60% των ασθενών αυτών. Τα ειδικά για τη MOG B κύτταρα στο αίμα δεν παρουσίασαν καμία συσχέτιση με τα επίπεδα anti-MOG Ab στον ορό [115].

Τα anti-MOG αντισώματα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και βρίσκουν τον αντιγονικό τους στόχο στην άνω επιφάνεια της μυελίνης και στα ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα. Μελέτες τόσο από αυτοψίες όσο και βιοψίες από ασθενείς με MOGAD έχουν αναδείξει ότι τα B κύτταρα διηθούν τους προσβεβλημένους ιστούς σε μικρούς αριθμούς κυρίως στον περιαγγειακό χώρο, και είναι συγκριτικά λιγότερα από τα T κύτταρα [63]. Επιπροσθέτως, έκτοποι λεμφοζυττακοί σχηματισμοί, όπως χαρακτηριστικά περιγράφονται στη ΣΚΠ, δεν έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με MOGAD [116, 117]. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί αθροίσεις B-κυττάρων στις λεπτομήνιγγες. Σε ασθενείς με MOGAD, η ενδοθηλική παραγωγή αντισωμάτων MOG σημειώνεται συχνότερα από ό,τι σε ασθενείς με AQP4 + NMOSD, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα πιθανά B κύτταρα που διηθούν το ΚΝΣ παράγουν αντισώματα MOG και συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου [118, 119]. Μελέτη με κυτταρομετρία ροής στο περιφερικό αίμα ανέλυσε τους υποπληθυσμούς T και B-κυττάρων στη MOGAD και διαπίστωσε σημαντικά χαμηλό ποσοστό ρυθμιστικών B-κυττάρων και σημαντική αύξηση των T follicular (θυλακίων) βοηθητικών κυττάρων στην οξεία φάση της νόσου. Το προφίλ αυτό ήταν παρόμοιο με εκείνο της AQP4-θετικής NMOSD [120].

5. Αντί Β Θεραπείες

5.1 Ογκόμορφη Πολλαπλή Σκλήρυνση

Τα τελευταία χρόνια η επικρατούσα άποψη για τις ογκόμορφες απομυελινωτικές βλάβες, ιδίως αυτές στα πλαίσια της ΣΚΠ, είναι να προτιμώνται θεραπευτικές στρατηγικές επαγωγής (induction) συγκριτικά με τις θεραπείες σταδιακής κλιμάκωσης (escalation). Η αγωγή με κορτικοστεροειδή (ενδοφλέβια χορήγηση για τουλάχιστον 5 ημέρες) θα πρέπει να είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για μια οξεία συμπτωματική TDL. Σε μια μεγάλη σειρά περιστατικών με TDL, δείχθηκε ότι πάνω από το 80% των ασθενών ανταποκρίνονται σημαντικά στα κορτικοστεροειδή [121]. Η πλάσμαφαίρεση αποτελεί μια προσέγγιση δεύτερης γραμμής σε εκείνους τους ασθενείς στους οποίους τα κορτικοστεροειδή είναι αναποτελεσματικά. Πρόσφατα η ερευνητική μας ομάδα με βάση την κλινική εμπειρία δεκαετίας από περιστατικά με TMS, ανέπτυξε έναν προτεινόμενο θεραπευτικό αλγόριθμο για τη διαχείριση τους. Σημαντικό ρόλο στην διαχείριση τέτοιων περιστατικών διαδραματίζει η στενή κλινική και απεικονιστική παρακολούθηση, μιας και χρειάζεται να αξιολογείται η ανταπόκριση στην πρώτη γραμμής θεραπείας με κορτικοειδή ή και πλάσμαφαίρεση (TDL) [72]. Οι θεραπείες που στοχεύουν τα B-κύτταρα, όπως η ριτουξιμάμπη και η οκρελιζουμάμπη, αναδείχθηκαν πολύ αποτελεσματικές σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ογκόμορφες βλάβες, με μερική ανταπόκριση στα κορτικοειδή αλλά καλή στην πλάσμαφαίρεση. Οι αντι-B θεραπείες παρείχαν μακρόχρονη και σταθερή κλινική βελτίωση [76]. Η καλή ακτινολογική και κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με στεροειδή (μείωση διαστάσεων ογκόμορφης βλάβης, υποχώρηση σκιαγραφικής ενίσχυσης και κλινική ύφεση) αποτελεί παράγοντα που ευνοεί τις περαιτέρω στρατηγικές με κλασσικές νοσοτροποποιητικές αγωγές για την ΣΚΠ (με εξαίρεση την φιγκολιμόδη λόγω μεγαλύτερης σύνδεσης του φαρμάκου με εμφάνιση TDL, ιδίως κατά την διακοπή) [72, 122]. Η κυκλοφωσφαμίδη χορηγήθηκε για πιο σοβαρές και επιθετικές περιπτώσεις με κακή ανταπόκριση στα στεροειδή και μετά την αποτυχία της πλάσμαφαίρεσης. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν καθιερωμένες οδηγίες θεραπείας για την TMS και οι περισσότερες γνώσεις προέρχονται από μικρές σειρές περιπτώσεων και απόψεις ειδικών. Επιπλέον, πολυκεντρικές, προοπτικές μελέτες ασθενών με βλάβες TDL είναι απαραίτητες για μια καλύτερη κατανόηση αυτών των παθολογικών οντοτήτων και για τη δημιουργία θεραπευτικών αλγορίθμων.

Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη μας παρουσιάσαμε ασθενείς με βλάβες τύπου Balo. Η ομάδα των ασθενών με βλάβες Balo μαζί με τυπικές βλάβες της ΣΚΠ, ανταποκρίθηκε μερικώς στα στεροειδή, αλλά τελικά αντιμετωπίστητε επιτυχώς με ριτουξιμάμπη. Η αντι-B-θεραπείες ήταν αποτελεσματικές σε αυτούς τους λίγους ασθενείς, γεγονός που υποδηλώνει τον



καθοριστικό ρόλο των Β-κυττάρων όχι μόνο στην παθολογία της ΣΚΠ αλλά και στην ενορχήστρωση των φλεγμονωδών αλληλώσεων που παρατηρούνται στις βλάβες τύπου Baló, παρόλο που παθολογοανατομικά οι βλάβες αυτές χαρακτηρίζονται από έλλειψη Β κυττάρων και έντονη ενεργοποίηση μικρογλοιακών κυττάρων [123].

5.2 NMOSD

Η ριτουξιμάμπη (rituximab, RTX) είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που οδηγεί στην εξάλειψη των κυκλοφορούντων CD20+ κυττάρων. Μετά την επαγωγή με ριτουξιμάμπη, μπορεί να αναμένεται ταχεία έναρξη της δράσης όσον αφορά την εξάλειψη των Β-κυττάρων, αλλά ο χρόνος μέχρι την πλήρη έναρξη της δράσης όσον αφορά την πρόληψη των υποτροπών στην NMOSD δεν είναι γνωστός. Στην αρχική φάση της θεραπείας με ριτουξιμάμπη έχουν περιγραφεί υποτροπές, οι οποίες μπορεί να προληφθούν με επικαλυπτόμενη θεραπεία με στεροειδή από το στόμα [124-126]. Μετά την χορήγηση της δόσης εφόδου, η χορήγηση RTX επαναλαμβάνεται είτε σταθερά κάθε έξι μήνες είτε μετά την επανεμφάνιση CD20/CD27 θετικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τη διάρκεια του διαστήματος αλλά και τις δόσεις. Το κατά πόσον χαμηλότερες δόσεις RTX είναι επίσης αποτελεσματικές στη μακροχρόνια πορεία δεν έχει επίσης ακόμη διερευνηθεί επαρκώς.

Από το 2005, διάφορες σειρές περιστατικών, αλλά και αναδρομικές μελέτες και ανοικτές προοπτικές μελέτες κοορτής έχουν καταδείξει μείωση του ποσοστού υποτροπής με τη χορήγηση RTX σε ασθενείς με NMOSD [103, 127, 128]. Το θεραπευτικό όφελος του RTX επίσης υποστηρίζεται από διάφορες μετα-αναλύσεις, οι οποίες περιελάμβαναν έως και 29 μελέτες με 732 θεραπευμένους ασθενείς [103, 129]. Η θεραπεία με RTX οδήγησε σε μείωση του μέσου ετήσιου ποσοστού υποτροπών κατά 0,79 και σε σημαντική βελτίωση του μέσου EDSS κατά 0,64 [129]. Στην πλειονότητα αυτών των δοκιμών, οι ασθενείς έλαβαν RTX μόνο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής και συχνά είχε προηγηθεί η θεραπεία με μια ή περισσότερες φαρμακευτικές ουσίες.

Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη και διπλά τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο από την Ιαπωνία με 38 AQP4 IgG-θετικούς ασθενείς έδειξε ότι δεν υπήρξαν υποτροπές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με RTX σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου και, συνεπώς, η θεραπεία με RTX έχει σαφώς θετικό αποτέλεσμα [130]. Στην ανοικτή μελέτη επέκτασης, τα θετικά αποτελέσματα της ριτουξιμάμπης συνεχίστηκαν; μόνο δύο από τους 33 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία παρουσίασαν υποτροπές. Χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο τρεις εγχύσεις RTX με μέσο διάστημα 9,5 μηνών που καθορίσθηκε με την παρα-

κολούθηση του επαναπληθυσμού των CD20 θετικών Β κυττάρων [131].

Υπάρχουν διαθέσιμες αναδρομικές σειρές περιπτώσεων και μελέτες παρατήρησης που δείχνουν διατηρήσιμα αποτελέσματα της θεραπείας και ένα ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών μέχρι στιγμής με μακροχρόνια θεραπεία με RTX έως και δέκα ετών με παρατεταμένη μείωση των Β-κυττάρων σε NMOSD και σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα [132, 133]. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες και τυφλές συγκριτικές μελέτες μεταξύ της ριτουξιμάμπης και άλλων ουσιών που χρησιμοποιούνται στην NMOSD, αν και υπάρχει μια τυχαίοποιημένη ανοικτή προοπτική συγκριτική μελέτη μεταξύ της ριτουξιμάμπης και της αζαθειοπρίνης που έδειξε υπεροχή της ριτουξιμάμπης μετά από ένα έτος [134]. Αναδρομικές σειρές περιπτώσεων και μελέτες παρατήρησης δείχνουν επίσης ανώτερη αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης έναντι άλλων ανοσοθεραπειών [135, 136].

5.3 MOGAD

Μια αναδρομική διεθνής πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της πρόληψης της υποτροπής με RTX σε 121 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 30 παιδιών). Από 20 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μετά την πρώτη υποτροπή, 14 (70 %) παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπής εντός 11 μηνών (διάμεσος). Από 101 ασθενείς που έλαβαν RTX μετά τη δεύτερη ή τρίτη υποτροπή, μόνο 53 (52,5 %) δεν παρουσίασαν περαιτέρω υποτροπές εντός 12 μηνών (διάμεσος). Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι 45/57 (78,9 %) των υποτροπών, υπήρχε εξάλειψη των Β-κυττάρων < 1 % (υποτροπές υπό Β λεμφοπενία) [137]. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη παρατήρησης, σημειώθηκαν συνολικά 10 υποτροπές (37,5%) σε 6 ασθενείς από τους 16 που έλαβαν θεραπεία με RTX (σε τέσσερις περιπτώσεις χορηγήθηκε το RTX ως θεραπεία πρώτης γραμμής), οι οποίοι παρακολούθηθηκαν με διάμεση διάρκεια 19 μηνών [9-38]. Οι υποτροπές εμφανίστηκαν σε διάμεσο διάστημα 2,6 μηνών [0,6-5,8] μετά την τελευταία έγχυση και σε 8 από τις 10 περιπτώσεις υπό πλήρη εξάλειψη των Β-κυττάρων (CD19+CD27+ Β-κύτταρα μνήμης < 0,05%) [138]. Συνολικά από τα παραπάνω δεδομένα, φαίνεται ότι η αγωγή με RTX είναι λιγότερο αποτελεσματική στους ασθενείς με MOG-IgG από ό,τι στην AQP4-IgG θετική NMOSD.

Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται με αφαιρετική προσέγγιση η παθογόνος δράση των Β κυττάρων αλλά και των πιο διαφοροποιημένων μορφών τους όπως πλάσμαβλάστες και πλάσματοκύτταρα στα διάφορα διαμερίσματα του ανθρώπινου σώματος από το περιφερικό αίμα, τα βλαστικά κέντρα των λεμφαδένων και τον ιστό στόχο/εγκέφαλο ώστε να αναδειχθεί με απλουστευμένο τρόπο η δραστηριότητα των αντι-Β θεραπειών.

6. Σύνοψη-Συμπεράσματα

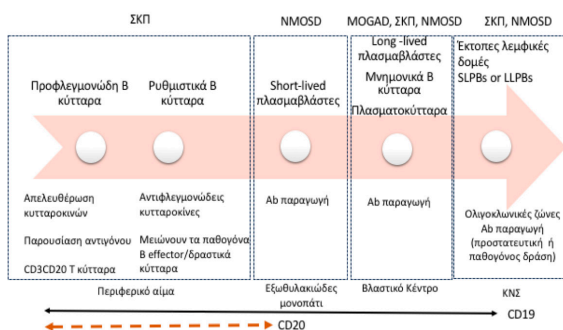
Ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων στη ΣΚΠ παραμένει αινιγματικός από την πρώτη περιγραφή, πριν από πολλές δεκαετίες, της ενδοθηλικής παραγωγής ανοσοσφαιρινών που κινητοποιήσε μια σειρά μελετών για την ανεύρεση συγκεκριμένων αντιγονικών στόχων. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η παθολογία στη ΣΚΠ είναι ετερογενής, με έναν υπότυπο να υποστηρίζει την παρουσία αντισωματικά διαμεσολαβούμενων βλαβών (pattern II: B κύτταρα, IgG και συμπλήρωμα). Ωστόσο, μεταγενέστερα στοιχεία έδειξαν ότι ορισμένες περιπτώσεις που είχαν αρχικά διαγνωστεί ως ΣΚΠ ήταν πιο πιθανό να ανήκουν στην διαταραχή του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας ή στην νόσο που σχετίζεται MOG αντισώματα η οποίες έχουν κάποια χαρακτηριστικά αντισωματικά διαμεσολαβούμενων νοσημάτων. Η ογκόμορφη απομυελίνωση, η νόσος του Balo, η παραλλαγή Marburg της ΣΚΠ και η cavitary ΣΚΠ αποτελούν ανοσολογικές οντότητες, που δεν είναι ακόμη πλήρως σαφές αν αντιπροσωπεύουν διακριτές οντότητες από την ΣΚΠ. Η μελέτη τους τα τελευταία χρόνια μας ανέδειξε νέα παθογενετικά μονοπάτια όπως η ενεργοποίηση μακροφάγων στην περιφέρεια (ογκόμορφη απομυελίνωση), μικρογλοιακών κυττάρων στον εγκέφαλο (νόσος Balo), δυστροφικές αλληλώσεις των αστροκυττάρων (ογκόμορφη απομυελίνωση) που μελλοντικά θα ανοίξουν νέους ανεξερευνητούς δρόμους παθογένειας.

Στην AQP4-ab σχετιζόμενη νόσο, ο κύριος στόχος των αντισωμάτων στρέφεται έναντι των αστροκυττάρων ενώ στην MOG στην μυελίνη των ολιγοδενδροκυττάρων. Από κλινικής πλευράς και οι δύο νόσοι εμφανίζονται κλινικά με φγαινοτύπους όπως NMOSD, οπτική νευρίτιδα και εγκάρσια μυελίτιδα, ενώ η MOGAD επίσης περιλαμβάνει την ADEM και την εγκεφαλίτιδα με επιληπτικές κρίσεις. Και στις δύο νόσους η κλινική πορεία μπορεί να είναι υποτροπιάζουσα χωρίς ωστόσο να ακολουθεί μια προοδευτική φάση κλινικής επιδείνωσης, ενώ στην MOGAD έχουν αναφερθεί και μονοφασικές κλινικές πορείες. Η πα-

ρουσία των ολιγοκλωνικών ζωνών είναι πιο συχνή στην AQP4-νόσο (11-40%), σε σχέση με MOGAD (0-11%). Οι απομυελινωτικές βλάβες στην AQP4-νόσο συνοδεύονται από οίδημα, νέκρωση, απώλεια αστροκυττάρων, σε μικρότερο βαθμό νευρώνων και ολιγοδενδροκυττάρων και περιαγγειακή εναπόθεση συμπληρώματος δίκης ροζέτας. Στην MOGAD, η εναπόθεση του συμπληρώματος περιαγγειακά είναι πολύ μικρότερη σε έκταση, και συχνά παρατηρείται θετική χρώση σε μυελινωμένες ίνες και σε προϊόντα αποικοδόμησης της μυελίνης εντός των μακροφάγων. Στην MOGAD παρατηρείται περιαγγειακή εντόπιση της φλεγμονής και της απομυελίνωσης, συχνή προσβολή του φλοιού, διατήρηση ολιγοδενδροκυττάρων και αστροκυττάρων και εναπόθεση συμπληρώματος στον ιστό σε ορισμένες περιπτώσεις. Ενώ οι άξονες και τα αστροκύτταρα προσβάλλονται στην NMOSD, είναι σε μεγάλο βαθμό διατηρημένα σε MOGAD, ΣΚΠ.

Τα μόρια της AQP4 είναι τοποθετημένα σε υψηλές συγκεντρώσεις (orthogonal array particles) στην επιφάνεια των αστροκυττάρων κυρίως στις τελικές απολήξεις τους (end feet processes) και σε γειτνίαση με τα περι-τριχοειδικά (pericapillary) αγγεία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Αυτό διευκολύνει το antigen crosslinking με αποτελέσματα να κινητοποιούνται effector μηχανισμοί όπως ενεργοποίηση συμπληρώματος και διήθηση από κύτταρα φυσικής ανοσίας (κοκκιοκύτταρα, NK κύτταρα). Τελικά τα αστροκύτταρα λύονται και επέρχεται και ιστική βλάβη. Η πρόσδεση αντιγόνου αντισώματος επίσης συνδέεται με την μείωση της έκφρασης του EAAT2 στα αστροκύτταρα που οδηγεί σε κυτταροτοξικότητα από διέγερση (excitotoxicity) [139]. Επίσης συχνά συνυπάρχουν και άλλα αυτοαντισώματα όπως αυτά που προσδέονται σε ενδοθηλιακά κύτταρα (glucose related glycoprotein, GPR78) τα οποία φαίνεται να επηρεάζουν την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [140]. Από το πειραματικό μοντέλο της αληθινής εγκεφαλομυελίτιδας (EEA; Experimental autoimmune encephalomyelitis) έγινε αντιληπτό ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τόσο τα αντισώματα έναντι της MOG (τίτλος αντισωμάτων, βαθμός συγγένειας με αντιγόνο, και ισομορφές της MOG που αναγνωρίζονται). Όσο και τα T κύτταρα που αναγνωρίζουν μυελινικά αντιγόνα (encephalitogenic T cells που αναγνωρίζουν MOG, MBP) και η ισορροπία μεταξύ τους. Σημαντικό ρόλο επίσης διαδραματίζουν η ενεργοποίηση των μακροφάγων για τον καθορισμό της έντασης της φλεγμονής και άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία και άλλοι γενετικές συνιστώσες.

Παρά αυτά τα διαφορετικά πρότυπα απομυελίνωσης, η MOGAD και η AQP4 + NMOSD μοιράζονται ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η οπτική νευρίτιδα και η κατά μήκος εκτεταμένη μυελίτιδα, και το προφίλ των κυτταροκινών (ρύθμιση των κυτταροκινών που σχετίζονται με την Th17) στο ENY ως νόσοι σχετιζόμενες με γνωστά παθογόνα αυτοαντισώματα [141].



Εικόνα 1 Αφαιρετική παρουσίαση του ρόλου των διαφόρων υποτύπων B κυττάρων στην ΣΚΠ και στα άλλα άτυπα απομυελινωτικά νοσήματα. Να σημειωθεί ότι τα πλασματοκύτταρα (LLPB, plasma cells) στα ώριμα τελικά στάδια τους δεν εκφράζουν όλα CD19 με υψηλή έκφραση.



Η έγκαιρη αναγνώριση των άτυπων απομυελινωτικών συνδρόμων είναι ζωτικής σημασίας, διότι η θεραπευτική προσέγγιση είναι πλέον στις μέρες μας άμεσα σχετική με τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και αρκετές κλασσικές νοσοτροποιοτικές θεραπείες της ΣΚΠ δύνανται να επιδεινώσουν αυτές τις νοσολογικές οντότητες. Απαιτούνται εξελίξεις στη μαγνητική τομογραφία, την παθολογία και την ανοσοβιολογία για να αυξηθεί η κατανόηση αυτών των συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένου του βαθμού στον οποίο ορισμένα από αυτά αντιπροσωπεύουν διακριτές οντότητες από την ΣΚΠ.

Βιβλιογραφία

- [1] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-11.
- [2] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):169-80.
- [3] Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Seminars in neurology*. 2016;36(2):103-14.
- [4] Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends in genetics : TIG*. 2017;33(12):960-70.
- [5] Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-9.
- [6] Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science (New York, NY)*. 2019;365(6460).
- [7] Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):263-73.
- [8] Kolb H, Al-Louzi O, Beck ES, Sati P, Absinta M, Reich DS. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *NeuroImage Clinical*. 2022;36:103194.
- [9] Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, Antel J, Brück W, Lassmann H. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta neuropathologica*. 2017;133(1):13-24.
- [10] Prineas JW, Parratt JD. Oligodendrocytes and the early multiple sclerosis lesion. *Annals of neurology*. 2012;72(1):18-31.
- [11] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*. 2000;47(6):707-17.
- [12] Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Annals of neurology*. 2009;66(6):739-53.
- [13] Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain : a journal of neurology*. 2018;141(7):2066-82.
- [14] Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 5):1175-89.
- [15] Prineas JW, Connell F. The fine structure of chronically active multiple sclerosis plaques. *Neurology*. 1978;28(9 Pt 2):68-75.
- [16] Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H, Brück W, Budka H, Jellinger K, et al. Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1994;117 (Pt 6):1311-22.
- [17] Kuhlmann T, Miron V, Cui Q, Wegner C, Antel J, Brück W. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 7):1749-58.
- [18] Barnett MH, Henderson AP, Prineas JW. The macrophage in MS: just a scavenger after all? Pathology and pathogenesis of the acute MS lesion. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006;12(2):121-32.
- [19] Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, Seifert T, Strasser-Fuchs S. Quantitative magnetization transfer imaging of pre-lesional white-matter changes in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2002;8(6):479-84.
- [20] Filippi M, Rocca MA, Martino G, Horsfield MA, Comi G. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1998;43(6):809-14.
- [21] Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Annals of neurology*. 2015;78(5):710-21.
- [22] Lee NJ, Ha SK, Sati P, Absinta M, Luciano NJ, Lefevre JA, et al. Spatiotemporal distribution of fibrinogen in marmoset and human inflammatory demyelination. *Brain : a journal of neurology*. 2018;141(6):1637-49.



