



National University
of Athens
Greece

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΚΝΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΛΑΣ

3ο Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Επιστημονικής Ένωσης για τη
Μυοσκελετική Υγεία, 15-18 Ιουνίου 2023, Ξενοδοχείο Valis, Αγριά Βόλου

Κουτσογιάννη Αλεξάνδρα: Ειδικευόμενη Ρευματολογίας
Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΓΝΑ «Λαϊκό»



Dept. of
Pathophysiology
School of Medicine

Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων

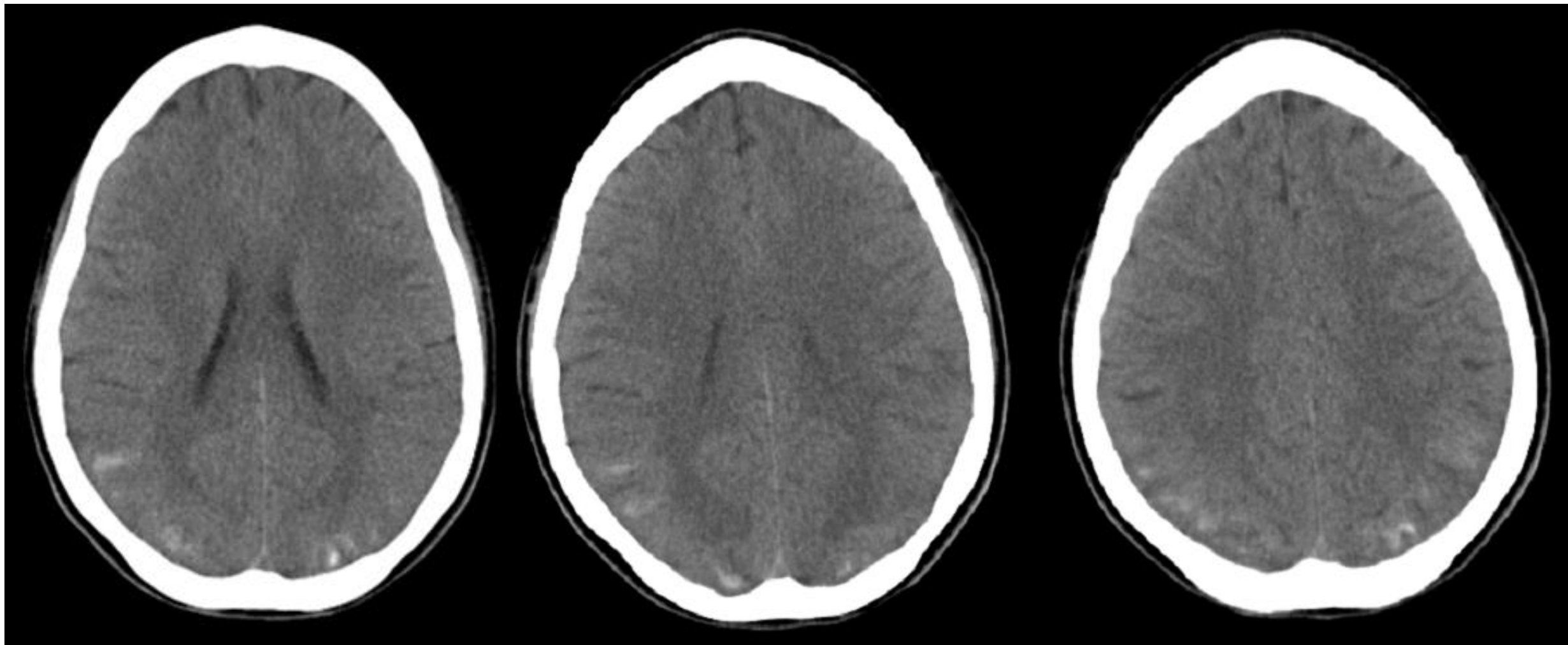
ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

- Θήλυ 22 ετών
- Ύψος: 150 cm, Βάρος: 54 kg
- Σπληνομεγαλία από τη βρεφική ηλικία με εκτεταμένη διερεύνηση
- Υψηλές τιμές δεικτών φλεγμονής
- Βαρεία δυσκοιλιότητα με συστηματική χρήση υπακτικών από ηλικίας 10 ετών
- Αμβλυωπία δεξιά
- Ελεύθερο νευρολογικό ιστορικό

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

- 7^{ος}/2015: αιφνίδια έκπτωση όρασης αριστερού οπτικού πεδίου, κεραυνοβόλος κεφαλαλγία και έμετοι. Ακολούθως απώλεια συνείδησης με προσήλωση βλέμματος, κλονικούς σπασμούς δεξιών άκρων

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ



ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

- Ψηφιακή αγγειογραφία: φυσιολογική
- Έναρξη λεβετιρασετάμης (500 mgx2)
- Εξιτήριο με οδηγίες για **MRI-MRA**

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

- 14 ημέρες μετά: Νέο πανομοιότυπο επεισόδιο
- Εισαγωγή στη Νευρολογική Κλινική ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων»

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Αντικειμενική νευρολογική εξέταση: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Οσφουοντιαία παρακέντηση: 5 κύτταρα κ.κ.χ (απουσία ερυθρών), λεύκωμα :112,1 mg/dl, σάκχαρο 41/68 mg/dl
- ΗΕΓ: σποραδικές θ-βραδυρρυθμίες στα 7 hz κροταφοϊνιακά αμφοτερόπλευρα, χωρίς παροξυσμικά στοιχεία
- Levetiracetam 2 gr/d
- ελεύθερη κρίσεων, ασυμπτωματική

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Γενική αίματος: φυσιολογική
- **TKE** : 82mm/1η ώρα, **CRP** : 53.4mg/l
- ολικά λευκώματα : 8,6g/dl, αλβουμίνη : 3,6g/dl
- γ-σφαιρίνες : 26,7% , **IgG** : 1800mg/dl , **IgM** : 234mg/dl , απουσία μονοκλωνικότητας, B2-μικροσφαιρίνη: 2.7 mg/L, **C₃** : 169mg/dl **C₄** : 12,8mg/dl
- Ανοσολογικός έλεγχος ορού: **ANA**: 1/160, στικτός.
- Αντιπηκτικό λύκου: αρνητικό
- Υπερηχογράφημα κοιλίας: Σπλην 17 cm
- Ανοσολογικός έλεγχος ENY: **IgG index**: 0.4, αρνητικές ολιγοκλωνικές ζώνες.
- Μοριακός έλεγχος ENY για **HSV1-2, HHV6, VZV, CMV, EBV, Toxoplasma, Borrelia, Mycoplasma, Rickettsiae**: αρνητικός. **VDRL, FTA-Abs**: αρνητικές

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Sturge-Weber-AVM
- Κοιλιοκάκη
- Συγγενής δυσασπορρόφηση φυλλικού οξέος
- Νευροκυστικέρκωση
- Συγγενή σύνδρομα (AGS, TS..)
- Διαταραχές μεταβολισμού ασβεστίου
- Συγγενείς λοιμώξεις ΚΝΣ
- Μυξοίδημα
- Ενδορραχιαία μεθοτρεξάτη
- Ακτινοθεραπεία
- Φαινυτοΐνη
- Μεταστατική νόσος

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Αντισώματα έναντι γλοιαδίνης, ιστικής τρανσγλουταμινάσης: αρνητικά
- HLA-DQ2 Θετικό-βιοψία δωδεκαδακτύλου
- Φυλλικό οξύ, PTH, έλεγχος