- [23] Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2001;50(5):646-57.
- [24] Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta neuropathologica*. 2017;133(1):25-42.
- [25] Fard MK, van der Meer F, Sánchez P, Cantuti-Castelvetri L, Mandad S, Jäkel S, et al. BCAS1 expression defines a population of early myelinating oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. *Science translational medicine*. 2017;9(419).
- [26] Höftberger R, Lassmann H, Berger T, Reindl M. Pathogenic autoantibodies in multiple sclerosis - from a simple idea to a complex concept. *Nature reviews Neurology*. 2022;18(11):681-8.
- [27] Wang J, Jelcic I, Mühlenbruch L, Haunerding V, Toussaint NC, Zhao Y, et al. HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Cell*. 2020;183(5):1264-81.e20.
- [28] Liu Y, Given KS, Harlow DE, Matschulat AM, Macklin WB, Bennett JL, et al. Myelin-specific multiple sclerosis antibodies cause complement-dependent oligodendrocyte loss and demyelination. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):25.
- [29] von Büdingen HC, Harrer MD, Kuenzle S, Meier M, Goebels N. Clonally expanded plasma cells in the cerebrospinal fluid of MS patients produce myelin-specific antibodies. *Eur J Immunol*. 2008;38(7):2014-23.
- [30] Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):317-31.
- [31] Berger T, Reindl M. Antibody biomarkers in CNS demyelinating diseases - a long and winding road. *European journal of neurology*. 2015;22(8):1162-8.
- [32] Reindl M, Khalil M, Berger T. Antibodies as biological markers for pathophysiological processes in MS. *Journal of neuroimmunology*. 2006;180(1-2):50-62.
- [33] Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nature reviews Neurology*. 2019;15(2):89-102.
- [34] Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, Pichler V, Lang J, Glatter S, et al. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in neurology*. 2018;9:841.
- [35] Miyachi Y, Fujii T, Yamasaki R, Tsuchimoto D, Iinuma K, Sakoda A, et al. Serum Anti-oligodendrocyte Autoantibodies in Patients With Multiple Sclerosis Detected by a Tissue-Based Immunofluorescence Assay. *Frontiers in neurology*. 2021;12:681980.
- [36] Nazir FH, Wiberg A, Müller M, Mangsbo S, Burman J. Antibodies from serum and CSF of multiple sclerosis patients bind to oligodendroglial and neuronal cell-lines. *Brain communications*. 2023;5(3):fcad164.
- [37] Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(12):798-813.
- [38] Owens GP, Bennett JL, Lassmann H, O'Connor KC, Ritchie AM, Shearer A, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Annals of neurology*. 2009;65(6):639-49.
- [39] Brändle SM, Obermeier B, Senel M, Bruder J, Mentele R, Khademi M, et al. Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(28):7864-9.
- [40] Blauth K, Soltys J, Matschulat A, Reiter CR, Ritchie A, Baird NL, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid cause demyelination of spinal cord explants. *Acta Neuropathol*. 2015;130(6):765-81.
- [41] Owens GP, Fellin TJ, Matschulat A, Salas V, Schaller KL, Given KS, et al. Pathogenic myelin specific antibodies in multiple sclerosis target conformational proteolipid protein 1 anchored membrane domains. *The Journal of clinical investigation*. 2023.
- [42] Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and Gial-CAM. *Nature*. 2022;603(7900):321-7.
- [43] Rojas OL, Pröbstel AK, Porfilio EA, Wang AA, Charabati M, Sun T, et al. Recirculating Intestinal IgA-Producing Cells Regulate Neuroinflammation via IL-10. *Cell*. 2019;176(3):610-24.e18.
- [44] Pröbstel AK, Zhou X, Baumann R, Wischniewski S, Kutza M, Rojas OL, et al. Gut microbiota-specific IgA(+) B cells traffic to the CNS in active multiple sclerosis. *Science immunology*. 2020;5(53).
- [45] Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, Boyko A, Radü EW, Mikol DD, et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):353-63.
- [46] Robinson WH, DiGennaro C, Hueber W, Haab BB, Kamachi M, Dean EJ, et al. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses. *Nature medicine*. 2002;8(3):295-301.



- [47] Kanter JL, Narayana S, Ho PP, Catz I, Warren KG, Sobel RA, et al. Lipid microarrays identify key mediators of autoimmune brain inflammation. *Nature medicine*. 2006;12(1):138-43.
- [48] Van Haren K, Tomooka BH, Kidd BA, Banwell B, Bar-Or A, Chitnis T, et al. Serum autoantibodies to myelin peptides distinguish acute disseminated encephalomyelitis from relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(13):1726-33.
- [49] Quintana FJ, Farez MF, Viglietta V, Iglesias AH, Merbl Y, Izquierdo G, et al. Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(48):18889-94.
- [50] Metz I, Beißbarth T, Ellenberger D, Pache F, Stork L, Ringelstein M, et al. Serum peptide reactivities may distinguish neuromyelitis optica subgroups and multiple sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016;3(2):e204.
- [51] Bakshi R, Yeste A, Patel B, Tauhid S, Tummala S, Rahbari R, et al. Serum lipid antibodies are associated with cerebral tissue damage in multiple sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016;3(2):e200.
- [52] Kuerten S, Lanz TV, Lingampalli N, Lahey LJ, Kleinschnitz C, Mäurer M, et al. Autoantibodies against central nervous system antigens in a subset of B cell-dominant multiple sclerosis patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(35):21512-8.
- [53] Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(8):986-92.
- [54] Ayrygnac X, Carra-Dallière C, Labauge P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis. *Revue neurologique*. 2018;174(6):408-18.
- [55] Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, Guseo A, Lucchinetti CF, Leel-Ossy L, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 5):979-87.
- [56] Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Baló's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2004;25 Suppl 4:S361-3.
- [57] Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*. 2016;15(9):967-81.
- [58] Jolliffe EA, Guo Y, Hardy TA, Morris PP, Flanagan EP, Lucchinetti CF, et al. Clinical and Radiologic Features, Pathology, and Treatment of Baló Concentric Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(4):e414-e22.
- [59] Bizzi A, Uluğ AM, Crawford TO, Passe T, Bugiani M, Bryan RN, et al. Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001;22(6):1125-30.
- [60] Stork L, Ellenberger D, Ruprecht K, Reindl M, Beißbarth T, Friede T, et al. Antibody signatures in patients with histopathologically defined multiple sclerosis patterns. *Acta neuropathologica*. 2020;139(3):547-64.
- [61] Marignier R, Hachohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *The Lancet Neurology*. 2021;20(9):762-72.
- [62] Brennan KM, Galban-Horcajo F, Rinaldi S, O'Leary CP, Goodyear CS, Kalna G, et al. Lipid arrays identify myelin-derived lipids and lipid complexes as prominent targets for oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2011;238(1-2):87-95.
- [63] Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, Endmayr V, Hochmeister S, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol*. 2020;139(5):875-92.
- [64] Piddlesden SJ, Lassmann H, Zimprich F, Morgan BP, Lington C. The demyelinating potential of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein is related to their ability to fix complement. *The American journal of pathology*. 1993;143(2):555-64.
- [65] Peschl P, Schanda K, Zeka B, Given K, Böhm D, Ruprecht K, et al. Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination. *Journal of neuroinflammation*. 2017;14(1):208.
- [66] Takai Y, Misu T, Kaneko K, Chihara N, Narikawa K, Tsuchida S, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(5):1431-46.
- [67] Macrini C, Gerhards R, Winklmeier S, Bergmann L, Mader S, Spadaro M, et al. Features of MOG required for recognition by patients with MOG antibody-associated disorders. *Brain : a journal of neurology*. 2021;144(8):2375-89.
- [68] Kinzel S, Lehmann-Horn K, Torke S, Häusler D, Winkler A, Stadelmann C, et al. Myelin-



- reactive antibodies initiate T cell-mediated CNS autoimmune disease by opsonization of endogenous antigen. *Acta neuropathologica*. 2016;132(1):43-58.
- [69] Flach AC, Litke T, Strauss J, Haberl M, Gómez CC, Reindl M, et al. Autoantibody-boosted T-cell reactivation in the target organ triggers manifestation of autoimmune CNS disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(12):3323-8.
- [70] Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(9):1047-53.
- [71] Vakrakou AG, Brinia ME, Svolaki I, Argyrakos T, Stefanis L, Kilidireas C. Immunopathology of Tumefactive Demyelinating Lesions-From Idiopathic to Drug-Related Cases. *Front Neurol*. 2022;13:868525.
- [72] Vakrakou AG, Tzanetakos D, Evangelopoulos ME, Argyrakos T, Tzartos JS, Anagnostouli M, et al. Clinico-radiologic features and therapeutic strategies in tumefactive demyelination: a retrospective analysis of 50 consecutive cases. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2021;14:17562864211006503.
- [73] Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Annals of neurology*. 1998;43(4):465-71.
- [74] Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 1996;6(3):259-74.
- [75] Ungureanu A, Le Garff-Tavernier M, Costopoulos M, Parratte T, Brinet A, Durand H, et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma. *Journal of neurology*. 2021;268(8):2890-4.
- [76] Vakrakou AG, Paschalidis N, Pavlos E, Giannouli C, Karathanasis D, Tsiptota X, et al. Specific myeloid signatures in peripheral blood differentiate active and rare clinical phenotypes of multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1071623.
- [77] Kowarik MC, Astling D, Gasperi C, Wemlinger S, Schumann H, Dzieciatkowska M, et al. CNS Aquaporin-4-specific B cells connect with multiple B-cell compartments in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(6):369-80.
- [78] Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 7):1759-75.
- [79] Fereidan-Esfahani M, Decker PA, Weigand SD, Lopez Chiriboga AS, Flanagan EP, Tillema JM, et al. Defining the natural history of tumefactive demyelination: A retrospective cohort of 257 patients. *Annals of clinical and translational neurology*. 2023.
- [80] Kalinowska-Lyszczarz A, Tillema JM, Tobin WO, Guo Y, Fitz-Gibbon PD, Weigand SD, et al. Long-term clinical, MRI, and cognitive follow-up in a large cohort of pathologically confirmed, predominantly tumefactive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2022;28(3):441-52.
- [81] Cacciaguerra L, Morris P, Tobin WO, Chen JJ, Banks SA, Elsbernd P, et al. Tumefactive Demyelination in MOG Ab-Associated Disease, Multiple Sclerosis, and AQP-4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology*. 2023;100(13):e1418-e32.
- [82] Cacciaguerra L, Redenbaugh V, Chen JJ, Morris P, Sechi E, Syc-Mazurek SB, et al. Timing and Predictors of T2-Lesion Resolution in Patients With Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-Antibody-Associated Disease. *Neurology*. 2023.
- [83] Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nature reviews Neuroscience*. 2003;4(12):991-1001.
- [84] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *The Journal of experimental medicine*. 2005;202(4):473-7.
- [85] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9451):2106-12.
- [86] Asavapanumas N, Tradtrantip L, Verkman AS. Targeting the complement system in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert opinion on biological therapy*. 2021;21(8):1073-86.
- [87] Tradtrantip L, Asavapanumas N, Verkman AS. Emerging therapeutic targets for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2020;24(3):219-29.
- [88] Zhang H, Bennett JL, Verkman AS. Ex vivo spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Annals of neurology*. 2011;70(6):943-54.
- [89] Ratelade J, Asavapanumas N, Ritchie AM, Wemlinger S, Bennett JL, Verkman AS. Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta neuro-*



- pathologica. 2013;126(5):699-709.
- [90] Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 2):349-61.
- [91] Zeka B, Hastermann M, Hochmeister S, Kögl N, Kaufmann N, Schanda K, et al. Highly encephalitogenic aquaporin 4-specific T cells and NMO-IgG jointly orchestrate lesion location and tissue damage in the CNS. *Acta neuropathologica*. 2015;130(6):783-98.
- [92] Winkler A, Wrzos C, Haberl M, Weil MT, Gao M, Möbius W, et al. Blood-brain barrier resealing in neuromyelitis optica occurs independently of astrocyte regeneration. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131(5).
- [93] Hillebrand S, Schanda K, Nigritinou M, Tsymala I, Böhm D, Peschl P, et al. Circulating AQP4-specific auto-antibodies alone can induce neuromyelitis optica spectrum disorder in the rat. *Acta neuropathologica*. 2019;137(3):467-85.
- [94] Serizawa K, Miyake S, Katsura Y, Yorozu K, Kurasawa M, Tomizawa-Shinohara H, et al. Intradermal AQP4 peptide immunization induces clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorder in mice. *Journal of neuroimmunology*. 2023;380:578109.
- [95] Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(8):922-30.
- [96] Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1):85.
- [97] Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 5):1224-34.
- [98] Wrzos C, Winkler A, Metz I, Kayser DM, Thal DR, Wegner C, et al. Early loss of oligodendrocytes in human and experimental neuromyelitis optica lesions. *Acta neuropathologica*. 2014;127(4):523-38.
- [99] Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 5):1194-205.
- [100] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *The New England journal of medicine*. 2019;381(7):614-25.
- [101] Kowarik MC, Dzieciatkowska M, Wemlinger S, Ritchie AM, Hemmer B, Owens GP, et al. The cerebrospinal fluid immunoglobulin transcriptome and proteome in neuromyelitis optica reveals central nervous system-specific B cell populations. *Journal of neuroinflammation*. 2015;12:19.
- [102] Elsner RA, Shlomchik MJ. Germinal Center and Extrafollicular B Cell Responses in Vaccination, Immunity, and Autoimmunity. *Immunity*. 2020;53(6):1136-50.
- [103] Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*. 2016;73(11):1342-8.
- [104] Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, Saikali P, Bautista K, Dupree C, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Annals of neurology*. 2009;66(5):617-29.
- [105] Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, et al. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PloS one*. 2013;8(12):e83036.
- [106] Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(9):3701-6.
- [107] Mayer MC, Hohlfeld R, Meinl E. Viability of autoantibody-targets: how to tackle pathogenetic heterogeneity as an obstacle for treatment of multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2012;319(1-2):2-7.
- [108] Lerch M, Schanda K, Lafon E, Würzner R, Mariotto S, Dinoto A, et al. More Efficient Complement Activation by Anti-Aquaporin-4 Compared With Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2023;10(1).
- [109] Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Briot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *The Lancet Neurology*. 2023;22(3):268-82.
- [110] Zhou L, Huang Y, Li H, Fan J, Zhangbao J, Yu H, et al. MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: A clinical and pathological study in Chinese Han patients. *Journal of neuroimmunology*. 2017;305:19-28.
- [111] Budhram A, Mirian A, Le C, Hosseini-Moghadam SM, Sharma M, Nicolle MW. Unilateral



- cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. *Journal of neurology*. 2019;266(10):2481-7.
- [112] Takai Y, Misu T, Fujihara K, Aoki M. Pathology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a comparison with multiple sclerosis and aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Frontiers in neurology*. 2023;14:1209749.
- [113] Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, Macrini C, Höftberger R, Schuh E, et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Annals of neurology*. 2018;84(2):315-28.
- [114] Yandamuri SS, Filipek B, Obaid AH, Lele N, Thurman JM, Makhani N, et al. MOGAD patient autoantibodies induce complement, phagocytosis, and cellular cytotoxicity. *JCI insight*. 2023;8(11).
- [115] Winklmeier S, Schlüter M, Spadaro M, Thaler FS, Vural A, Gerhards R, et al. Identification of circulating MOG-specific B cells in patients with MOG antibodies. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2019;6(6):625.
- [116] Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 4):1089-104.
- [117] Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 9):2755-71.
- [118] Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, et al. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology*. 2021;97(1):e1-e12.
- [119] Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Takai Y, Namatame C, Kuroda H, et al. Diagnostic implications of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids. *Brain : a journal of neurology*. 2023.
- [120] Li X, Wang L, Zhou L, Zhang Bao J, Miao MZ, Lu C, et al. The imbalance between regulatory and memory B cells accompanied by an increased number of circulating T-follicular helper cells in MOG-antibody-associated demyelination. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;36:101397.
- [121] Altintas A, Petek B, Isik N, Terzi M, Bolukbasi F, Tavsanlı M, et al. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(10):1448-53.
- [122] Sánchez P, Meca-Lallana V, Vivancos J. Tumefactive multiple sclerosis lesions associated with fingolimod treatment: Report of 5 cases. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;25:95-8.
- [123] Tzanetakos D, Vakrakou AG, Tzartos JS, Velonakis G, Evangelopoulos ME, Anagnostouli M, et al. Heterogeneity of Baló's concentric sclerosis: a study of eight cases with different therapeutic concepts. *BMC neurology*. 2020;20(1):400.
- [124] Perumal JS, Kister I, Howard J, Herbert J. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(1):e61.
- [125] Collongues N, Brassat D, Maillart E, Labauge P, Ouallet JC, Carra-Dalliere C, et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(7):955-9.
- [126] Maillart E, Lippi A, Lubetzki C, Louapre C, Papeix C. Early relapse after RTX initiation in a patient with NMO/MS overlap syndrome: How long to conclude to a failure treatment? *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;20:220-2.
- [127] Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA neurology*. 2014;71(3):324-30.
- [128] Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2017;88(8):639-47.
- [129] Wang Y, Ma J, Chang H, Zhang X, Yin L. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;55:103181.
- [130] Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(4):298-306.
- [131] Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2022;60:103730.
- [132] Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-



up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 2011;76(15):1310-5.

- [133] van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(10):1761-6.
- [134] Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Journal of neurology*. 2017;264(9):2003-9.
- [135] Jeong IH, Park B, Kim SH, Hyun JW, Joo J, Kim HJ. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(3):329-39.
- [136] Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, Audoin B, Ciron J, Maillart E, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020;94(15):e1645-e56.
- [137] Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020;44:102251.
- [138] Durozard P, Rico A, Boutiere C, Maarouf A, Lacroix R, Cointe S, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Annals of neurology*. 2020;87(2):256-66.
- [139] Hinson SR, Clift IC, Luo N, Kryzer TJ, Lennon VA. Autoantibody-induced internalization of CNS AQP4 water channel and EAAT2 glutamate transporter requires astrocytic Fc receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(21):5491-6.
- [140] Shimizu F, Ogawa R, Mizukami Y, Watanabe K, Hara K, Kadono C, et al. GRP78 Antibodies Are Associated With Blood-Brain Barrier Breakdown in Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorder. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2022;9(1).
- [141] Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Ogawa R, Akaishi T, Takai Y, et al. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(9):927-36.

ADEM:

acute disseminated encephalomyelitis; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; Cho/NAA/Cr: choline/N-acetylaspartate/creatine; IL: interleukin; Ig: immunoglobulin; NA: not available; ENY: εγκεφαλινωτικό υγρό, MAG; myelin associated glycoprotein, OCB; oligoclonal bands, DN B cells; Double negative B cells, T2W; T2 weighted image, DW; diffusion weighted image

Συντομώσεις:

ΣΚΠ; Σκλήρυνση κατά Πλάκας, NMOSD; Neuromyelitis optica spectrum disorder, MOGAD; MOG antibody associated disease, SLPB; short lived plasma cells, LLPB; long lived plasma cells, Ab; antibody.

ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙ-MOG ΚΑΙ ΑΝΤΙ-AQP4 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ, ΑΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ, ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΟΣ ΝΟΣΟΥ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μαρίνα Μποζίκη

Β' Νευρολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι αναφορικά με τη νόσο στο φάσμα της Οπτικής Νευρομυελίτιδας (NMOSD), όπως η εισαγωγή νέων διαγνωστικών κριτηρίων, η αναγνώριση βιοδεικτών, ο καλύτερος χαρακτηρισμός κλινικών φαινοτύπων και η βελτιωμένη πρόγνωση στο πλαίσιο νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Επισημαίνεται, ότι 75% κατά προσέγγιση των ασθενών με NMOSD παρουσιάζουν anti-AQP4 Abs στον ορό, ενώ 30% κατά προσέγγιση των ασθενών με NMOSD που ελέγχονται αρνητικοί για anti-AQP4 Abs στον ορό εμφανίζουν anti-MOG Abs. Βιοδείκτες που σχετίζονται με μηχανισμούς παθογένεσης NMOSD και νόσου διαμεσοθαβούμενης από anti-MOG αντισώματα (MOGAD) έχουν προταθεί και περιλαμβάνουν 1) τον τίτλο αντισωμάτων και την παραμονή τους, 2) πρωτεΐνες συμπληρώματος, 3) κυτταροκίνες και χημειοκίνες και 4) δείκτες νευρωνικής και αστρογλοιακής βλάβης. Τόσο η MOG όσο και η AQP4 είναι επιφανειακά μόρια προσβάσιμα στα αυτοαντισώματα, αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί της παθολογίας της νόσου συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο εκτενούς έρευνας.

Λέξεις κλειδιά: νόσος στο φάσμα της Οπτικής Νευρομυελίτιδας, νόσος διαμεσοθαβούμενη από anti-MOG αντισώματα, ακουαπορίνη-4, γλυκοπρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων, βιοδείκτες.

PATHOGENICITY OF ANTI-MOG AND ANTI-AQP4 ANTIBODIES, IMMUNOPHENOTYPE MARKERS, MARKERS OF DISEASE ACTIVITY, THERAPEUTICS.

M. Boziki

2nd Neurological University Department, AHEPA General University Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki (A.U.Th.)

Abstract

During the last two decades, significant advances have been made regarding Neuromyelitis Optica spectrum disease (NMOSD), such as the introduction of new diagnostic criteria, identification of biomarkers, better characterization of clinical phenotypes, and improved prognosis in the context of new therapeutic approaches. Of note, approximately 75% of NMOSD patients show anti-AQP4 Abs in serum, while approximately 30% of NMOSD patients who test negative for anti-AQP4 Abs in serum show anti-MOG Abs. Biomarkers related to mechanisms of NMOSD pathogenesis and anti-MOG antibody-mediated disease (MOGAD) have been proposed and include 1) antibody titer and persistence, 2) complement proteins, 3) cytokines and chemokines, and 4) markers of neuronal and astroglial damage. Both MOG and AQP4 are surface molecules accessible to autoantibodies, but the exact mechanisms of disease pathology continue to be the subject of extensive investigation.

Keywords: Neuromyelitis Optica spectrum disease (NMOSD), anti-MOG antibody-mediated disease (MOGAD), aquaporin-4 (AQP4), myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), biomarkers.



1. Παθογόνος δράση anti AQP4 αντισωμάτων

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι αναφορικά με τη νόσο στο φάσμα της Οπτικής Νευρομυελίτιδας (NMOSD), όπως η εισαγωγή νέων διαγνωστικών κριτηρίων [1], η αναγνώριση βιοδεικτών, ο καλύτερος χαρακτηρισμός κλινικών φαινοτύπων και η βελτιωμένη πρόγνωση στο πλαίσιο νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων [2]. Η AQP4 (ακουαπορίνη-4) είναι μια πρωτεΐνη καναλιού νερού που εκφράζεται ευρέως στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και το οπτικό νεύρο και πιο συγκεκριμένα στα ψευδοπόδια των αστροκυττάρων στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό [3]. Η AQP4 εκφράζεται επίσης εκτός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) σε θέσεις – κύτταρα όπως τα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού, τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου, οι αεραγωγοί και οι εξωκρινείς αδένες. Ο φυσιολογικός ρόλος της AQP4 είναι να διευκολύνει την κίνηση του νερού δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, να ρυθμίζει τη διεγερσιμότητα των νευρώνων και να ενισχύει τη μετανάστευση των αστροκυττάρων, ενώ φαίνεται ότι έχει ρόλο και στη νευροφλεγμονή [3]. Άμεσα επαγόμενες παθολογικές αλληλαγές προκαλούνται από anti-AQP4-Ab εντός και εκτός του ΚΝΣ. Στα πρώιμα πειραματικά μοντέλα ποτικών η έγχυση AQP4-IgG δεν ήταν αρκετή για να προκαλέσει βλάβες του τύπου της NMOSD, καθώς διαπιστώθηκε ότι ήταν απαραίτητη η προσθήκη και ανθρώπινου συμπληρώματος (σημειώνεται ότι η κλασική οδός συμπληρώματος σε αρουραίους μπορεί να ενεργοποιηθεί από την ανθρώπινη AQP4-IgG) [3, 4].

Η παθολογία επαγόμενη από anti-AQP4 Abs στα πλαίσια NMOSD χαρακτηρίζεται από οίδημα και νέκρωση στις οξείες βλάβες και από γλοιώση και ατροφία στις χρόνιες βλάβες [3, 5]. Η κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από το συμπλήρωμα επίσης αποτελεί κύρια αιτία βλάβης των αστροκυττάρων, τα οποία εκφράζουν AQP4. Στην NMOSD η βλάβη των αστροκυττάρων είναι πιο εκτεταμένη συγκριτικά με την απομυελίνωση και επίσης χαρακτηρίζεται από κυτταρικές διηθήσεις [5]. Η αστροκυτταρική βλάβη στην NMOSD μπορεί επίσης να συμβεί μέσω: 1) εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικά διαμεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity / ADCC), 2) Κυτταροτοξικότητας εξαρτώμενης από την παρουσία συμπληρώματος (complement dependent cytotoxicity / CDC), 3) AQP4-αντιδραστικών T κυττάρων και 4) φλεγμονωδών κυτταροκινών [6-8]. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν περιγραφεί σαφώς εναποθέσεις συμπληρώματος σε θέσεις απώλειας AQP4 στην NMO, αλλά όχι στην Πολιληπαλή Σκλήρυνση (ΠΣ) [5, 9]. Τα αντισώματα AQP4 παράγονται εξωθηκικά. Ανευρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα στον ορό από το ENY και για το λόγο αυτό, συνιστάται η εξέταση αντισωμάτων πρωτίστως ορού, όχι ENY, επί υποψίας NMOSD [1]. Έχουν περιγραφεί τέσσερα πιθανά σενάρια ιστικής βλάβης που προκαλείται από anti-AQP4

Abs: 1) είσοδος μέσω των περικοιλιακών οργάνων (circumventricular organs / CVOs), 2) διαρροή μέσω μνηγιγκίων αγγείων, 3) διαρροή μέσω παρεγχυματικών αγγείων και 4) φλεγμονή που προκαλείται από T-κύτταρα [4, 10]. Περιεπενδυματικές βλάβες επίσης παρατηρούνται στην NMOSD υποδηλώνοντας ότι τα επενδυματικά κύτταρα θα μπορούσαν επίσης να αποτελέσουν στόχο των anti-AQP4 Abs [11]. Τα επενδυματικά κύτταρα ρυθμίζουν την ανταλλαγή μορίων ENY – παρεγχύματος και τη ροή του ENY και σχηματίζουν θώκους για τα Νευρικά Προγονικά Κύτταρα της Υποκοιλιακής Ζώνης [11]. Επιπλέον τα anti-AQP4 Abs φαίνεται ότι επάγουν την παραγωγή IL-6 από τα AQP4(+) αστροκύτταρα. Η σηματοδότηση IL-6 στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ΑΕΦ μειώνει τη λειτουργία του φραγμού, αυξάνει την παραγωγή χημειοκινών και ενισχύει τη μετανάστευση λευκοκυττάρων [12]. Από την άλλη πλευρά, η απομυελίνωση στην NMOSD προκαλείται από anti-AQP4 Abs δίχως την προσθήκη συμπληρώματος. Συγκεκριμένα, στην απομυελίνωση στα πλαίσια της NMOSD συμμετέχουν μηχανισμοί επικοινωνίας μεταξύ κυττάρων της γλοίας και η επικοινωνία αυτή υποστηρίζεται από κανάλια κοννεξινών και χασματοσυνδέσεις (gap junctions) [13]. Επιπλέον στην NMOSD έχει περιγραφεί διαταραχή σε σημεία ελέγχου της κεντρικής και περιφερικής ανοσοολογικής ανοχής των B κυττάρων, όπως υποδεικνύεται από τη σημαντικά υψηλότερη συχνότητα πολυ- και αυτό-αντιδραστικών νέων μεταβατικών (transitional) και ώριμων naive B κυττάρων σε σύγκριση με υγιείς δότες [14]. Οι σωματικές υπερμεταλλάξεις είναι απαραίτητες για τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων anti-AQP4, ενώ παθογόνα anti-AQP4 αυτοαντισώματα δύνανται να προέλθουν από τη δεξαμενή αυτοαντιδραστικών naive B κυττάρων [14]. Επιπλέον ενδείξεις αποτελούν η αυξημένη συχνότητα των B κυττάρων που έχουν υποστεί αλληλαγή τάξης (switched memory B cells / SMB) και plasmablasts στην NMOSD, καθώς και η μειωμένη συχνότητα naive B κυττάρων στην NMOSD συγκριτικά με RRMS και υγιείς δότες [15].

2. Παθογόνος δράση anti MOG αντισωμάτων

Επισημαίνεται, ότι 75% κατά προσέγγιση των ασθενών με NMOSD παρουσιάζουν anti-AQP4 Abs στον ορό [1, 8, 16], ενώ 30% κατά προσέγγιση των ασθενών με NMOSD που ελέγχονται αρνητικοί για anti-AQP4 Abs στον ορό εμφανίζουν anti-MOG Abs [17]. Αναφορικά με την πρωτεΐνη της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein / MOG), πρόκειται για πρωτεΐνη - συστατικό της μυελίνης με 245 αμινοξέα, μεγέθους 26–28 kDa, η οποία βρίσκεται στην εξωκυτταρική επιφάνεια του ελιύτρου της μυελίνης και των ολιγοδενδροκυττάρων [18, 19]. Η έκφραση της MOG ξεκινά αργά στη διαδικασία της μυελίνωσης και ως εκ τούτου έχει προταθεί ως πιθανός δείκτης ωρίμανσης των ολιγοδενδροκυτ-

τάρων και της διατήρησης του ελύτρου της μυελίνης [20]. Η MOG εκφράζεται στο ΚΝΣ [20]. Anti-MOG Abs από ασθενείς με φλεγμονώδη απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ επάγουν παθολογία του ΚΝΣ πειραματικά *in vivo*, κατά τη μεταφορά τους παράλληλα με Τ κύτταρα αντοαντιδρώντα έναντι της μυελίνης [21]. Αυτοαντισώματα έναντι της μυελίνης του ΚΝΣ μπορούν να πυροδοτήσουν νόσο κινητοποιώντας νευροφλεγμονή [22]. Τα αυτοαντισώματα με ειδικότητα έναντι της μυελίνης συσσωρεύονται σε φαγοκύτταρα του ΚΝΣ, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωση αντιγόνων μυελίνης σε αυτά τα κύτταρα και συνεπώς αυξάνοντας την ικανότητα των κυττάρων αυτών να παρουσιάσουν το αυτοαντιγόνο σε διηθούντα Τ κύτταρα με ειδικότητα έναντι της μυελίνης. Με τον τρόπο αυτό Τ κύτταρα ενεργοποιούνται και φτάνουν πιο εύκολα το κατώφλι που δύναται να οδηγήσει σε βλάβη του ΚΝΣ με κλινικές επιπτώσεις [22].

Αναφορικά με την παθολογία της MOGAD (MOG Ab Disease), αυτή χαρακτηρίζεται από απομυελινωτικές βλάβες ομοιάζουσες παθολογιοανατομικά με τις τύπου II βλάβες της ΠΣ [23, 24]. Παρατηρούνται καλά οριοθετημένες περιοχές απώλειας μυελίνης με σχετική διατήρηση νευραξόνων και αστροκυττάρων και μακροφάγα περιέχοντα λιπίδια που φέρουν υπολείμματα μυελίνης [25, 26]. Φλεγμονώδεις διηθήσεις παρατηρούνται κυρίως περιαγγειακά από Τ κύτταρα και σε μικρότερο βαθμό από Β-κύτταρα. Επιπλέον παρατηρείται εναπόθεση συμπληρώματος καθώς επίσης και διατήρηση πρόδρομων μορφών ολιγοδενδροκυττάρων που δεν εκφράζουν MOG [23, 26].

Τα anti-MOG Abs από τους περισσότερους ασθενείς προϋποθέτουν δισθενή δέσμευση σε cell-based assay προκειμένου να ανιχνευθούν [27]. Σημειώνονται στο σημείο αυτό τα διαφορετικά χαρακτηριστικά μεταξύ οπτικής νευρίτιδας που σχετίζεται με AQP4 (AQP4-ON / ωχρότητα οπτικής θηλής, λήπτυνση των σιβάδων GCC και RNFL) και οπτικής νευρίτιδας που σχετίζεται με MOG (MOG-ON / Υπεραιμία οπτικής θηλής, σιβάδες GCC και RNFL εντός φυσιολογικών ορίων) [28]. Τα διαφορετικά αυτά χαρακτηριστικά υπογραμμίζονται και από ενδείξεις ότι διαφορετικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί κινητοποιούνται μεταξύ οπτικής νευρίτιδας που σχετίζεται με AQP4 (AQP4-ON) και οπτικής νευρίτιδας που σχετίζεται με MOG (MOG-ON), όπως προκύπτει από μελέτες με αναλύσεις γονιδιακής έκφρασης. Συγκεκριμένα, στην AQP4-ON φαίνεται ότι εκπροσωπούνται περισσότερο μοριακά μονοπάτια σχετιζόμενα με την επίκτητη ανοσία που επάγεται από DAMP, ενώ στην MOG-ON μοριακά μονοπάτια σχετιζόμενα με τη φυσική ανοσία που επάγεται από PAMP [28]. Και τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά βλαβών νωτιαίου μυελού σε NMOSD (τυπική κατά μήκος εκτεταμένη T2 αλληλοίωση που εκτείνεται στον αυχενικό νωτιαίο μυελό με περιφερειακή ενίσχυση - “elongated ring” enhancement) έναντι MOGAD (εμπλοκή του μυελικού κώνου είναι σημαντικά πιο συχνή σε σύγκριση με το

NMOSD, κυρίαρχη συμμετοχή της κεντρικής φαιάς ουσίας / H-sign) [29].

3. Βιοδείκτες για NMOSD και MOGAD

Βιοδείκτες που σχετίζονται με μηχανισμούς παθογένεσης NMOSD και MOGAD έχουν προταθεί και περιλαμβάνουν 1) τον τίτλο αντισωμάτων και την παραμονή τους, 2) πρωτεΐνες συμπληρώματος, 3) κυτταροκίνες και χημειοκίνες και 4) δείκτες νευρωνικής και αστρογλοιακής βλάβης [30]. Ο προσδιορισμός της θετικότητας έναντι AQP4 IgG ορού είναι κρίσιμος για τη διαγνωστική διερεύνηση επί υποψίας NMOSD, αλλά η αξία της επαναλαμβανόμενης μελέτης σε διαδοχικά χρονικά σημεία στην πορεία της νόσου φαίνεται να είναι περιορισμένη [31]. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στον τίτλο anti-AQP4 Abs ορού μεταξύ της ενεργού και της φάσης ύφεσης της νόσου, ενώ ο τίτλος anti-AQP4 Abs ορού κατά την έναρξη δε φαίνεται να συσχετίζεται με τη συχνότητα υποτροπών στα επόμενα 10 χρόνια [31]. Αντίθετα στη MOGAD, η κινητική του τίτλου των anti-MOG Abs δύναται να υποδείξει ασθενείς με μονοφασική νόσο, εφόσον η μετάπτωση σε οροαρνητικότητα για anti-MOG Abs σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο υποτροπής της MOGAD [32, 33]. Πρόσφατα έχουν προταθεί διαγνωστικά κριτήρια για τη MOGAD, τα οποία λαμβάνουν υπόψη το βαθμό θετικότητας (υψηλή / χαμηλή) έναντι anti-MOG Abs στον ορό (opinion) [34].

Αναφορικά με το συμπλήρωμα, λειτουργικές δοκιμασίες και μετρήσεις στον ορό πρωτεϊνών συμπληρώματος προτείνονται ως βιοδείκτες στην NMOSD. Για παράδειγμα, ο βαθμός του σχετιζόμενου-με-το-συμπλήρωμα κυτταρικού θανάτου σε AQP4-IgG (+) NMOSD φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της υποτροπής [35]. Για το ρόλο του συμπληρώματος ως βιοδείκτη στη MOGAD, εντούτοις, δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκείς ενδείξεις [36]. Επιπλέον, τα επίπεδα της IL-6, που σχετίζεται με την Th2, στο ENY φαίνεται να σχετίζονται με νόσο NMOSD και MOGAD, σε αντίθεση με την ΠΣ [37, 38]. Οι δείκτες νευρωνικής και αστρογλοιακής βλάβης αντιπροσωπεύουν ένα ευρύ φάσμα μορίων που απελευθερώνονται στο ENY σε νόσο του ΚΝΣ και επίσης έχει προταθεί η μελέτη τους σε NMOSD και MOGAD, δίχως όμως να έχει αποσαφηνιστεί η πιθανή χρησιμότητά τους σε επίπεδο κλινικής πρακτικής [26]. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν μελετηθεί οι sGFAP και sNfL ως πιθανοί βιοδείκτες ενεργότητας νόσου και αναπηρίας στην NMOSD, καθώς και άλλοι δείκτες όπως ο δείκτης αστροκυττάρων S100B, η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (myelin basic protein / MBP), τα νευροϊνίδια βαρείας αλυσού (neurofilament heavy chain / NfH) και η tau [39]. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση sNfL ως πιθανό βιοδείκτη ενεργότητας νόσου στην NMOSD και στη MOGAD [40].



4. Θεραπευτικές προσεγγίσεις σε NMOSD και MOGAD

Αναφορικά με τις θεραπευτικές προσεγγίσεις σε NMOSD και MOGAD, οι θεραπείες για τη διαχείριση του επεισοδίου περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή, πλάσμαφαίρεση και ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIg) [41]. Όλες οι οξείες θεραπείες σχετίζονται με βελτιωμένα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα λειτουργικά αποτελέσματα, ενώ χρησιμοποιούνται συχνά παρατεταμένα κορτικοστεροειδή (bridging) έως την ανοσοθεραπεία ή παρατεταμένη σταδιακή μείωση κορτικοστεροειδών, δεδομένου του κινδύνου πρώιμης υποτροπής μετά το αρχικό κλινικό συμβάν [42]. Η μακροχρόνια ανοσοθεραπεία συστήνεται στην NMOSD ενώ στη MOGAD συχνότερα σε άτομα που έχουν ήδη επιδείξει υποτροπιάζοντα φαινότυπο [43].

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, την τελευταία δεκαετία η επιστημονική γνώση σε σχέση με τις κλινικές εκδηλώσεις, τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την υποτροπή και τη θεραπευτική προσέγγιση στην NMOSD έχει εξελιχθεί. Τόσο η MOG όσο και η AQP4 είναι επιφανειακά μόρια προσβάσιμα στα αυτοαντισώματα, αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί της παθολογίας της νόσου συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο εκτενούς έρευνας. Η οροαρνητική μετατροπή έναντι των anti-MOG Abs ενδεχομένως είναι χρήσιμη στη MOGAD για τη διάκριση της μονοφασικής από την υποτροπιάζουσα νόσο, έτσι ώστε να συνιστάται η παρακολούθηση του τίτλου anti-MOG Abs. Αντίθετα, τα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την παρακολούθηση του τίτλου anti-AQP4-Abs για την NMOSD. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος ρίχνουν φως στην παθογένεση των απομυελινωτικών διαταραχών που προκαλούνται από αντισώματα και μπορεί να υποστηρίξουν τη χρήση θεραπειών που στοχεύουν στο συμπλήρωμα, αλλά ο ρόλος τους ως βιοδείκτες δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Βιβλιογραφία

[1] 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;85(2):177-89.

[2] Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Journal of neuroinflammation*. 2021;18(1):208.

[3] Wright SK, Wassmer E, Vincent A. Pathogenic antibodies to AQP4: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Biochimica et biophysica acta Biomembranes*. 2021;1863(12):183772.

[4] Hillebrand S, Schanda K, Nigritinou M, Tsymala I, Bohm D, Peschl P, et al. Circulating AQP4-

specific auto-antibodies alone can induce neuromyelitis optica spectrum disorder in the rat. *Acta neuropathologica*. 2019;137(3):467-85.

[5] Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 7):1450-61.

[6] Bradl M, Reindl M, Lassmann H. Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Current opinion in neurology*. 2018;31(3):325-33.

[7] Bruck W, Popescu B, Lucchinetti CF, Markovic-Plese S, Gold R, Thal DR, et al. Neuromyelitis optica lesions may inform multiple sclerosis heterogeneity debate. *Annals of neurology*. 2012;72(3):385-94.

[8] Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Current opinion in neurology*. 2019;32(3):385-94.

[9] Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 5):1194-205.

[10] Flanagan EP. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Other Non-Multiple Sclerosis Central Nervous System Inflammatory Diseases. *Continuum*. 2019;25(3):815-44.

[11] Bigotte M, Gimenez M, Gavoille A, Deligianopoulou A, El Hajj A, Croze S, et al. Ependyma: a new target for autoantibodies in neuromyelitis optica? *Brain communications*. 2022;4(6):fcac307.

[12] Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, Spampinato SF, Shimizu F, Yamamoto E, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2017;4(1):e311.

[13] Richard C, Ruiz A, Cavagna S, Bigotte M, Vukusic S, Masaki K, et al. Connexins in neuromyelitis optica: a link between astrocytopathy and demyelination. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(9):2721-32.

[14] Cotzomi E, Stathopoulos P, Lee CS, Ritchie AM, Soltys JN, Delmotte FR, et al. Early B cell tolerance defects in neuromyelitis optica favour anti-AQP4 autoantibody production. *Brain : a journal of neurology*. 2019;142(6):1598-615.

[15] Hoshino Y, Noto D, Sano S, Tomizawa Y, Yokoyama K, Hattori N, et al. Dysregulated B cell differentiation towards antibody-secreting cells in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of neuroinflammation*. 2022;19(1):6.

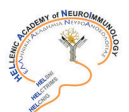
[16] Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica



- spectrum disorder: Recognition and preventive strategy. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020;46:102522.
- [17] Cobo-Calvo A, Marignier R. MOG-antibody-associated disease is different from MS and NMO and should be considered as a distinct disease entity - No. *Multiple sclerosis*. 2020;26(3):274-6.
- [18] Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of neurochemistry*. 1999;72(1):1-9.
- [19] Pham-Dinh D, Mattei MG, Nussbaum JL, Rousset G, Pontarotti P, Roedel N, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(17):7990-4.
- [20] Brunner C, Lassmann H, Waehnelndt TV, Matthieu JM, Linington C. Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin oligodendroglial glycoprotein, and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats. *Journal of neurochemistry*. 1989;52(1):296-304.
- [21] Spadaro M, Winklmeier S, Beltran E, Macrini C, Hoftberger R, Schuh E, et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Annals of neurology*. 2018;84(2):315-28.
- [22] Flach AC, Litke T, Strauss J, Haberl M, Gomez CC, Reindl M, et al. Autoantibody-boosted T-cell reactivation in the target organ triggers manifestation of autoimmune CNS disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(12):3323-8.
- [23] Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2016;3(5):e257.
- [24] Jarius S, Metz I, Konig FB, Ruprecht K, Reindl M, Paul F, et al. Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glia and anti-neuronal autoantibodies in 'pattern II multiple sclerosis' and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case. *Multiple sclerosis*. 2016;22(12):1541-9.
- [25] Di Pauli F, Hoftberger R, Reindl M, Beer R, Romberg P, Schanda K, et al. Fulminant demyelinating encephalomyelitis: Insights from antibody studies and neuropathology. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2015;2(6):e175.
- [26] Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R, et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2016;87(11):1257-9.
- [27] Macrini C, Gerhards R, Winklmeier S, Bergmann L, Mader S, Spadaro M, et al. Features of MOG required for recognition by patients with MOG antibody-associated disorders. *Brain : a journal of neurology*. 2021;144(8):2375-89.
- [28] Chen X, Cheng L, Pan Y, Chen P, Luo Y, Li S, et al. Different immunological mechanisms between AQP4 antibody-positive and MOG antibody-positive optic neuritis based on RNA sequencing analysis of whole blood. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1095966.
- [29] Fadda G, Flanagan EP, Cacciaguerra L, Jitprapaikulsan J, Solla P, Zara P, et al. Myelitis features and outcomes in CNS demyelinating disorders: Comparison between multiple sclerosis, MOGAD, and AQP4-IgG-positive NMOSD. *Frontiers in neurology*. 2022;13:1011579.
- [30] Dinoto A, Sechi E, Flanagan EP, Ferrari S, Solla P, Mariotto S, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Associated Disease. *Frontiers in neurology*. 2022;13:866824.
- [31] Akaishi T, Takahashi T, Nakashima I, Abe M, Ishii T, Aoki M, et al. Repeated follow-up of AQP4-IgG titer by cell-based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Journal of the neurological sciences*. 2020;410:116671.
- [32] Sechi E, Buciu M, Pittcock SJ, Chen JJ, Fryer JP, Jenkins SM, et al. Positive Predictive Value of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Testing. *JAMA neurology*. 2021;78(6):741-6.
- [33] Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain : a journal of neurology*. 2017;140(12):3128-38.
- [34] Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Briot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *The Lancet Neurology*. 2023;22(3):268-82.
- [35] Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Pittcock SJ. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Archives of neurology*. 2009;66(9):1164-7.
- [36] Keller CW, Lopez JA, Wendel EM, Ramanathan S, Gross CC, Klotz L, et al. Complement Activation Is a Prominent Feature of MOGAD. *Annals of neurology*. 2021;90(6):976-82.
- [37] Hofer LS, Mariotto S, Wurth S, Ferrari S, Mancinelli CR, Delogu R, et al. Distinct serum and



- cerebrospinal fluid cytokine and chemokine profiles in autoantibody-associated demyelinating diseases. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*. 2019;5(2):2055217319848463.
- [38] Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Ogawa R, Akaishi T, Takai Y, et al. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(9):927-36.
- [39] Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, Isobe N, Barro C, Leppert D, et al. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology*. 2019;93(13):e1299-e311.
- [40] S M, A F, S M, A G, G Z, K S, et al. Serum Neurofilament Light Chain in NMOSD and Related Disorders: Comparison According to Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies Status. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*. 2017;3(4):2055217317743098.
- [41] Galetta K, Ryan S, Manzano G, Chibnik LB, Balaban D, Prasad S, et al. Treatment outcomes of first-ever episode of severe optic neuritis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2022;66:104020.
- [42] Nosadini M, Eyre M, Giacomini T, Valeriani M, Della Corte M, Pratico AD, et al. Early Immunotherapy and Longer Corticosteroid Treatment Are Associated With Lower Risk of Relapsing Disease Course in Pediatric MOGAD. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2023;10(1).
- [43] Satukijchai C, Mariano R, Messina S, Sa M, Woodhall MR, Robertson NP, et al. Factors Associated With Relapse and Treatment of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease in the United Kingdom. *JAMA network open*. 2022;5(1):e2142780.



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ, ΑΝΤΙCD20, ΑΝΤΙ C5 ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

Μαρία Ελευθερία Ευαγγελοπούλου

Α΄ Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η οπτική νευρομυελίτιδα και οι διαταραχές του φάσματος αυτής χαρακτηρίζεται από υψηλής βαρύτητας υποτροπές εκτεταμένης μυελίτιδας/οπτικής νευρίτιδας και θετικά αντισώματα AQP4-IgG. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των υποτροπών και η προφυλακτική αγωγή με Rituximab διασφαλίζει την καλή κλινική πορεία των ασθενών. Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες όπως μυκοφαινολάτη μοφετίλη, αζαθειοπρίνη, μιτοξαντρόνη και κυκλφωσφαμιδη έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της νόσου. Το Rituximab αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπεία για τον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου. Νεότερες θεραπείες με τρία μονοκλωνικά αντισώματα (satralizumab, eculizumab, inebilizumab) έχουν εγκριθεί ως στοχευμένες θεραπείες για την οροθετική με αντισώματα AQP4-IgG οπτική νευρομυελίτιδα.

Λέξεις κλειδιά: Οπτική νευρομυελίτιδα, ακουαπορίνη-4, rituximab, ανοσοκατασταλτική θεραπεία, satralizumab, eculizumab, inebilizumab

THERAPEUTIC APPROACHES IN NEUROMYELITIS-OPTICA. THE ROLE OF PLASMAPHERESIS, ANTI-CD20-, AND ANTI-C5 THERAPY, AND IMMUNOSUPPRESSION.

Maria Eleftheria Evangelopoulos

First Department of Neurology, Demyelinating Diseases Unit, Eginition Hospital

Abstract

Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders are characterized by severe optic neuritis and long, extensive transverse myelitis attacks along with presence of IgG autoantibodies against aquaporin-4. Effective treatment of relapses and maintenance immunotherapy with rituximab is associated with a favorable course. Immunosuppressive treatment with mycophenolate mofetil, azathioprine, mitoxantrone, and cyclophosphamide has been applied to control disease activity. Rituximab consists an effective treatment to control disease activity. Newer therapies with 3 monoclonal antibodies (satralizumab, eculizumab, inebilizumab) have been approved as targeted therapies for aquaporin-4 autoantibody seropositive neuromyelitis optica.

Keywords: Neuromyelitis optica, aquaporin-4, rituximab, immunosuppressive treatment, satralizumab, eculizumab, inebilizumab.

Εισαγωγή

Η οπτική νευρομυελίτιδα και οι διαταραχές του φάσματος αυτής, Neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders (NMOSD) αποτελούν μια ξεχωριστή απομυελινωτική νόσο που προσβάλλει κυρίως τον νωτιαίο μυελό με εκτεταμένη μυελίτιδα και τα

οπτικά νεύρα ενώ χαρακτηρίζεται από την ανίχνευση παθογνωμονικών αντισωμάτων (AQP4-IgG) έναντι της πρωτεΐνης ύδατος των αστροκυττάρων aquaporin-4. Η μαγνητική εγκεφάλου παρουσιάζει βλάβες περίξυδραγωγού, της 3 και 4^{ης} κοιλίας και στο στέλεχος ενώ οι απομυελινωτικές βλάβες δεν είναι τυπικές για την διάγνωση πολλαπλής Σκλήρυνσης. [1,2]



Θεραπεία αντιμετώπισης υποτροπών

Η οπτική νευρομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από υψηλής βαρύτητας υποτροπές. Σε αντίθεση με την πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος δεν παρουσιάζει προοδευτική πορεία ενώ η αναπηρία είναι απότοκος των βαριών υποτροπών. Η αντιμετώπιση των υποτροπών γίνεται με χορήγηση κορτιζόνης ενδοφλεβίως 1 gr καθημερινά για 5 ημέρες και στη συνέχεια προς κορτιζόνη με προοδευτική αργή μείωση προς αποφυγή υποτροπών έως έναρξη προφυλακτικής αγωγής.

Επί ανθεκτικής υποτροπής στα *κορτικοστεροειδή*, ιδίως σε βαρεία μυελίτιδα η οπτική νευρίτιδα ενδείκνυται η διενέργεια πλάσμαφαίρεσης. Τυπικά διενεργούνται 6 συνεδρίες παρημέρα που συνήθως διασφαλίζουν την κλινική βελτίωση [1].

Θεραπεία πρόληψης υποτροπών

Όλοι οι ασθενείς με NMO θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή λόγω του υψηλού κινδύνου υψηλής βαρύτητας υποτροπών. Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες με μυκοφαινόλητη μοφετίλη, αζαθειοπρίνη, μιτοξαντρόνη, κυκλωσφαμιδη έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της νόσου. Προτείνεται η αγωγή με anti-CD 20 rituximab σε σειρές ασθενών με NMO ως μονοθεραπεία με καλή ανταπόκριση και έλεγχο των υποτροπών [1].

Το Rituximab είναι ένα μονοκλωνικό ab ποντικού έναντι της CD 20, διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης των προ-B κ B λεμφοκυττάρων. Χρησιμοποιείται εκτός ενδείξεων ως θεραπεία για αυτοάνοσα νοσήματα επαγόμενα από αυτοαντισώματα όπως η οπτική νευρομυελίτιδα ενώ το σχήμα χορήγησης και παρακολούθησης ποικίλλει. Στις περισσότερες μελέτες, χορηγούνται 375 mg/m² ανα εβδομάδα για 4 εβδομάδες ή 1000 mg ανά 2 εβδομάδες και στην συνέχεια ανά 6μηνο με παρακολούθηση του αριθμού CD19 κυττάρων [3,4].

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, λοιμώξεις (αναπνευστικού, ουροποιητικού) ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιπτώσεις προϊούσας πολλαπλής σκλήρυνσης (PML) σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα, λέμφωμα όπου όμως συγχορηγούνταν και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Εντούτοις η συσχέτιση PML με χορήγηση Rituximab δεν είναι σαφής.

Σε μια πρόσφατη μελέτη μας παρακολουθήθηκαν πέντε ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα και διαταραχές φάσματος αυτής υπό αγωγή με Rituximab (μέσου όρου ηλικίας 54±10.21) για 6 έτη αξιολογήθηκαν βάσει της αναπηρίας και των υποτροπών. Οι ασθενείς λάμβαναν αγωγή με Rituximab 375 mg/m² εβδομαδιαία/για 4 εβδομάδες, μετά ανά 2μηνο για τα πρώτα δύο έτη και στη συνέχεια ανά 6μήνες για 4 έτη. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Rituximab οι ασθενείς δεν εμφάνισαν υποτροπές, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κλινική τους εικόνα ενώ δεν

παρουσιάστηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (3 ασθενείς παρουσίασαν ουρολοιμώξεις, 1 ασθενής έρπητα ζωστήρα το 6 έτος αγωγής). Συστήνεται σχολαστική παρακολούθηση CD19 προ επαναχορήγησης Rituximab, λόγω πιθανής υπογαμμασφαιριναιμίας από αγωγή και κινδύνου λοιμώξεων [5].

Αξίζει να σημειωθεί πως αποτελεσματικές θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση όπως INF-β, natalizumab, and fingolimod αντενδείκνυται για τη θεραπεία την NMO καθώς μπορεί και να επιδεινώσουν τη νόσο.

Πρίν την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής συστήνεται ενημέρωση για τον κίνδυνο λοιμώξεων, μυελοτοξικότητας, κακοήθειας καθώς και αντισύλληψη. Παράλληλα πριν την έναρξη αντι-B θεραπείας με Rituximab απαιτείται έλεγχος για HIV, ηπατίτιδα B and C και φυματίωσης. Επί θετικών ενδείξεων ηπατίτιδας B η θετικού quantiferon συστήνεται λήψη αντιαίκτης αγωγής για ηπατίτιδα B κατά τη διάρκεια της αντι B θεραπείας και αντιφυματική αγωγή για 6 μήνες [1].

Πρόσφατα τρία μονοκλωνικά αντισώματα (satralizumab, eculizumab, inebilizumab) έχουν εγκριθεί ως θεραπεία για την οροθετική με αντισώματα AQP4-IgG οπτική νευρομυελίτιδα.

Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που συμμετέχει στους παθογενετικούς μηχανισμούς της NMO επάγοντας τον πολλαπλασιασμό των πλάσματοκυττάρων ασθενών με NMO, την ενεργοποίηση των αυτοαντιδρώντων T λεμφοκυττάρων καθώς και αυξάνοντας την παραγωγή αντισωμάτων από πλάσματοκύτταρα. Κατά συνέπεια μηλοκάρυοντας την μοριακή σηματοδότηση του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6R) μειώνεται ο πολλαπλασιασμός πλάσματοκυττάρων. Πρόσδεση της IL-6 με τον υποδοχέα επιφανείας IL-6R σχηματίζει το σύμπλεγμα IL-6/IL-6R complex, που επάγει τον ομοδιμερισμό της glycoprotein 130 (gp130), την ενεργοποίηση της the Janus kinase (JAK)-STAT3 μεταβολικό μονοπάτι and JAK-SHP-2-mitogen-activated protein επάγοντας φλεγμονώδεις απαντήσεις.

Το Satralizumab (Enspryng) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6 και έχει εγκριθεί για την θεραπεία ασθενών στο φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας με θετικά aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) αντισώματα. Στις εγκριτικές μελέτες SAKuraSky and SAKuraStar trials, η υποδόρια χορήγηση satralizumab είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συγχορήγηση με ανοσοκατασταλτή, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σε ασθενείς με θετικά AQP4-IgG αντισώματα στο φάσμα της οπτικής νευρομυελίτιδας. Το Satralizumab είναι καλά ανεκτό. Οι συννηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις, κεφαλαλγία, αρθραλγίες και τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις. Το satralizumab είναι ο πρώτος αναστολέας του υποδοχέα της IL-6 που έχει εγκριθεί για θετικούς για αντισώματα AQP4-IgG ασθενείς με NMOSD, και υποδόρια χορήγηση. [6]

Στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της NMO σημαντικό ρόλο έχει το συμπλήρωμα. Κατά την πρόσδεση των αντισωμάτων AQP4-IgG στη μεμβράνη των αστροκυττάρων ενεργοποιείται ο καταρράκτης του συμπληρώματος με αποτέλεσμα τα αστροκύτταρα που εκφράζουν την ακουαπορίνη στην επιφάνεια της μεμβράνης τους να δυσλειτουργούν από την φλεγμονώδη αντίδραση, με συνοδό διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ενεργοποίηση της μικρογλίας και επακόλουθη νευρωνική βλάβη. Αναστολή της ενεργοποίησης του συμπληρώματος θα μπορούσε να μειώσει την φλεγμονή στους ασθενείς με NMOSD και θετικά AQP4-IgG [2].

Το Eculizumab, είναι ένα μονοκλωνικό ab έναντι του τελικού μέρους του συμπληρώματος 5 (C5), που έχει έγκριση για παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία. Το διαλυτό πεπτίδιο του συμπληρώματος C5a παίζει ρόλο στην φλεγμονή, στην κινητοποίηση των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων στα σημεία της φλεγμονής καθώς και στη διαφοροποίηση Th1 βοηθητικών λεμφοκυττάρων. Κλινικές μελέτες σε ασθενείς ανθεκτικούς στις θεραπείες για NMO, δείχνουν αποτελεσματικότητα στους 12 μήνες με μείωση αριθμού υποτροπών. Το υψηλό κόστος καθώς ο δυνητικός κίνδυνος μηνιγγιδοκοκικής σήψης είναι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη κατά την αγωγή. Παράλληλα απαιτείται εμβολιασμός για *Neisseria meningitidis* [2,7]

Το Inebilizumab είναι εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα που προσδένεται στον υποδοχέα CD 19 στην επιφάνεια των B λεμφοκυττάρων. Συγκριτικά με τα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα αναγνωρίζει και μειώνει λιγότερο τα CD20-αρνητικά T λεμφοκύτταρα και τα CD20-αρνητικά πρόδρομα B κύτταρα και πλάσμαβλάστες ενώ τα CD20-θετικά B κύτταρα μηδενίζονται στην εβδομάδα. Χορηγείται αρχικά ανα 2 εβδομάδες και μετά ανά 6μηνο. Συστήνεται παρακολούθηση λόγω κινδύνου λοιμώξεων [2].

Βιβλιογραφία

- [1] 1.Kleiter I, Gold R, Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics* (2016) 13:70–83
- [2] 2.Chihara N, Yamamura T. Immuno-pathogenesis of neuromyelitis optica and emerging therapies. *Seminars in Immunopathology* (2022) 44:599–610
- [3] 3.Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol*. 2011 Nov;68(11):1412-20.
- [4] 4.Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matello M, Cree BA. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008 Nov;65(11):1443-8. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1270-2
- [5] 5.Evangelopoulos ME, Andreadou E, Koutsis G, Koutoulidis V, Anagnostouli M, Katsika P, Evangelopoulos DS, Evdokimidis I, Kilidireas C. Treatment of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders with rituximab using a maintenance treatment regimen and close CD19 B cell monitoring. A six-year follow-up. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:92-96.
- [6] 6.Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Boradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412.
- [7] 7. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, De Virgilio A, Greco A. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):195-200.



ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ Η ΣΥΝΑΠΤΙΚΑ ΝΕΥΡΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ

Χάρης Αλεξόπουλος¹, Σοφία Μαυρομάτη^{2,3}

¹ Τομέας Βιολογίας Κυττάρου & Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Νευρολογική Κλινική, Γενικό και Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών "Οι Άγιοι Ανάργυροι"

³ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Περίληψη

Η αυτοάνοση νευρολογία και η συνεχιζόμενη ανακάλυψη αντισωμάτων έχουν αξιοσημείωτο αντίκτυπο στη νευρολογία. Πολλοί ασθενείς που παραδοσιακά παρουσιάζονταν με ανώμαλη συμπεριφορά, ιδίως οξείας ή υποξείας έναρξης, αποδεικνύεται ότι έχουν αυτοάνοσο νόσημα του ΚΝΣ με παθογόνα αυτοαντισώματα έναντι συναπτικών αντιγόνων που ανταποκρίνονται στις ανοσοθεραπείες. Περιγράφουμε τον παθογενετικό ρόλο βασικών αυτοαντισωμάτων που στρέφονται κατά α) συναπτικών αντιγόνων και υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας, β) διαύλων, γ) πρωτεϊνών που σταθεροποιούν τα σύμπλοκα των διαύλων στη μεμβράνη και δ) ενζύμων που καταλύουν το σχηματισμό των νευροδιαβιβαστών. Ορισμένοι από τους αναγνωρισμένους παράγοντες πυροδότησης της αυτοανοσίας περιλαμβάνουν α. ιούς, ιδίως τον απλό έρπητα, που ευθύνονται για τις περισσότερες υποτροπές που συμβαίνουν μετά από ιογενή εγκεφαλίτιδα, οι οποίες ανταποκρίνονται στην ανοσοθεραπεία και όχι σε αντιϊικούς παράγοντες, β. όγκους, ιδίως τεράτωμα, SCLC και θυμώματα, και γ. βιολογικές θεραπείες καρκίνου (αναστολείς ανοσοολογικών σημείων ελέγχου). Καθώς τα αντισώματα επιμένουν μετά από ιογενείς λοιμώξεις ή αφαίρεση των όγκων, η αύξηση των αυτοαντιδραστικών Β κυττάρων που απελευθερώνουν αυτοαντιγόνα στους λεμφαδένες που αποστραγγίζουν, η μοριακή μίμηση και τα προϊόντα ανοσοολογικής ενεργοποίησης που προκαλούνται από τη λοίμωξη παίζουν ρόλο στη διαδικασία αυτοανοσοποίησης ή στη διαίωση της αυτοάνοσης νευροφλεγμονής.

Λέξεις κλειδιά: Αυτοαντισώματα, αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας, ενδοκυττάρια αντιγόνα

PATHOGENESIS OF NEUROLOGICAL SYNDROMES RELATED TO INTRACELLULAR OR SYNAPTIC NEURAL ANTIGENS

Harry Alexopoulos¹, Sofia Mavromati^{2,3}

¹ Department of Cell Biology & Biophysics, Faculty of Biology, National and Kapodistrian University of Athens

² Department of Neurology, General and Oncological Hospital of Athens

³ Department of Neurology, University Hospital of Alexandroupolis

Abstract

Autoimmune neurology and ongoing discovery of antibodies have a remarkable impact in neurology. Many patients traditionally presented with aberrant behavior, especially of acute or subacute onset turn out to have a CNS autoimmune disease with pathogenic autoantibodies against synaptic antigens responding to immunotherapies. We describe the pathogenetic role of key autoantibodies directed against a) cell surface synaptic antigens and receptors, b) channels, c) proteins that stabilize channel complexes into the membrane and d) enzymes that catalyze the formation of neurotransmitters. Some of the identified triggering factors for autoimmunity include viruses, especially herpes simplex, accounting for most relapses occurring after viral encephalitis, which respond to immunotherapy rather than antiviral agents; tumors especially teratoma, SCLC and thymomas; and biological cancer therapies (immune-check-point inhibitors). As anti-synaptic antibodies persist after viral infections or tumor removal, augmentation of autoreactive B cells which release



autoantigens to draining lymph nodes, molecular mimicry and infection-induced bystander immune activation products play a role in autoimmunization process or perpetuating autoimmune neuroinflammation.

Keywords: Autoantibodies, cell surface antigens, intracellular antigens.

Ένα από τα πεδία μεγάλης ανάπτυξης στην Νευρολογία τα τελευταία χρόνια είναι η Αυτοάνοση Νευρολογία. Η κύρια ανακάλυψη στο πεδίο είναι ότι ασθενείς φέρουν ειδικά για τους νευρώνες ή την γλίοια, συχνά παθογόνα, αυτοαντισώματα τα οποία στοχεύοντας σε συναπτικά αντιγόνα μεταβάλλουν την λειτουργία και απόδοση των νευρωνικών κυκλωμάτων [1]. Αυτές οι ανακαλύψεις έχουν αλλιάξει ριζικά την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, καθώς πολλά από τα σύνδρομα που σχετίζονται με αυτά τα αντισώματα είναι θεραπεύσιμα με ανοσοθεραπεία.

Τα κλινικά σύνδρομα του πεδίου της αυτοάνοσης νευρολογίας ποικίλουν και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων, εγκεφαλίτιδες, επιληψίες, κινητικές διαταραχές και απομυελινωτικά σύνδρομα. Η συχνότερα απαντώμενη και πιο καλά μελετημένη ομάδα συνδρόμων είναι οι αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες/εγκεφαλοπάθειες [2]. Οι κλινικές εκδηλώσεις των αυτοάνοσων εγκεφαλιτίδων ποικίλλουν, αλλά συχνά περιλαμβάνουν οξείες συμπεριφορικές μεταβολές, ψύχωση και διαταραχές του ύπνου που οδηγούν τους ασθενείς αρχικά σε ψυχιατρικές μονάδες. Οι ασθενείς εμφανίζουν επίσης και άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές μνήμης, κινητικές διαταραχές όπως αταξία, χορεία και δυστονία, ή ακόμη και κώμα.

Παρόλο που, είναι προφανές ότι σε αυτούς τους ασθενείς λαμβάνει χώρα μια διαδικασία ανοσολογικής ενεργοποίησης, είτε κυτταρικής είτε χυμικής, κατά την έναρξη της νόσου, δεν είναι ακόμη σαφές πώς προκύπτει η αυτοανοσοποίηση ή πώς διασπάται η ανοχή και πώς αυτά τα αντισώματα διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να επηρεάσουν συγκεκριμένους νευρώνες (ανάλογα με την έκφραση του εκάστοτε αντιγόνου) ή γλιοκά κύτταρα. Τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ιοί και οι όγκοι παίζουν ρόλο, καθώς πολλά από αυτά τα αντισώματα εμφανίζονται ως απάντηση σε έναν συνυπάρχοντα όγκο (παρaneoπλασματικά αντισώματα), ή μετά από διαγνωσμένη ιογενή εγκεφαλίτιδα [3].

Τα αντινευρωνικά αντισώματα που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα μπορούν να καταταγούν σε αδρές γραμμές σε δύο κύριες κατηγορίες: εκείνα που στοχεύουν αντιγόνα της κυτταρικής επιφάνειας / συναπτικά αντιγόνα στους νευρώνες και την γλίοια και εκείνα που στοχεύουν σε ενδοκυτταρικά αντιγόνα [4]. Τα αντισώματα έναντι συναπτικών αντιγόνων στοχεύουν δομές όπως υποδοχείς π.χ. NMDA [5], GABA_A, GABA_B [6], AMPA [7] και γλυκίνη και κανάλια όπως το κανάλι νερού AQP4 των αστροκυττάρων [8]. Επίσης, στοχεύουν συναπτικές πρωτεΐνες που δεν είναι οι ίδιες υποδοχείς ή κανάλια αλλά σταθεροποιούν υποδοχείς

ή κανάλια στη μεμβράνη, π.χ. οι πρωτεΐνες LGI1 και CASPR2 που σχετίζονται με τους τασοεξαρτούμενους διαύλους καλίου (VGKC) [9] είτε ένζυμα που καταλύουν τον σχηματισμό νευροδιαβιβαστών, π.χ. την αποκαρβοξυλίωση του γλουταμινικού οξέος (GAD) [10]. Το σημαντικότερο κοινό χαρακτηριστικό όλων αυτών των αντιγόνων είναι ότι είναι άμεσα και εύκολα προσβάσιμα από τα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος, οπότε τα αντισώματα που παράγονται εναντίον τους θεωρούνται παθογόνα, όπως επιβεβαιώνεται από δοκιμασίες *ex vivo* ή μοντέλα παθητικής μεταφοράς σε ζώα.

Η λειτουργική επίδραση των αντι-συναπτικών αντισωμάτων έχει διερευνηθεί κυρίως σε καλλιιεργημένα κύτταρα και ζωικά μοντέλα. Η εφαρμογή ορού ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) ασθενών καθώς και καθαρισμένων αντισωμάτων σε πρωτογενή κύτταρα ιππόκαμπου ή παρεγκεφαλίδας ποντικού έχει χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση μεταβολών στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των νευρώνων, την κινητοποίηση του συμπληρώματος, τη διαμόρφωση της έκφρασης των αντιγόνων και τη διαμόρφωση της συνολικής γονιδιακής έκφρασης. Χαρακτηριστικό είναι το πείραμα όπου η εφαρμογή ENY από ασθενείς με αντι-NMDAR σε καλλιιεργημένους νευρώνες ιππόκαμπου αποκάλυψε ότι τα αντισώματα μειώνουν την έκφραση του NMDAR στην επιφάνεια των κυττάρων [11]. Παρόμοια επίδραση έχει επίσης παρατηρηθεί για αντισώματα κατά των υποδοχέων AMPA και GABA_A. Τέτοιου τύπου αντισώματα μπορούν να προσδέσουν υποδοχείς μέσω των δύο Fab τμημάτων τους, με το ένα Fab τμήμα να δεσμεύεται στον ένα υποδοχέα και το άλλο στον παρακείμενο υποδοχέα. Οι υποδοχείς με τους οποίους συνδέονται τέτοια παθογόνα αντισώματα, ενδοκυτταρώνονται και στην συνέχεια αποσυντίθενται. Η μείωση της επιφανειακής πυκνότητας των υποδοχέων μειώνει την ικανότητα των νευρώνων να ανταποκρίνονται στα φυσιολογικά επίπεδα του απελευθερούμενου νευροδιαβιβαστή. Η παθοφυσιολογία των αυτοάνοσων εγκεφαλικών συνδρόμων έχει επίσης μελετηθεί με παθητική μεταφορά αντισωμάτων σε πειραματόζωα παρέχοντας πρόσθετες αποδείξεις ότι τα αντισώματα έναντι των NMDAR, LGI1, CASPR2 και AMPAR είναι παθογόνα.

Διάφορες ιογενείς, βακτηριακές, μυκητιασικές ή παρασιτικές λοιμώξεις μπορούν να μολύνουν άμεσα τον εγκέφαλο, με συχνότερη συνέπεια την εμφάνιση μηνιγγιτίδας, λοιμώδους εγκεφαλίτιδας ή μηνιγοεγκεφαλίτιδας. Οι ίδιοι λοιμογόνοι παράγοντες μπορούν ωστόσο να πυροδοτήσουν και μια ανοσο-διαμεσολαβούμενη αυτοάνοση διαδικασία [12]. Έτσι, λοιμογόνοι



παθογόνοι παράγοντες μπορούν να πυροδοτήσουν και νευρολογική αυτοανοσία με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα το σύνδρομο Guillain Barre μετά από γαστρεντερική λοίμωξη από το *Campylobacter jejuni* [13]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, λόγω της ομόλογης αλληλοουσίας μεταξύ των αντιγόνων του *Campylobacter* και των γαγγλιοσιδών της μυελίνης, δημιουργούνται παθογόνα αυτοαντισώματα έναντι των γαγγλιοσιδών με αποτέλεσμα την απομυελίνωση.

Παρόμοιες παρατηρήσεις υπάρχουν και για ορισμένες από τις αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες που συζητήθηκαν προηγουμένως, με καλύτερα μελετημένο παράδειγμα την εγκεφαλίτιδα NMDAR που προκαλείται και μετά από λοίμωξη από τον απλό έρπητα τύπου 1, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες [14]. Η λοιμώδης εγκεφαλίτιδα από τον ιό του απλού έρπητα είναι γνωστό ότι έχει υποτροπιάζουσα πορεία σε ποσοστό έως και 12% των ενηλίκων και 14-35% των παιδιών, παρά την αντι-ϊική θεραπεία. Η παθογένεια αυτών των υποτροπών ήταν μέχρι πρόσφατα ασαφής, επειδή στους περισσότερους ασθενείς που υποτροπιάζουν, η PCR για HSV-1 ή HSV-2 ήταν αρνητική. Είναι πλέον κατανοητό, ότι σε αυτούς τους ασθενείς οι περισσότερες υποτροπές εγκεφαλίτιδας δεν οφείλονται σε λανθάνουσα επανενεργοποίηση του ιού, αλλά σε μια μετά-μολυσματική αυτοάνοση διαδικασία, που ακολουθεί την εγκεφαλική βλάβη που προκλήθηκε από τον HSV [14]. Όπως και στις περιπτώσεις ιδιοπαθούς εγκεφαλίτιδας NMDAR [15,16], η μακροχρόνια ανεύρεση των αντισωμάτων είναι επίσης εμφανής και στη μεταλοιμώδη εγκεφαλίτιδα NMDAR, γεγονός που υποδηλώνει ότι ορισμένοι κλώνοι B-κυττάρων, πιθανώς μακροχρόνιοι πλάσμαβλάστες παραμένουν στην κυκλοφορία. Το κατά πόσον αυτοί αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες για μελλοντικές υποτροπές, εάν αποκτήσουν πρόσβαση στο ΚΝΣ, παραμένει ασαφές.

Εκτός από τα αντί-NMDAR, έχουν επίσης περιγραφεί και σπάνιες περιπτώσεις αντισωμάτων κατά των GABA_B και άλλων αντιγόνων μετά από λοίμωξη από HSV [17]. Ο λόγος για τον οποίο οι περιπτώσεις αντί-NMDAR είναι πιο συχνές, είναι πιθανώς επειδή ο NMDAR είναι πιο άφθονος στο ΚΝΣ, σε σύγκριση με άλλους υποδοχείς ή διαύλους, και αυτό το αντιγόνο απελευθερώνεται σε μεγαλύτερα επίπεδα μετά την καταστροφή από τον HSV. Φαίνεται, επομένως πιο πιθανό ότι τα αντισώματα κατά του HSV μετά τον HSV δεν αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα μοριακής μίμησης, αλλά μάλλον λόγω αυτό-ανοσοποίησης μετά την απελευθέρωση αντιγόνων από τον κατεστραμμένο εγκεφαλικό ιστό.

Η αυτό-ανοσοποίηση μπορεί να εξηγηθεί και ως επακόλουθο της ανάπτυξης ενός όγκου. Οι λεγόμενες παρανεοπλασματικές νευρολογικές διαταραχές μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε τμήμα του νευρικού συστήματος. Δεν προκαλούνται από μεταστατικές ή τοπικές επιδράσεις του καρκίνου αλλά από ανοσο-

λογική απόκριση έναντι νευρωνικών αντιγόνων που εκφράζονται από τους όγκους. Η ανοσολογική απόκριση κατά των αντιγόνων του όγκου που διασταυρώνεται με τα ίδια νευροειδικά αντιγόνα είναι τόσο κυτταρική, με τη συμμετοχή CD4+ και CD8+ λεμφοκυττάρων, όσο και χυμική, με τη συμμετοχή αυτοαντισωμάτων [18]. Η παρανεοπλασματική αυτοανοσία του ΚΝΣ μπορεί να εκδηλωθεί ως μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, ως παρεγκεφαλιδική αταξία ή ως σύνθετη δυσλειτουργία πολλαπλών επιπέδων που επηρεάζει το φλοιό και τις μυελινωμένες δομές του ΚΝΣ ή του ΠΝΣ. Πολλοί τύποι όγκων μπορούν να προκαλέσουν παρανεοπλασματική νευρολογική αυτοανοσία, πιο συχνά όμως ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (SCLC), το θύμωμα, ο καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών και των όρχεων, τα τερατώματα, τα μελανώματα και τα λεμφώματα [19].

Στην αυτοανοσία που σχετίζεται με καρκίνο, τα αντιγόνα μπορεί να είναι ενδοκυτταρικά έως και στο 90% των περιπτώσεων. Τα ενδοκυτταρικά αντιγόνα που μοιράζονται τόσο ο όγκος όσο και ο νευρικός ιστός περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων τα αντιγόνα Hu, Ri, Yo, MAP1B, Ma2, CV2, SOX1 και Zic4 [20]. Τα ποσοστά παρανεοπλασματικής αυτοανοσίας έναντι συναπτικών αντιγόνων ποικίλουν από 10 έως και 90% και αφορούν μεταξύ άλλων: α) LGI1, όπου μόνο το 10% των περιπτώσεων είναι παρανεοπλασματικές και παρουσιάζονται ως μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, β) NMDAR, όπου έως και το 50% των περιπτώσεων είναι παρανεοπλασματικές (ειδικά τερατώματα σε νεαρές γυναίκες που παρουσιάζονται ως εγκεφαλίτιδα με νευροψυχιατρικά συμπτώματα), γ) Tr/DNER, όπου το 90% των περιπτώσεων είναι παρανεοπλασματικές και παρουσιάζονται ως παρεγκεφαλιδικές αταξίες [21], και δ) σπάνια αντιγόνα όπου η συσχέτιση με όγκο είναι εξαιρετικά σπάνια (< 1%) ή δεν έχει βρεθεί, όπως σε περιπτώσεις διαταραχών του φάσματος AQP4 και στο IgLON5, ένα αντιγόνο που βρέθηκε σε ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή ύπνου, αταξία, χορεία και νευροεκφύλιση [22].

Όσον αφορά την παθολογική επίδραση της ανοσο-λογικής απόκρισης στο νευρικό σύστημα, μεταθανάτιες μελέτες σε ασθενείς που έφεραν αυτοαντισώματα έναντι ενδοκυτταρικών στόχων, π.χ. αντι-Hu, αποκάλυψαν νευρωνική απώλεια, μικρογλοιακό πολλαπλασιασμό και κυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις τόσο από T-κύτταρα όσο και από B-κύτταρα. Η παρουσία κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων κοντά σε νευρώνες και η έκφραση μεμβρανολυτικών ενζύμων όπως η περφορίνη υποδηλώνουν έντονα μια T-λεμφοκυτταρική μεσοθαβούσα νευρωνική βλάβη. Σε ασθενείς με αντισώματα έναντι συναπτικών αντιγόνων, όπως αντισώματα NMDAR και τεράτωμα ωοθήκης, μελέτες αποκάλυψαν ήπιες φλεγμονώδεις διηθήσεις, περιορισμένη ή ανύπαρκτη νευρωνική απώλεια, συχνές διηθήσεις από B-κύτταρα ή πλάσματοκύτταρα και εναποθέσεις IgG χωρίς συμπλήρωμα [23].

Όταν ανιχνεύονται παρανεοπλασματικά αντισώματα στο πλαίσιο γενικού ελέγχου, είναι υψίστης σημασίας για τους ασθενείς να υποβάλλονται σε ενδελεχή έρευνα για την ανίχνευση του καρκίνου. Ακόμη και αν αυτό αποδειχθεί αρνητικό, απαιτείται αυξημένη ευαισθητοποίηση και έλεγχος για τον καρκίνο μπορεί να επαναληφθεί μετά από 3 χρόνια. Το κατά πόσον σε καρκινοπαθείς η παρουσία ογκογονικών αντισωμάτων αποτελεί δείκτη επιβίωσης είναι ένα αδιευκρίνιστο ζήτημα. Σε δύο προοδευτικές κλινικές μελέτες η παρουσία αντί-Hu αντισωμάτων, συσχετίστηκε με αυξημένη επιβίωση, αλλά σε δύο άλλες μελέτες, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ οροθετικών και οροαρνητικών ασθενών, υποστηρίζοντας την άποψη ότι τα ογκονευρωνικά αντισώματα είναι απλώς βιοδείκτες μιας CTL διαμεσοπλαβούμενης αντικαρκινικής ανοσοολογικής απάντησης [24].

Βιβλιογραφία

- [1] H.Koch, C.E.Niturad,S.Theiss,C.G.Bien,C.Elger,K.P.Wandinger,et al.,In vitro neuronal network activity as a new functional diagnostic system to detect effects of cerebrospinal fluid from autoimmune encephalitis patients, *Sci. Rep.* 9 (1) (2019) 5591.
- [2] F. Leypoldt, T. Armangue, J. Dalmau, Autoimmune encephalopathies, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1338 (2015) 94–114.
- [3] J. Bauer, C.G. Bien, Neuropathology of autoimmune encephalitides, *Handb. Clin. Neurol.* 133 (2016) 107–120.
- [4] L. Brimberg, S. Mader, Y. Fujieda, Y. Arinuma, C. Kowal, B.T. Volpe, et al., Antibodies as mediators of brain pathology, *Trends Immunol.* 36 (11) (2015) 709–724.
- [5] J. Dalmau, A.J. Gleichman, E.G. Hughes, J.E. Rossi, X. Peng, M. Lai, et al., Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol.* 7 (12) (2008) 1091–1098.
- [6] R. Hoftberger, M.J. Titulaer, L. Sabater, B. Dome, A. Rozsas, B. Hegedus, et al., Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients, *Neurology* 81 (17) (2013) 1500–1506.
- [7] M. Lai, E.G. Hughes, X. Peng, L. Zhou, A.J. Gleichman, H. Shu, et al., AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location, *Ann. Neurol.* 65 (4) (2009) 424–434.
- [8] P. Waters, S. Jarius, E. Littleton, M.I. Leite, S. Jacob, B. Gray, et al., Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis, *Arch. Neurol.* 65 (7) (2008) 913–919.
- [9] C.J. Klein, V.A. Lennon, P.A. Aston, A. McKeon, O. O’Toole, A. Quek, et al., Insights from LGI1 and CASPR2 potassium channel complex autoantibody sub-typing, *JAMA neurology* 70 (2) (2013) 229–234.
- [10] H. Alexopoulos, M.C. Dalakas, Immunology of stiff person syndrome and other GAD-associated neurological disorders, *Expert Rev. Clin. Immunol.* 9 (11) (2013) 1043–1053.
- [11] L. Ladepeche, J. Planaguma, S. Thakur, I. Suarez, M. Hara, J.S. Borbely, et al., NMDA receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis cause a subunit-specific nanoscale redistribution of NMDA receptors, *Cell Rep.* 23 (13) (2018) 3759–3768.
- [12] T. Armangue, F. Leypoldt, I. Malaga, M. Raspall-Chaure, I. Marti, C. Nichter, et al., Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity, *Ann. Neurol.* 75 (2) (2014) 317–323.
- [13] H.J. Willison, B.C. Jacobs, P.A. van Doorn, Guillian-Barre syndrome, *Lancet (Lon., Engl.)* 388 (10045) (2016) 717–727.
- [14] D. Dubey, S.J. Pittock, C.R. Kelly, A. McKeon, A.S. Lopez-Chiriboga, V.A. Lennon, et al., Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis, *Ann. Neurol.* 83 (1) (2018) 166–177.
- [15] H. Alexopoulos, M.L. Kosmidis, J. Dalmau, M.C. Dalakas, Paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis: long term follow-up reveals persistent serum antibodies, *J. Neurol.* 258 (8) (2011) 1568–1570.
- [16] N. Gresa-Arribas, M.J. Titulaer, A. Torrents, E. Aguilar, L. McCracken, F. Leypoldt, et al., Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study, *Lancet Neurol.* 13 (2) (2014) 167–177.
- [17] M.J. Bradshaw, S. Pawate, V.A. Lennon, K.C. Bloch, K.M. Brown, Herpes simplex virus 1 encephalitis associated with voltage-gated calcium channel autoimmunity, *Neurology* 85 (24) (2015) 2176–2177.
- [18] J.P. Williams, N.G. Carlson, J.E. Greenlee, Antibodies in autoimmune human neurological disease: pathogenesis and immunopathology, *Semin. Neurol.* 38 (3) (2018) 267–277.
- [19] A. Zekeridou, M. Majed, I. Heliopoulos, V.A. Lennon, Paraneoplastic autoimmunity and small-cell lung cancer: neurological and serological accompaniments, *Thorac. Can.* 10 (4) (2019) 1001–1004.
- [20] C. Gonzalez-Billault, Identity of the Purkinje cell cytoplasmic antibody type 2 autoantibody antigen is finally revealed, *Ann. Neurol.* 81 (5) (2017) 618–619.
- [21] C. Probst, L. Komorowski, E. de Graaff, M. van Coevorden-Hameete, V. Rogemond, J. Hon-



- norat, et al., Standardized test for anti-Tr/DNER in patients with para- neoplastic cerebellar degeneration, *Neurol. (R) Neuroimmunol. Neuroinflammation* 2 (2) (2015) e68.
- [22] L. Sabater, J. Planaguma, J. Dalmau, F. Graus, Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome, *J. Neuroinflammation* 13 (1) (2016) 226.
- [23] J. Dalmau, F. Graus, Antibody-mediated encephalitis, *N. Engl. J. Med.* 378 (9) (2018) 840–851.
- [24] F. Graus, J. Dalmau, Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune- checkpoint inhibitors, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 16 (9) (2019) 535–548.

ΟΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ, ΤΙΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥΣ

Αγγελιδάκης Παναγιώτης

Υπεύθυνος Ιατρείου Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός- Πολυκλινική»

Περίληψη

Οι συννοσηρότητες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση αποτελούν μία πρόκληση στη διαχείριση των ασθενών καθώς έχουν πολλαπλές συνέπειες, που αφορούν από την επιλογή θεραπείας μέχρι την πορεία της νόσου και τελικά την επιβίωση. Στο κείμενο αυτό παρουσιάζονται δεδομένα από τη βιβλιογραφία σχετικά με τις συννοσηρότητες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση, με έμφαση στις αυτοάνοσες συνυπάρχουσες παθήσεις, όπως είναι η αυτοάνοση διαταραχή του θυρεοειδούς, ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η ψωρίαση και ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος. Αναφέρονται επίσης οι δυσκολίες και οι περιορισμοί στις θεραπευτικές επιλογές στους πάσχοντες από Πολλαπλή Σκλήρυνση σε συνδυασμό με άλλο αυτοάνοσο νόσημα.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλή Σκλήρυνση, συννοσηρότητες, αυτοάνοσες παθήσεις, θεραπεία Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

COMORBIDITIES IN MULTIPLE SCLEROSIS WITH AN EMPHASIS ON AUTOIMMUNE COMORBIDITIES AND RELEVANT TREATMENT OPTIONS AND LIMITATIONS

Aggelidakis Panayiotis

Head of Multiple Sclerosis Clinic, General Hospital of Athens 'Evangelismos-Polykliniki'

Abstract

Comorbidities in multiple sclerosis (MS) constitute a major challenge as they have multiple consequences, which extend from optimal choice of a therapeutic agent to disease course and ultimately prognosis and survival. In the present manuscript we present data from a review of the literature in relation to MS comorbidities, in particular those of autoimmune nature. We specifically focus on type 1 diabetes, inflammatory bowel disease, psoriasis, and systemic lupus erythematosus. We elaborate on difficulties clinicians face in the particular settings and restrictions that need to be taken into account in relation to therapeutic options.

Keywords: Multiple sclerosis, comorbidities, autoimmune disorders, MS treatment.

Το θέμα των συννοσηροτήτων στους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί ένα πεδίο μεγάλου ενδιαφέροντος για τους ερευνητές και ένα σημαντικό ζήτημα καθημερινής πρακτικής διαχείρισης για τους κλινικούς νευρολόγους.

Αρχικά, για την ανάπτυξη του συγκεκριμένου θέματος προκύπτει η αναγκαιότητα του ορισμού της συννοσηρότητας. Προφανώς, ως συννοσηρότητα ορίζεται κάθε άλλη παθολογία που συνυπάρχει με την ΠΣ,

όμως προκύπτει το ερώτημα εάν άλλες νευρολογικές παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η επιληψία, η ημικρανία, το σύνδρομο ανήσυχων άκρων και οι διαταραχές ύπνου, που συχνά αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΠΣ, θεωρούνται συννοσηρότητες ή ανήκουν στο φάσμα των εκδηλώσεων καθαυτής της νόσου.

Όσο προφανές είναι πλέον, ότι η πρώιμη έναρξη της θεραπείας είναι μια προτεραιότητα για την πρόγνωση της ΠΣ άλλο τόσο σημαντικός είναι ο προσ-



διορισμός παραγόντων, που μπορεί να καθυστερήσουν τη διάγνωση αλλά και η αναγνώριση άλλων παθολογιών, που παρουσιάζονται κατά την παρακολούθηση των ασθενών και τελικά επιβαρύνουν την ποιότητα της καθημερινότητας και το προσδόκιμο επιβίωσής τους.

Οι συννοσηρότητες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση αφορούν ένα μεγάλο εύρος παθήσεων, οι κυριότερες από τις οποίες είναι [1] :

- Ψυχιατρικές διαταραχές: αγχώδεις εκδηλώσεις-κατάθλιψη- διπολική διαταραχή
- Εγκεφαλο-αγγειακές και Καρδιο-αγγειακές διαταραχές
- Υπέρταση
- Δυσλιπιδαιμία
- Ημικρανία
- Επιληψία
- Διαταραχές ύπνου
- Σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων
- Άσθμα
- Άλλη αυτοάνοση πάθηση

Παρά την πληθώρα των μελετών που υπάρχουν για τις συννοσηρότητες, τα ευρήματα είναι ετερογενή, αφορούν κυρίως μικρούς πληθυσμούς και συχνά είναι μη συγκρίσιμα. Ωστόσο, φαίνεται πως οι διαταραχές της διάθεσης, οι αυτοάνοσες διαταραχές και οι καρδιαγγειακές παθήσεις εμφανίζονται συχνότερα στους ασθενείς με ΠΣ [2].

Οι συνέπειες από την συνύπαρξη ΠΣ και άλλων παθολογικών καταστάσεων είναι πολλαπλές. Οι κυριότερες είναι: η καθυστέρηση της διάγνωσης με επακόλουθο την καθυστέρηση της έναρξης της θεραπείας, η δυσκολία στη συμμόρφωση του ασθενούς, η αύξηση του κινδύνου των υποτροπών, η αύξηση του αριθμού των νοσηλείων, η επιβάρυνση στις παραμέτρους της ποιότητας ζωής, η μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης και φυσικά το πρόσθετο ιατρικό κόστος [1].

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΠΑΘΗΣΗΣ

Το ζήτημα της συνύπαρξης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης με άλλη αυτοάνοση πάθηση έχει απασχολήσει αρκετές φορές τους ερευνητές όμως τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι ανομοιογενή, περιορισμένα και συχνά αντικρουόμενα [3].

Μία συστηματική ανασκόπηση του 2014 αναφορικά με την εκτίμηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της συννοσηρότητας της ΠΣ με άλλο αυτοάνοσο νόσημα κατέγραψε την ψωρίαση και τη διαταραχή του θυρεοειδούς ως πιο συχνές, ενώ τα ευρήματα υποστήριζαν και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, χωρίς παρ' όλη αυτά να είναι εφικτή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, λόγω ανομοιογένειας στα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν [4].

Από την άλλη πλευρά, μελέτη του 2014 στην Αρ-

γεντινή, σε πληθυσμό 200 ασθενών και ισάριθμων μαρτύρων, κατέληξε ότι δεν υπάρχει ένδειξη αυξημένου επιπολασμού συνυπαρχουσών αυτοάνοσων διαταραχών σε ασθενείς με ΠΣ ούτε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΠΣ σε ασθενείς που πάσχουν από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, υποδηλώνοντας την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στις αυτοάνοσες παθήσεις [5].

Όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, προοπτική μελέτη ασθενών- μαρτύρων, που διεξήχθη στη Βόρεια Ελλάδα έδειξε αυξημένη συχνότητα επιπρόσθετων αυτοάνοσων διαταραχών (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto, νόσος Graves, Σακχαρώδης Διαβήτης ινσουλινο-θεραπευόμενος, ψωρίαση και λήυκη) μεταξύ μελών οικογενειών με Πολλαπλή Σκλήρυνση, που πιθανώς συσχετίζεται με ανοσοτροποποιητική θεραπεία [6].

Η συσχέτιση της ΠΣ με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές αντανάκλα μια πιθανή κοινή υποκείμενη παθολογία. Είναι βεβαίως γνωστό, ότι υπάρχουν κοινοί γενετικοί τόποι οι οποίοι εμπλέκονται σε ανοσολογικά μονοπάτια (την ενεργοποίηση των T-κυττάρων, τη δράση των B-κυττάρων, τη σηματοδότηση των κυττοκινών) που μοιράζεται η Πολλαπλή Σκλήρυνση με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις όπως οι αυτοάνοσες διαταραχές του θυρεοειδούς, ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και η νόσος Crohn [7].

Στη συνέχεια, παρατίθενται ορισμένα δεδομένα για κάποιες από αυτές τις συννοσηρότητες.

Παθήσεις του θυρεοειδούς

Οι ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση φαίνεται να εμφανίζουν συχνά αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς. Μία προοπτική μελέτη έδειξε ότι η θυρεοειδική διαταραχή ήταν 3 φορές πιο συχνή στις γυναίκες ασθενείς με ΠΣ από το γυναικείο πληθυσμό ελέγχου [8]. Άλλη μελέτη σε 353 ασθενείς, που δεν ήταν σε αγωγή με ιντερφερόνη-βήτα (IFN-β), έδειξε στατιστικά σημαντική επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό με ΠΣ σε σχέση με ανδρικό πληθυσμό ελέγχου [9]. Όσον αφορά την IFN-β, υπάρχουν ενδείξεις ότι η εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας είναι συχνότερη στους ασθενείς που βρίσκονται στο πρώτο έτος θεραπείας κι έτσι συστήνεται τακτικός έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη λήψη της αγωγής [10]. Τέλος, είναι γνωστή η επίδραση της αλεμτουζουμάμπης στην εμφάνιση αυτοάνοσης θυρεοειδικής διαταραχής και για το λόγο αυτό οι οδηγίες για έλεγχο και παρακολούθηση ξεκινούν πριν την έναρξη της θεραπείας και διαρκούν μέχρι τέσσερα έτη μετά τη λήξη της [11].

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Η συνύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1

(ΣΔΤ1) και ΠΣ υποστηρίζεται από τα δεδομένα αρκετών μελετών. Μια μελέτη πληθυσμού από τη Δανία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΣΔΤ1 είχαν τριπλάσιο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΠΣ [12]. Ομοίως, μία μελέτη στη Σαρδηνία έδειξε πενταπλάσιο επιπολασμό ΣΔΤ1 στους ασθενείς με ΠΣ και τριπλάσιο στους πρώτου βαθμού συγγενείς τους, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Το προφανές συμπέρασμα είναι ότι κοινοί γονιδιακοί τύποι συνεισφέρουν και στις δύο παθολογίες [13].

Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου

Μία ελληνική συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, τόσο για την νόσο του Crohn όσο και για την Ελκώδη κολίτιδα, είναι 50% μεγαλύτερος, για τους ασθενείς με ΠΣ και το αντίθετο [14]. Επιπλέον, μελέτη με 66 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια και των δύο παθήσεων έδειξε ότι είχαν ηπιότερη πορεία, συγκριτικά με ασθενείς που είχαν μόνον ΠΣ κατά τη διάρκεια δωδεκαετούς παρακολούθησης [15].

Ψωρίαση

Παρά τις αρκετές μελέτες που έχουν προσπαθήσει να καταλήξουν σε σαφή συμπεράσματα, η συσχέτιση μεταξύ της ΠΣ και της ψωρίασης δεν έχει διευκρινιστεί [16]. Μελέτη που περιελάμβανε 4911 άτομα με ΠΣ και 23.274 πληθυσμό ελέγχου, σε βάθος δεκαετίας έδειξε ότι ο κίνδυνος της ψωρίασης ήταν 54% μεγαλύτερος για τον πληθυσμό με ΠΣ [17]. Άλλες μελέτες, βέβαια, δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη συσχέτιση ΠΣ και ψωρίασης [18]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αποτελεσματική αντιμετώπιση και των δυο παθήσεων με το φουμαρικό, γεγονός που αντανακλά κοινούς γενετικούς και ανοσοπαθολογικούς δρόμους [19, 20].

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Η συνύπαρξη Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και ΠΣ είναι σπάνια. Σε μία ελληνική μελέτη, από 728 ασθενείς με ΣΕΛ και 819 ασθενείς με ΠΣ, 9 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια και των δύο παθήσεων. Αξιοσημείωτο είναι ότι κανείς από τους ασθενείς δεν είχε χαρακτηριστικά επιβαρυμένου φαινοτύπου και για τις δύο παθήσεις. Η διαδρομή του ΣΕΛ ήταν υπό έλεγχο κατά την- πέραν της δεκαετίας- παρακολούθηση, ενώ οι ασθενείς βρισκόνταν σε αγωγή για την ΠΣ [21].

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΑΘΗΣΗ

Η θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με ΠΣ και συννοσηρότητα με άλλη αυτοάνοση πάθηση παραμένει μια πρόκληση. Το κύριο ερώτημα για τον κλινικό

νευρολόγο είναι εάν υπάρχει η δυνατότητα η θεραπεία που επιλέγεται να είναι αποτελεσματική και για τις δύο παθολογικές καταστάσεις, αφού φυσικά έχει εξεταστεί η πιθανότητα η ίδια η αγωγή να επιδεινώνει ή να προκαλεί ένα άλλο αυτοάνοσο νόσημα.

Ειδικότερα, σχετικά με την αγωγή της ΠΣ, αναφορικά με την ιντερφερόνη-β περιγράφονται περιστατικά που παρουσίασαν θυρεοειδίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση [22-25]. Παρόλο που δεν μπορεί να εξαχθεί απόλυτα το συμπέρασμα ότι οι νόσοι αυτές προκλήθηκαν ή αποκαλύφθηκαν από τη συγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή, το ασφαλές είναι να μη χορηγούνται επί συνύπαρξης.

Οι θεραπείες που τροποποιούν τη δράση του υποδοχέα του μορίου της 1-φωσφορικής σφινγγοσίνης (Sphingosine-1-phosphatereceptor, S1PR) φαίνεται ότι έχουν προτεραιότητα επιλογής στη συνύπαρξη ΠΣ και ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ψωρίασης και φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, όπως προκύπτει από μελέτες με πειραματικά μοντέλα και δημοσιευμένα περιστατικά [26-28]. Συγκεκριμένα η οζανιμόδη είναι ένα φάρμακο της ΠΣ που έχει ένδειξη και για την ελκώδη κολίτιδα [29] και μελετάται και για τη νόσο Crohn [30].

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας είναι θεραπεία επιλογής της συννοσηρότητας ΠΣ και ψωρίασης [19, 20].

Η ναταλιζουμάμπη έχει ενοχοποιηθεί ότι προκαλεί ή επιδεινώνει την ψωρίαση, ωστόσο τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα [31]. Από την άλλη, η ναταλιζουμάμπη ενδείκνυται στη συννοσηρότητα με νόσο Crohn με βάση τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη ENCORE [32].

Οι anti-CD20 θεραπείες ενώ είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα [33], φαίνεται να συνοδεύονται από έναν αυξημένο κίνδυνο ψωρίασης και φλεγμονωδών νόσων του εντέρου [34-36].

Τέλος, οι αναστολές του Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α): adalimumab, etanercept, infliximab, που αποτελούν θεραπευτικές επιλογές για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την ψωρίαση και τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν απομυελινωτικό νόσημα [37-39].

Οι πληροφορίες αυτές καταδεικνύουν τους περιορισμούς και τις δυσκολίες στην επιλογή θεραπείας στους ασθενείς με ΠΣ και συνυπάρχουσα αυτοάνοση πάθηση. Εκτός των άλλων, αξίζει να σημειωθεί ότι συνήθως οι ασθενείς με συννοσηρότητες αποκλείονται από τις εγκριτικές μελέτες των φαρμάκων [40].

Επομένως, για να ληφθεί η απόφαση χορήγησης θεραπείας θα πρέπει να εκτιμηθεί η βαρύτητα και των δύο συνυπαρχουσών παθολογικών καταστάσεων, να διερευνηθεί η παρουσία αντενδείξεων και αλληλεπιδράσεων σε περιπτώσεις φαρμακευτικής συγχρόνης και φυσικά να σχεδιαστεί μία εξατομικευμένη προσέγγιση για τον κάθε ασθενή.



Συμπέρασμα

Είναι σαφές ότι υπάρχει ανάγκη να αποσαφηνισθεί σε μεγαλύτερο βάθος τόσο το κοινό υπόβαθρο όσο και το αποτέλεσμα της συνύπαρξης της ΠΣ και άλλων αυτοανόσων νοσημάτων.

Πιθανά αυτή η συνύπαρξη να ελαττώνει τον ρυθμό της προοδευτικής επιβάρυνσης, της ΠΣ, μέσω ανοσολογικών μεταβολών που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη ανοχή σε αυτοαντισώματα.

Αναμφισβήτητα χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερες σε πληθυσμό μελέτες, οι οποίες θα προσφέρουν μια καλύτερη και πιο ασφαλή γνώση για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- [1] Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:851
- [2] Hauer L, Perneczky J, Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. *J Neurol.* 2021;268(11):4066-4077
- [3] Nociti V, Romozzi M. Multiple Sclerosis and Autoimmune Comorbidities. *J Pers Med.* 2022;12(11):1828
- [4] Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *MultScler.* 2015;21(3):282-293
- [5] Farez MF, Balbuena Aguirre ME, Varela F, Köhler AA, Correale J. Autoimmune disease prevalence in a multiple sclerosis cohort in Argentina. *MultScler Int.* 2014;2014:828162.
- [6] Deretzi G, Kountouras J, Koutlas E, et al. Familial prevalence of autoimmune disorders in multiple sclerosis in Northern Greece. *MultScler.* 2010;16(9):1091-1101.
- [7] Miner A, Eet al, MS Genetic Overlap with other autoimmune diseases, *Neuroimmunology: Multiple Sclerosis, Autoimmune Neurology and Related Diseases.* (2021). Germany: Springer International Publishing
- [8] Karni, A, and O Abramsky. "Association of MS with thyroid disorders." *Neurology* vol. 53,4 (1999): 883-5. doi:10.1212/wnl.53.4.883] Karni, A, and O Abramsky. "Association of MS with thyroid disorders." *Neurology* vol. 53,4 (1999): 883-5
- [9] Niederwieser, Gerald et al. "Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis." *Journal of neurology* vol. 250,6 (2003): 672-5
- [10] Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, et al. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4133-4137
- [11] Ragavan, Sharanniyam et al. "Alemtuzumab-Induced Autoimmune Thyroid Dysfunction." *Cureus* vol. 14,3 e22751. 1 Mar. 2022
- [12] Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol.* 2006;63(7):1001-1004
- [13] Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinicci G, Pischedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9316):1461-1465
- [14] Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(2):254-259
- [15] Zéphir H, Gower-Rousseau C, Salleron J, et al. Milder multiple sclerosis course in patients with concomitant inflammatory bowel disease. *MultScler.* 2014;20(8):1135-1139
- [16] Silfvast-Kaiser AS, Homan KB, Mansouri B. A narrative review of psoriasis and multiple sclerosis: links and risks. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:81-90.
- [17] Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Leung S, Fisk JD. Increased incidence and prevalence of psoriasis in multiple sclerosis. *MultSclerRelatDisord.* 2017;13:81-86
- [18] Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *MultScler.* 2004;10(5):575-581
- [19] Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):977-981
- [20] Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med.* 2011;208(11):2291-2303.
- [21] Fanouriakis A, Mastorodemos V, Pamfil C, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis: Prevalence, clinical characteristics, and natural history. *Semin Arthritis-Rheum* 2014; 43: 751-758
- [22] LaMantia, L., Capsoni, F. Psoriasis during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci* 31, 337-339 (2010)
- [23] Hojjati SM, Heidari B, Babaei M. Development of rheumatoid arthritis during treatment of multiple sclerosis with interferon beta 1-a. Coincidence of two conditions or a complication of treatment: A case report. *J Adv Res.* 2016;7(5):611-613



- [24] Schott E, Paul F, Wuerfel JT, et al. Development of ulcerative colitis in a patient with multiple sclerosis following treatment with interferon beta 1a. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3638-3640
- [25] Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-beta 1b treatment for MS. *Neurology.* 2001;57(8):1363-1370
- [26] Schaper K, Dickhaut J, Japtok L, et al. Sphingosine-1-phosphate exhibits anti-proliferative and anti-inflammatory effects in mouse models of psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2013;71(1):29-36
- [27] Deguchi Y, Andoh A, Yagi Y, et al. The S1P receptor modulator FTY720 prevents the development of experimental colitis in mice. *Oncol Rep.* 2006;16(4):699-703
- [28] LadrónAbiaP, Alcalá VicenteC, Martínez-DelgadoS, BastidaPazG. Fingolimod-induced remission in a patient with ulcerative colitis and multiple sclerosis. *Remisión inducida por fingolimod en un paciente con colitis ulcerosa y esclerosis múltiple.* *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(2):156-157
- [29] SandbornWJ, FeaganBG, D'HaensG, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *NEnglJMed.* 2021;385(14):1280-1291
- [30] Feagan BG, Schreiber S, Afzali A, et al. Ozanimod as a novel oral small molecule therapy for the treatment of Crohn's disease: The YELLOWSTONE clinical trial program. *ContempClinTrials.* 2022;122:106958
- [31] Lambrianides S, Kinnis E, Leonidou E, Pantzaris M. Does Natalizumab Induce or Aggravate Psoriasis? A Case Study and Review of the Literature. *Case Rep Neurol.* 2018;10(3):286-291
- [32] Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1672-1683
- [33] Abushouk AI, Ahmed H, Ismail A, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate or tumor necrosis factor inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;37(7):1053-1064
- [34] DarwinE, RomanelliP, Lev-TovH. Ocrelizumab-induced psoriasis for m dermatitis in a patient with multiple sclerosis. *Dermatol Online J.* 2018;24(7):13030/qt220859qb
- [35] Kristjánsson VB, Lund SH, Gröndal G, et al. Increased risk of inflammatory bowel disease among patients treated with rituximab in Iceland from 2001 to 2018. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(1):46-52
- [36] Sunjaya DB, Taborda C, Obeng R, Dhere T. First Case of Refractory Colitis Caused by Ocrelizumab. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):e49
- [37] Kunchok A, Aksamit AJ Jr, Davis JM 3rd, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):937-946
- [38] Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):36
- [39] Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015;302:2-22
- [40] Marrie RA, Miller A, Sormani MP, et al. The challenge of comorbidity in clinical trials for multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86(15):1437-1445

δραστηριότητες
συνεργασία
βιβλία

Αναφορές Περιστατικών ...

μερίδα
νευρολογικά
ενημέρωση

«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»

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-CD20 ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΠΟΙΚΙΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΚΝΣ

Μαρία-Ευγενία Μπρίνια¹, Κωνσταντίνος Κυλιντηρέας^{1,2}

¹ Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, Αθήνα, Ελλάδα

² Β' Νευρολογική Κλινική, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Τα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα εξαλείφουν εκλεκτικά τα Β κύτταρα που εκφράζουν CD20 και έχουν κεντρικό ρόλο στην θεραπευτική της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (MS). Το Rituximab, το Ocrelizumab και το Ofatumumab χρησιμοποιούνται προς το παρόν στην καθημερινή κλινική πράξη και φαίνεται ότι μειώνουν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα, περιορίζουν τις υποτροπές καθώς και τις εστίες στη μαγνητική τομογραφία (MRI) ενώ φαίνεται να επιβραδύνουν την εξέλιξη της αναπηρίας. Ο σκοπός αυτού του άρθρου είναι η παρουσίαση διαφόρων περιστατικών απομυελινωτικών νοσημάτων του ΚΝΣ που ανταποκρίθηκαν στην anti-CD20 θεραπεία. Πρόκειται για μια περίπτωση νόσου Balo, μιας ογκόμορφης MS, ογκόμορφων αλλοιώσεων μετά από διακοπή της φινγκολιμόδης (rebound) σε ασθενή με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή MS (RRMS), μιας IgG4-σχετιζόμενη νόσου με παρουσία απομυελινωτικών εστιών σε εγκέφαλο και αυχενικό μυελό, 2 τυπικών περιστατικών RRMS και μιας υποτροπιάζουσας μυελίτιδας. Οι ασθενείς έλαβαν anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα και επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση και σταθερότητα ενώ οι περισσότεροι είχαν και πλήρη ακτινολογική ανταπόκριση.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλή σκλήρυνση, anti-CD20 θεραπείες, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, Balo, ογκόμορφες αλλοιώσεις, IgG4-σχετιζόμενη νόσος, υποτροπιάζουσα μυελίτιδα.

THE EFFECT OF ANTI-CD20 THERAPY ON VARIOUS FORMS OF DEMYELINATING CNS DISEASES

Maria-Evgenia Brinia¹, Constantinos Kilidireas^{1,2}

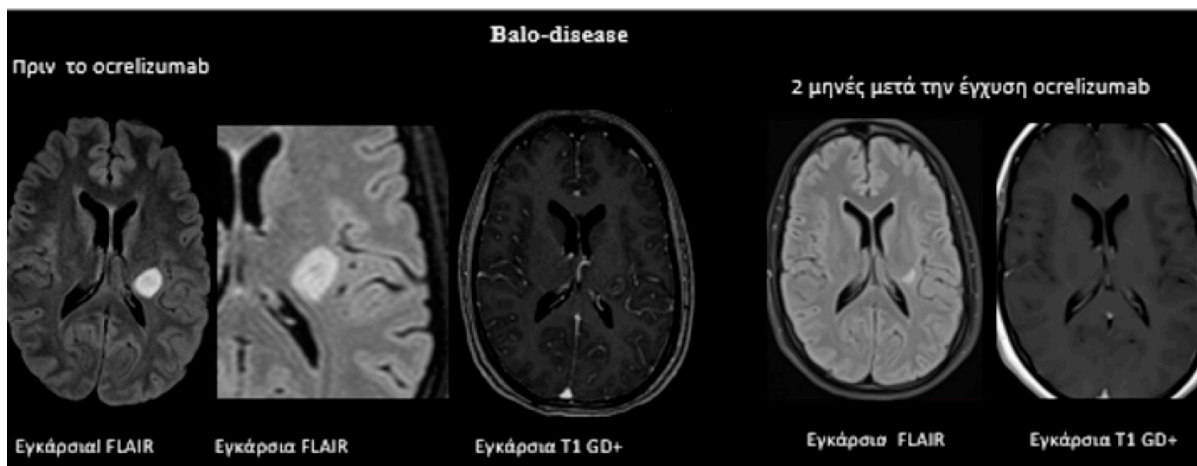
¹ First Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

² Second Department of Neurology, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece.

Abstract

Anti-CD20 monoclonal antibodies selectively deplete CD20+ B cells and have gained a central role in therapeutic in MS. Rituximab, ocrelizumab, and ofatumumab are currently used in clinical practice and suppress inflammatory activity, reduce relapses, and demyelinating lesions in the central nervous system (CNS) and also lessen disability progression. Here, we present several cases of demyelinating diseases of CNS. Firstly, It is about a case of Balo-disease, a tumefactive demyelinating disease, a rebound tumefactive demyelinating lesions after stopping fingolimod in an RRMS patient, an IgG4-related disease overlapping with MS-like lesions, 2 typical cases of RRMS and a case of relapsing myelitis. The patients received anti-CD20 monoclonal antibodies and achieved complete clinical response and the majority of patients remained radiologically stable.

Keywords: Multiple sclerosis, anti-CD20 therapies, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, Balo, tumefactive lesions, IgG4-related disease, relapsing myelitis.

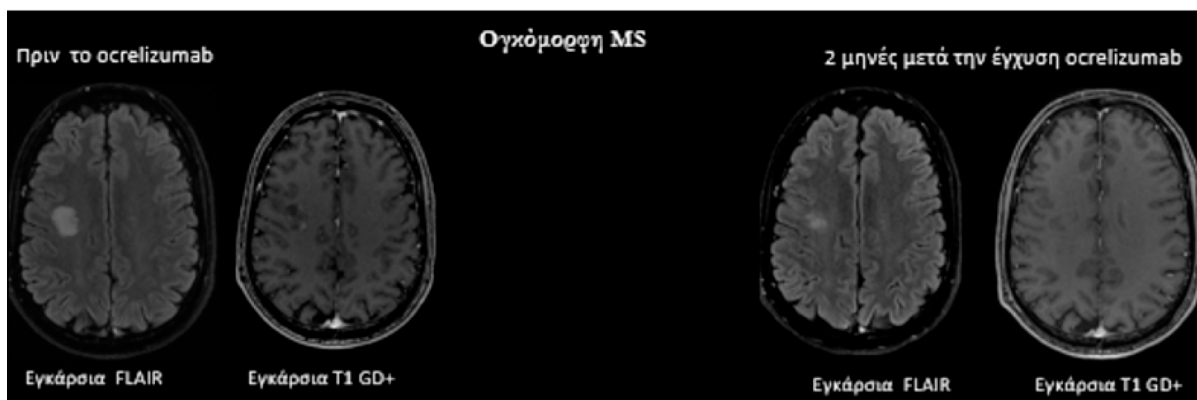


Εικ 1

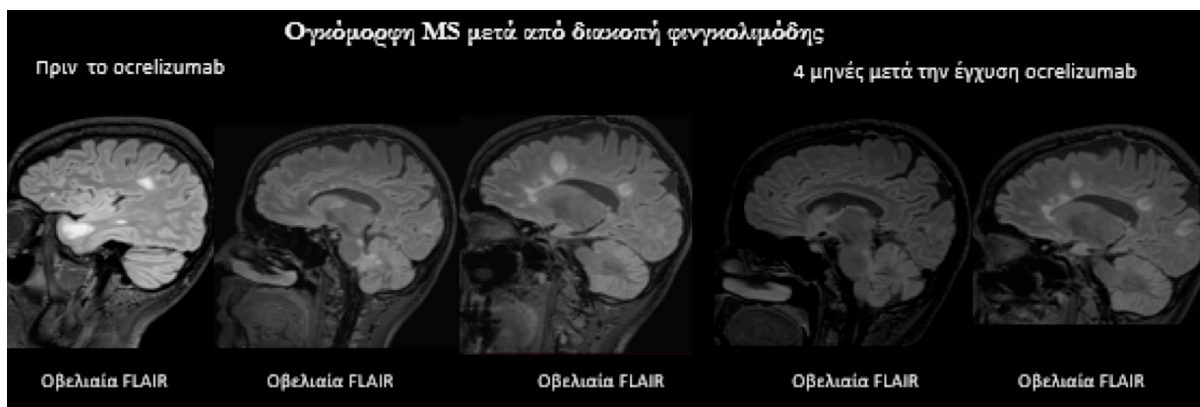
Περιστατικό 1: Γυναίκα, 31 ετών, με αστάθεια βάδισης και υπαισθησία δεξιού κάτω άκρου σε ηλικία 29 ετών, με θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες στην ΟΝΠ, παρουσίασε στη MRI εγκεφάλου ογκόμορφη βλάβη αριστερά περικοιλιακά με διαστάσεις 2 εκ x 1,56 εκ με ανομοιογενή σκιαγραφική ενίσχυση και χωρίς αληθή περιορισμό της διάχυσης. Στην FLAIR ακολούθια, διαφαίνονται επί της αλληλοίωσης εναλλασσόμενες περιοχές υψηλού και χαμηλού έντασης σήματος οι οποίες έγιναν πιο εμφανείς ύστερα από τη λήψη ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών (Εικ 1). Το ακτινολογικό αυτό εύρημα αντιστοιχεί στο βασικό παθολογοανατομικό εύρημα της νόσου Balo, την “κρομμυσειδή μορφολογία” με εναλλασσόμενα πετάλια μυελίνης - απομυελίνωσης. Η ασθενής έλαβε αγωγή με Rituximab και ήδη από την 3^η έγχυση του σχήματος έναρξης (4 εβδομαδιαίες εγχύσεις των 500mg) η βλάβη μειώθηκε κατά 50% ενώ στη συνέχεια έγινε αλλαγή σε αγωγή με Ocrelizumab με την αντικατάσταση αυτή να έχει το ίδιο ευνοϊκό αποτέλεσμα. Η ασθενής 17 μήνες μετά την anti-CD20 θεραπεία παρουσιάζει EDSS 1 (από 2.5) και η αλληλοίωση στην MRI εγκεφάλου περιορίστηκε στο 1/3 των αρχικών διαστάσεων (Εικ 1).

Περιστατικό 2: Άντρας, 29 ετών, με κεντρικού τύπου πάρεση προσωπικού, υπαισθησία αριστερού άνω άκρου και θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες, παρουσίασε στην MRI εγκεφάλου ογκόμορφη αλληλοίωση με διαστάσεις 2,1 εκ x 1,76 εκ δεξιά μετωπιαία με σκιαγραφική ενίσχυση ενώ αναδείχθηκαν και επιπλέον σπικτικές περικοιλιακές εστίες (Εικ 2). Ο ασθενής έλαβε ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και σε ένα μήνα τέθηκε σε αγωγή με Ocrelizumab. Έπειτα από 19 μήνες παρακολούθησης, ο ασθενής παρουσιάζει κλινική βελτίωση με EDSS 1.5 (από 3.5) και ακτινολογική ανταπόκριση με μείωση των διαστάσεων της αλληλοίωσης (Εικ 2).

Περιστατικό 3: Γυναίκα, με διάγνωση RRMS από ηλικία 20 ετών, με τυπικές απομυελινωτικές εστίες στην MRI εγκεφάλου και θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες, έχει λάβει θεραπεία με Glatiramer acetate, Natalizumab και Fingolimod. Υπό αγωγή με Fingolimod η ασθενής εμφάνισε υποτροπή με επιδείνωση της κλινικής εικόνας (EDSS 2.5) και ακτινολογική επιδείνωση με ευμεγέθεις εστίες και παρουσία νέων εστιών με σκιαγραφική ενίσχυση. Για το λόγο αυτό έγινε διακοπή της Fingolimod και χορηγήθηκαν ενδοφλέβια κορτικο-



Εικ 2

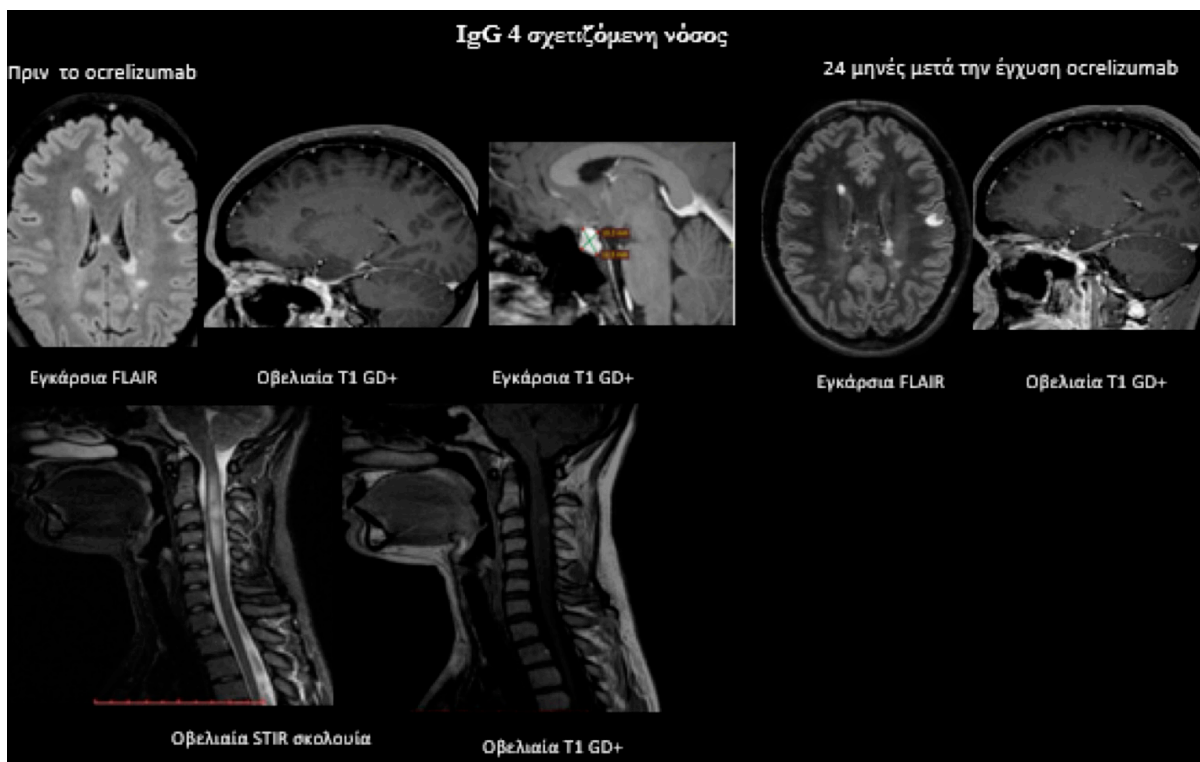


Εικ 3

στεροειδή. 4 μήνες μετά παρουσιάστηκε rebound της νόσου και η ασθενής επιδεινώθηκε τόσο κλινικά (EDSS 3.5) όσο και ακτινολογικά με ογκόμορφες βλάβες υπερ- και υποσκληνδιακά, κάποιες εκ των οποίων με σκιαγραφική ενίσχυση. Δόθηκε ενδοφλέβια αγωγή με κορτικοστεροειδή και εντός 30 ημερών έγινε έναρξη αγωγής με Ocrelizumab. 4 μήνες από την έναρξη της anti-CD20 θεραπείας, η ασθενής είναι κλινικά βελτιωμένη (EDSS 1), στην MRI εγκεφάλου μειώθηκαν σε μέγεθος και σε αριθμό οι απομυελινωτικές εστίες ενώ δεν παρουσιάζεται πλέον σκιαγραφική ενίσχυση (Εικ 3).

Περιστατικό 4: Γυναίκα, 17 ετών, εμφάνισε συμπτώματα μυελίτιδας, με κεντρομελική αδυναμία αριστερού άνω άκρου, ζωνιαία υπαισθησία στο επίπεδο

Θ1 και επιτακτικές ουρήσεις. Στην MRI ΑΜΣΣ, ΘΜΣΣ και εγκεφάλου αναδείχθηκε επιμήκης μυελίτιδα στα επίπεδα Α2-Α5, επιπλέον εστία στον θωρακικό μυελό στο επίπεδο Θ1, καθώς και περικοιλιακές εστίες στον εγκέφαλο. Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση των διαστάσεων της υπόφυσης με ομοιογενή σκιαγραφική ενίσχυση (Εικ 4). Τα επίπεδα IgG4 στον ορό βρέθηκαν αυξημένα. Πληρούνται τα κριτήρια για RRMS καθώς και για IgG4-σχετιζόμενη νόσο. Η ασθενής έλαβε ενδοφλέβια και από του στόματος κορτικοστεροειδή και έπειτα τέθηκε σε θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη. Πέντε χρόνια μετά και ενώ ήταν κλινικά σταθερή παρουσιάστηκαν ώσεις με κλινική επιδείνωση (EDSS 2.5). Η ασθενής τότε τέθηκε σε αγωγή με anti-CD20 θεραπεία που έχει θετικά αποτελέσματα τόσο στην Πολύηλη Σκλήρυνση όσο και στην IgG4-σχετιζόμενη



Εικ 4



Διάγνωση	Κλινικό follow-up από 1 ^η έγχυση anti-CD20 θεραπείας	Ακτινολογικό follow-up από 1 ^η έγχυση anti-CD20 θεραπείας	Κλινική ανταπόκριση	Ακτινολογική ανταπόκριση
Balo disease	22 μήνες	17 μήνες	πλήρης	πλήρης
Ογκόμορφη MS	24 μήνες	19 μήνες	πλήρης	πλήρης
Rebound MS μετά από διακοπή φινγκολιμόδης	17 μήνες	4 μήνες	πλήρης	μερική
IgG4-σχετιζόμενη νόσος overlapping MS	24 μήνες	24 μήνες	πλήρης	μερική
RRMS (2 ασθενείς)	24 μήνες	24 μήνες	πλήρης	πλήρης
Υποτροπιάζουσα μυελίτιδα	18 μήνες	9 μήνες	πλήρης	μερική

νόσο. 24 μήνες μετά την έναρξη αγωγής με Ocrelizumab η ασθενής παρουσιάζεται κλινικά βελτιωμένη με EDSS 1 και ακτινολογική σταθερότητα.

Περιστατικό 5: Γυναίκα, 64 ετών, με διάγνωση RRMS από ηλικία 44 ετών με εστίες στον εγκέφαλο και στο θωρακικό μυελό έχει λάβει αγωγή με διάφορους ανοσοκατασταλτικούς και νοσοτροποποιητικούς παράγοντες, ωστόσο παρουσίαζε ανεπιθύμητες ενέργειες. Πιο συγκεκριμένα, έλαβε αρχικά οξική γλιταριμέρη την οποία διέκοψε λόγω κνιδωτικής αγγειίτιδας, και στη συνέχεια IFN-β και έπειτα Cellcept τα οποία διέκοψε λόγω ουδετεροπενίας. Η ασθενής παρέμεινε για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς κάποια θεραπεία λόγω ουδετεροπενίας και ύστερα από 8 χρόνια παρουσίασε σοβαρή κλινική υποτροπή (EDSS 6) λόγω νέας εστίας στο θωρακικό μυελό. Είχε άριστη ανταπόκριση στα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και έπειτα τέθηκε σε αγωγή με anti-CD20 θεραπεία με Ocrelizumab. 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας έχει EDSS 2 ενώ στο θωρακικό μυελό διαφαίνεται πλέον ανομοιογένεια και όχι ευδιάκριτη εστία.

Περιστατικό 6: Γυναίκα, 49 ετών, με διάγνωση RRMS από ηλικία 20ετών. Στην έναρξη της νόσου η ασθενής παρουσίασε βαριά κλινική εικόνα με πάρεση δεξιού κάτω άκρου, αταξία και EDSS 6. Δεν υπήρξε ικανοποιητική ανταπόκριση από την ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών και πραγματοποιήθηκαν συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης με βελτίωση της κλινικής εικόνας, EDSS 3. Λόγω της ανταπόκρισης στις πλάσμαφαίρεσεις, επιλέχθηκε ως θεραπεία συντήρησης η anti-CD20 θεραπεία. Έλαβε μετά από 2 μήνες Rituximab και στη συνέχεια έγινε αλλαγή σε Ocrelizumab. Η ασθενής είναι κλινικά και ακτινολογικά σταθερή με EDSS 2.

Περιστατικό 7: Άντρας, σε ηλικία 15 ετών παρουσίασε κλινική εικόνα μυελίτιδας και στην MRI εγκεφάλου και ΑΜΣΣ αναδείχθηκαν 2 στικτές περικοιλιακές εστίες και εστίες στον αυχενικό μυελό σε 4 μυελιότομια με σκιαγραφική ενίσχυση. Ο έλεγχος για αντισώματα MOG και AQP-4 ήταν αρνητικός. Τέθηκε σε αγωγή με οξική γλιταριμέρη σαν 1^η γραμμής θεραπεία για RRMS. Ωστόσο σύντομα παρουσίασε νέες εστίες στον αυχενικό και θωρακικό μυελό καθώς και κλινική επιδείνωση. Έπειτα δοκιμάστηκε η αζαθειοπρίνη με την οποία όμως ο ασθενής εμφάνισε νέες κλινικές υποτροπές και επιδεινώθηκε σημαντικά, EDSS 3. Ο ασθενής τέθηκε σε anti-CD20 θεραπεία με Ocrelizumab και 9 μήνες μετά παρουσιάζει κλινική βελτίωση και σταθεροποίηση με EDSS 1.5.

Σχόλια-Συζήτηση

Τα τελευταία χρόνια, τα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα έχουν καθιερωθεί ως μια περαιτέρω θεραπευτική επιλογή για την Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Το Ocrelizumab όπως φάνηκε στις μελέτες OPERA I και OPERA II μείωσε το ποσοστό υποτροπών και το σχηματισμό νέων εστιών σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση [1].

Στο άρθρο αυτό παρουσιάσαμε μεταξύ άλλων περιστατικά RRMS που ανταποκρίθηκαν επιτυχώς στο Ocrelizumab.

Επιπλέον, η anti-CD20 θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην θεραπεία ογκόμορφων απομυελινωτικών αλλοιώσεων όπως έχει περιγραφεί και σε σχετικό αλγόριθμο [2].

Αποτελούν επίσης θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην πλάσμαφαίρεση καθ' όσον τα Β κύτταρα, που στοχεύουν τα μονοκλωνικά anti-CD20 αντισώματα, εμπλέκονται στην παραγωγή αντισωμάτων [6].

Στις περιπτώσεις νόσου τύπου Balo , καθότι συμβαίνουν αποπτωτικές διαδικασίες μέσω έκφρασης iNOS από μακροφάγα [4], κεντρικό ρόλο στη θεραπευτική έχει η ανοσοκαταστολή με κυκλοφωσφamide [3]. Βέβαια υπάρχουν δημοσιευμένα περιστατικά με ανταπόκριση σε anti - CD20 θεραπεία [3]. Άλλωστε έχει δειχθεί ότι τα B κύτταρα δεν έχουν μόνο ρόλο στην παραγωγή αντισωμάτων αλλά λειτουργούν και ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα καθώς και στην παραγωγή χυμοκινών, όπως του παράγοντα GM-CSF, που κινητοποιούν μακροφάγα [5], γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει την ανταπόκριση στην anti-CD20 θεραπεία αλλά και την μη απάντηση στην πλάσμαφαίρεση όπως έχει περιγραφεί σε άλλο περιστατικό νόσου Balo [3].

Συμπερασματικά, τα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία στον τομέα της νευροανοσολογίας με όλο και επεκτεινόμενο φάσμα κλινικής εφαρμογής ενώ η χρήση τους συνεισφέρει και στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των απομυελινωτικών νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., ... & Kappos, L. (2017). Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 221-234.
- [2] Vakrakou, A. G., Tzanetakos, D., Evangelopoulos, M. E., Argyrakos, T., Tzartos, J. S., Anagnostouli, M., ... & Kilidireas, C. (2021). Clinico-radiologic features and therapeutic strategies in tumefactive demyelination: a retrospective analysis of 50 consecutive cases. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14, 17562864211006503
- [3] Tzanetakos, D., Vakrakou, A. G., Tzartos, J. S., Velonakis, G., Evangelopoulos, M. E., Anagnostouli, M., ... & Kilidireas, C. (2020). Heterogeneity of Baló's concentric sclerosis: a study of eight cases with different therapeutic concepts. *BMC neurology*, 20(1), 1-10.
- [4] Stadelmann, C., Ludwin, S., Tabira, T., Guseo, A., Lucchinetti, C. F., Leel-Össy, L., ... & Lassmann, H. (2005). Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain*, 128(5), 979-987.
- [5] Gharibi, T., Babaloo, Z., Hosseini, A., Marofi, F., Ebrahimi-kalan, A., Jahandideh, S., & Baradaran, B. (2020). The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology*, 160(4), 325-335.
- [6] Li, R., Patterson, K. R., & Bar-Or, A. (2018). Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nature immunology*, 19(7), 696-707.



ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Σκαρλάτου Βασιλική, Κιούρκου Άννα, Κιννής Ευγένιος, Γκουρμπαλή Βασιλική, Αγγελιδάκης Παναγιώτης

Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός – Πολυκλινική»

Περίληψη

Το θέμα των συννοσηροτήτων παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον για τους κλινικούς ιατρούς. Το περιστατικό που παρουσιάζεται αφορά μία ασθενή, η οποία εντός δύο δεκαετιών εκδήλωσε πολλαπλές παθήσεις στο φάσμα των αυτοάνοσων νοσημάτων. Κατά χρονική σειρά, διαγνώστηκε με αυτοάνοση κυτταροπενία (σύνδρομο Evans), πιθανό δερματικό Ερυθρηματώδη Λύκο, Μυασθένεια Gravis, Οπτική Νευρομυελίτιδα και Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο. Στις παθήσεις της επιπλέον έχουν προστεθεί η Στεφανιαία Νόσος και η Υπερλιπιδαιμία. Η ασθενής είχε αρκετές νοσηλείες και επιπλοκές και έλαβε διάφορες θεραπείες. Η Οπτική Νευρομυελίτιδα επηρέασε πολύ την όραση και την κινητικότητα της, όμως κατά τα τελευταία έτη λαμβάνει ριτουξιμάμπη και είναι πλέον σταθεροποιημένη και λειτουργική. Συμπερασματικά, οι ασθενείς με Οπτική Νευρομυελίτιδα συχνά εμφανίζουν και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, γεγονός που δυσχεραίνει τη διαχείρισή τους.

Λέξεις κλειδιά: Οπτική νευρομυελίτιδα, μυασθένεια Gravis, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, αυτοάνοσες παθήσεις, συννοσηρότητες

A PATIENT WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND COMORBIDITIES

Skarlatou Vasiliki, Kiourkou Anna, Kinnis Evgenios, Gourbali Vasiliki, Aggelidakis Panayiotis

Neurology Department, General Hospital of Athens 'Evangelismos-Polykliniki'

Abstract

Comorbidities in autoimmune neurology present interesting challenges for clinicians. Here, we present the case of a patient that developed, within two decades, multiple autoimmune diseases. In chronological order, these were autoimmune cytopenia (Evans syndrome), possible systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis, neuromyelitis optica (NMO), and antiphospholipid syndrome. The personal history of this female patient was further remarkable for coronary heart disease and hyperlipidemia. The patient was hospitalized many times, suffered multiple complications, and received many different treatments. NMO attacks had an impact on vision and mobility, however the patient was stabilized during the last years with the CD20 depleting agent rituximab and is able to perform daily functions. As a conclusion, NMO can be complicated by comorbid autoimmune diseases, a fact that poses significant therapeutic challenges.

Keywords: Neuromyelitis optica, myasthenia gravis, antiphospholipid syndrome, autoimmune diseases, comorbidities.

Παρουσίαση περιστατικού

Το περιστατικό που παρουσιάζεται αφορά μία γυναίκα ασθενή με μακροχρόνιο και πλούσιο ιστορικό νοσηλείων και διερευνήσεων που παρατίθενται σε χρονολογική σειρά.

Το ιστορικό άρχεται από το 2003, όταν σε ηλικία 35 ετών, η ασθενής μας εμφάνισε ένα πετεχειώδες εξάνθημα στον κορμό και τα άκρα. Το ατομικό ανα-

μνηστικό ήταν ελεύθερο και δεν ελάμβανε καμία φαρμακευτική αγωγή. Από τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε βαριά θρομβοπενία και αναιμία κι έτσι εισήχθη σε αιματολογική κλινική για περαιτέρω διερεύνηση. Στη νοσηλεία τέθηκε η διάγνωση του αυτοάνοσου συνδρόμου Evans, αντιμετωπίστηκε με υψηλές δόσεις κορτιζόνης και γ-σφαιρίνη και η ασθενής βελτιώθηκε. Στην πορεία, αναγκάστηκε να

διακόψει την κορτιζόνη λόγω μυοπάθειας αλλά εξήλθε σε άριστη κατάσταση.

Λίγα χρόνια αργότερα, το 2009, σε ηλικία 41 ετών, εμφάνισε αρθραλγίες και δερματικές βλάβες στις παλάμες, έντονα κνησμώδεις οι οποίες περιγράφονταν ως υπερκερατωσικές. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός με μόνο παθολογικό εύρημα τα αντιπυρηνικά αντισώματα ANA θετικά (1:640), ενώ ο υπόλοιπος ανοσολογικός έλεγχος απέβη αρνητικός. Από τη λήψη του ιστορικού προέκυψε η πληροφορία της πρόσφατης διάγνωσης του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) στον αδελφό της ασθενούς. Σύμφωνα με την εκτίμηση των ρευματολόγων, η ασθενής δεν πληρούσε τα κριτήρια για ΣΕΛ, ωστόσο δόθηκε από του στόματος χαμηλή δόση κορτιζόνης, με σταδιακή βελτίωση των συμπτωμάτων και τελικά διακοπή της αγωγής.

Η επόμενη νοσηλεία έγινε το 2013, όταν σε ηλικία 45 ετών διερευνήθηκε λόγω διπλωπίας σε όλες τις βλεμματικές θέσεις και βλεφαρόπτωσης του δεξιού οφθαλμού. Κατά τον έλεγχο ανιχνεύθηκαν θετικά αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) και στην αξονική τομογραφία θώρακος ανευρέθη υπολειμματικός θύμος αδένας 3 X 1,5 εκ. Ως εκ τούτου, τέθηκε η διάγνωση Μυασθένειας Gravis, έγινε έναρξη αγωγής με πυριδοστιγμίνη και πρεδνιζολόνη και διενεργήθηκε θυμεκτομή, με αποτέλεσμα την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Κατά τη διερεύνηση, ωστόσο, στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου διαπιστώθηκε η παρουσία παλαιάς ισχαιμικής αλλοίωσης δεξιά βρεγματοϊνιακά, ως τυχαίο εύρημα, που επιβεβαιώθηκε και με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Στην αγωγή προστέθηκε ασπιρίνη και συγχρόνως η ασθενής υπεβλήθη σε πλήρη καρδιολογικό έλεγχο και τη λοιπή αιτιολογική διερεύνηση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, χωρίς να προκύψουν σαφή παθολογικά ευρήματα. Από τον εκτεταμένο εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν θετικά ANA (+) 1:640 και ήπια θρομβοπενία (120.000/μL).

Το 2015, σε ηλικία 47 ετών, παρουσίασε μείωση οπτικής οξύτητας αριστερού οφθαλμού, που βελτιώθηκε με πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιας κορτιζόνης. Δεν έγινε περαιτέρω διερεύνηση τότε, όμως έξι μήνες αργότερα εμφάνισε νέο επεισόδιο έκπτωσης οπτικής οξύτητας, ξανά στον αριστερό οφθαλμό (αντίληψη κινούμενης χειρός ρινικά και διαταραχή στην αντίληψη των χρωμάτων), χωρίς επαρκή βελτίωση μετά από πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιας κορτιζόνης. Ακολούθως, η ασθενής νοσηλεύτηκε για περαιτέρω διερεύνηση, από την οποία προέκυψαν τα εξής ευρήματα:

- Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου: χρόνια ισχαιμική βλάβη δεξιά βρεγματοϊνιακά και σε κατανομή κλάδων της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με έλξη επί του κοιλιακού συστήματος σύστοιχα. Μικροισχαιμικές αλλοιώσεις δεξιού ημισφαιρίου κέντρου και περικολιακά βρεγματικά.

- Οσφουονωτιαία παρακέντηση με γενική και βιοχημικό ENY κατά φύσιν και IgGindex: 0.8
 - αντισώματα έναντι ακουαπορίνης-4: θετικά
- Επομένως, τέθηκε η διάγνωση της Οπτικής Νευρομυελίτιδας (NeuromyelitisOptica, NMO) και έγινε έναρξη αζαθειοπρίνης ενώ η ασθενής συνέχισε τη λήψη πρεδνιζολόνης.

Επιπλέον, ο ανοσολογικός έλεγχος ανέδειξε δύο φορές θετικά αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης και β2GPI καθώς και θετικό αντιπηκτικό λύκου, που σε συνδυασμό με την παρουσία ισχαιμικών βλαβών στη μαγνητική εγκεφάλου έθεσαν τη διάγνωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και η ασθενής ξεκίνησε να λαμβάνει ασενοκουμαρόλη.

Μετά από επτά μήνες, η ασθενής, ενώ είχε βελτιωμένη οπτική οξύτητα αριστερού οφθαλμού, εκδήλωσε νέα οπτική νευρίτιδα, του δεξιού οφθαλμού αυτή τη φορά που βελτιώθηκε μετά από πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης.

Στη συνέχεια, σε ηλικία 50 ετών, η ασθενής λόγω ενοχλημάτων διερευνήθηκε εκ νέου με διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς με τα κάτωθι ευρήματα: αριστερή κοιλία αυξημένων διαστάσεων, υποκινησία βασικού, μέσου και κατώτερου οπισθίου τοιχώματος, ήπια διαταραχή διαστολικής λειτουργίας, αριστερός κόλπος διατεταμένος, ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Διαγνώστηκε με Στεφανιαία Νόσο και υποβλήθηκε σε διαδερμική αγγειοπλαστική δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίου stent. Διαπιστώθηκε επίσης υπερλιπιδαιμία και έλαβε αρχικά στατίνη, την οποία διέκοψε λόγω έντονων μυαλγιών και αντικατέστησε με αναστολέα PCSK9.

Το 2020, σε ηλικία 52 ετών, εισήχθη στην κλινική μας λόγω από 20ημερου σταδιακής εγκατάστασης αδυναμίας αριστερού κάτω άκρου και παραισθησιών δεξιού κάτω άκρου. Από την αντικειμενική νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκαν: πάρεση αριστερού κάτω άκρου, κεντρομελικά 2/5, περιφερικά 1/5, σημείο Babinski (+) αριστερά, επίπεδο αισθητικότητας Θ4 δεξιά, ορθοστάτηση και βάδιση μόνο με διπλή υποστήριξη. Διενεργήθηκαν οι εξής εξετάσεις:

- αντισώματα έναντι ακουαπορίνης-4 θετικά (με αύξηση του τίτλου)
- MRI εγκεφάλου χωρίς νέα ευρήματα
- MRI ΑΜΣΣ/ΘΜΣΣ: ενδομυελική αλλοίωση η οποία επεκτείνεται από το Α6 έως την κάτω επιφυσιακή πλάκα του Θ4. Παθολογικό σήμα σε T2 και STIR ακούλουθιες. Μετά το σκιαγραφικό, παθολογική πρόσληψη από το ύψος Α7-Θ1 έως Θ4. [εικόνα 1]

Έγιναν συνολικά 7 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης με προοδευτική βελτίωση της μυϊκής ισχύος και της αισθητικότητας. Η εμφάνιση επιπλοκών παρέτεινε τη νοσηλεία καθώς οι συνεδρίες διακόπηκαν προσωρινά λόγω σταφυλοκοκκικής λοίμωξης και δόθηκε ενδοφλέβια αντιβίωση για 14 ημέρες. Αρχικά δόθηκαν υψηλές δόσεις κορτιζόνης όμως στην οπτική τομο-



Εικόνα 1: MRI ΑΜΣΣ/ΘΜΣΣ: ενδομυελική αλλοίωση η οποία επεκτείνεται από το Α6 έως την κάτω επιφυσιακή πλάκα του Θ4. Παθολογικό σήμα σε T2 και STIR ακολουθείς. Μετά το Gd, παθολογική πρόσληψη από το ύψος Α7-Θ1 έως Θ4.

γραφία συνοχής βρέθηκε παρουσία υπαμφιβληστροειδικών υγρών στο δεξιό οφθαλμό, εικόνα συμβατή με κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (CSCR). Λόγω της πιθανής συσχέτισης με λήψη στεροειδών αποφασίστηκε σταδιακή μείωση κορτιζόνης και τελικά διακοπή.

Η ασθενής ξεκίνησε να λαμβάνει ριτουξιμάμπη και έλαβε εξιτήριο βελτιωμένη, για να παρακολουθήσει πρόγραμμα αποκατάστασης.

Επανάηθε σχεδόν 5 μήνες αργότερα αναφέροντας αιφνίδιο θάμβος όρασης δεξιού οφθαλμού και αιμωδία δεξιών άκρων από μνός. Έγινε διερεύνηση με MRI εγκεφάλου/ΑΜΣΣ χωρίς να προκύψουν νέα ευρήματα και χορηγήθηκε πενήνήμερο σχήμα ενδοφλέβιας χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης με άμεση υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Στον παρόντα χρόνο, η ασθενής σε ηλικία 55 ετών πλέον, είναι στο τρίτο έτος αγωγής με ριτουξιμάμπη, δεν έχει εμφανίσει υποτροπή από το 2020 και δεν έχει νέες βλάβες στις μαγνητικές τομογραφίες, που κάνει για την παρακολούθησή της. Δεν αναφέρει παρενέργειες και έχει σταθεροποιημένη κλινική και εργαστηριακή εικόνα. Βαδίζει αυτόνομα, χωρίς ανάγκη στήριξης, είναι λειτουργική, αυτοεξυπηρετούμενη και εργάζεται ως μερικώς απασχολούμενη.

Συζήτηση

Το περιστατικό που παρουσιάζεται αφορά μία ασθενή, η οποία εντός δύο δεκαετιών διαγνώστηκε με πολλαπλές παθήσεις στο φάσμα των αυτοάνοσων νοσημάτων, είχε αρκετές νοσηλείες και επιπλοκές και έλαβε διάφορες θεραπείες. Διαγνώστηκε κατά χρονική σειρά με αυτοάνοση κυτταροπενία (σύνδρομο Evans), πιθανό δερματικό Ερυθματώδη Λύκο, Μυασθένεια Gravis, Οπτική Νευρομυελίτιδα και Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο. Πάσχει επίσης από Στεφανιαία Νόσο και Υπερλιπιδαιμία και έχει εκδηλώσει κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ως επιπλοκή της κορτιζονοθεραπείας και μυοπάθεια επαγόμενη από λήψη στατίνς. Οι συννοσηρότητες σαφώς καθιστούν δυσχερή τη διαχείριση της ασθενούς όσον αφορά την επιλογή θεραπείας, τις πολλαπλές νοσηλείες, τις αυξημένες επιπλοκές και την πλημμελή συμμόρφωση. Η Οπτική Νευρομυελίτιδα- λόγω της προσβολής της όρασης και της κινητικότητας- ήταν η νόσος που επηρέασε περισσότερο την καθημερινότητα και την ποιότητα ζωής της ασθενούς, μοιταταύτα με τη χορήγηση ριτουξιμάμπης κατόρθωσε να είναι σταθερή και λειτουργική στις καθημερινές της δραστηριότητες.

Η συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων παθήσεων με τις διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας

(NMOSD) υπολογίζεται περίπου σε ποσοστό 25%, υποδηλώνοντας κοινούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι ωστόσο δεν έχουν οριστεί σαφώς.

Οι πιο συχνές που έχουν καταγραφεί είναι [1,2]:

- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- Μυασθένεια Gravis
- Αυτοάνοση θυροειδίτιδα
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Κοιλιοκάκη
- Ελκώδης κολίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Συστηματική Σκλήρυνση
- Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα
- Σκλήρυντική χολαγγειίτιδα
- Ναρκοληψία
- Παρανεοπλασματικές διαταραχές
- Χρόνια φλεγμονώδης πολυνευροπάθεια
- Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα
- Δερματικά νοσήματα (πέμφιγα, ψωρίαση κ.α.)

Είναι αναγκαία η αυξημένη επαγρύπνηση στη διερεύνηση των συμπτωμάτων των ασθενών που έχουν ήδη ιστορικό αυτοανοσίας, για το ενδεχόμενο συννοσηρότητας. Εν τούτοις απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση των ευρημάτων καθώς συχνά ανευρίσκονται αυτοαντισώματα χωρίς να πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια νόσου.

Αναμφισβήτη, η διαχείριση των ασθενών με NMO και συννοσηρότητες είναι δυσχερής. Τα κυριότερα ζητήματα που ανακύπτουν αφορούν την καθυστέρηση της διάγνωσης, την ανάγκη πολλαπλών νοσηλείων, τις αυξημένες επιπλοκές, τις αλληλεπιδράσεις και αντενδείξεις των χορηγούμενων φαρμάκων και φυσικά τη χειρότερη συμμόρφωση του ασθενή, με τελικό αποτέλεσμα την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

- [1] Iyer, Anand et al. "A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica." *Autoimmunity* vol. 47,3 (2014): 154-61.
- [2] Shahmohammadi, Sareh et al. "Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review." *Multiple sclerosis and related disorders* vol. 27 (2019): 350-363.





Σημειώσεις



A large rectangular area consisting of 19 horizontal lines, intended for taking notes.

Νευροανοσολογία

Γίνε συνδρομητής

Αν επιθυμείτε να λαμβάνετε το περιοδικό ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ στην έδρα σας ή σε ηλεκτρονική μορφή, συμπληρώστε τα στοιχεία σας στη φόρμα που ακολουθεί και αποστείλετέ τα στο e-mail: journal@helani.gr

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

.....
.....

ΤΟΠΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ:

Τ.Κ. ΠΕΡΙΟΧΗ

ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

.....



Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό *ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ* κυκλοφορεί κάθε τρεις μήνες και αποτελεί το επίσημο όργανο της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας.

Υψη του Περιοδικού

1. Ανασκοπικά Άρθρα: Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6.000 λέξεις.
2. Εργασίες: Κλινικές ή εργαστηριακές μελέτες. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις (συμπεριλαμβανομένων έως 6 πινάκων και εικόνων). Δεν πρέπει να έχει προηγηθεί δημοσίευσή τους σε άλλο έντυπο. Περιλαμβάνουν σελίδα τίτλου, δομημένη περίληψη, εισαγωγή, μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση και βιβλιογραφία.
3. Σύντομες ανακοινώσεις και Γράμματα προς τη σύνταξη: Σχόλια για εργασίες που έχουν δημοσιευθεί ή σύντομες αναφορές σε ένα θέμα. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.500 λέξεις και περιλαμβάνουν έως 2 πίνακες ή εικόνες.
4. Ενδιαφέροντα περιστατικά: Όριο λέξεων 1.500, με τη σελίδα τίτλου, περίληψη και τις βιβλιογραφικές αναφορές. Επιτρέπονται μέχρι 2 εικόνες ή πίνακες.
5. Εικόνες με εκπαιδευτικό ενδιαφέρον: Όριο 4 εικόνες για το ίδιο θέμα και 200 λέξεις.
6. 6. Επιλογές και σχολιασμός της βιβλιογραφίας.
7. Νέα - Ειδήσεις - Ενημερωτικές Σελίδες, όπως νέα της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας και συγγενών εταιρειών, ανακοινώσει συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων.

Δομή της ύλης

Γίνονται δεκτές εργασίες στα ελληνικά ή αγγλικά.

Υποβάλλεται πάντοτε ο τίτλος, τα ονόματα των συγγραφέων και η περίληψη και στα αγγλικά.

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

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

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

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

Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά.

Βιβλιογραφία: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο (Vancouver). Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές να αναφέρονται μέσα σε αγκύλες. Π.χ. Ο Smith [1] ανέφερε ότι ... και τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τον Adams και συν [2]. Αναγράφονται έως και οι 6 πρώτοι συγγραφείς. Στον πίνακα της βιβλιογραφίας περιλαμβάνονται μόνο εκείνες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο και ο πίνακας συντάσσεται με αύξοντα αριθμό που αντιστοιχεί στη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο π.χ.

Πίνακες: Γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα, μετά το τέλος των βιβλιογραφικών αναφορών. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο και συνοδεύονται από σύντομη επεξήγηση.

Εικόνες: Αποστέλλονται τα πρωτότυπα σχέδια ή φωτογραφίες καλής ποιότητας. Να υποβάλλονται σαν αρχεία εικόνas ξεχωριστά από το κείμενο του MS Word. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισης στο κείμενο. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα αναγράφονται οι τίτλοι των εικόνων και οι τυχόν επεξηγήσεις.

Ιατρική Δεοντολογία: Σε περιπτώσεις ερευνών που αφορούν ανθρώπους, η έρευνα πρέπει να έχει γίνει με βάση τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Σε περιπτώσεις φωτογραφιών ασθενών, θα πρέπει να υπάρχει έγγραφη συγκατάθεση.



Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

- Ερευνητική εργασία Βραχεία εργασία - ενδιαφέρον περιστατικό Ανασκόπηση
 Βραχεία ανασκόπηση Ειδικό άρθρο Γράμμα στη σύνταξη Νευρο-εικόνες

Τίτλος:

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

FAX:

e-mail:

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

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

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στο περιοδικό: *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*.
- Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.
- Δηλώνω υπεύθυνα ότι δεν υπάρχει θέμα υποκλοπής πνευματικής ιδιοκτησίας (σε περίπτωση εικόνων, πινάκων ή υλικού από άλλες δημοσιεύσει έχει ζητηθεί και ληφθεί η νόμιμη άδεια η οποία και συνοποβάλλεται).
- Δεν υπάρχουν θέματα σύγκρουσης συμφερόντων – σε περίπτωση εξωτερικής χρηματοδότησης αυτό θα πρέπει να αναφέρεται στο τέλος της εργασίας.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)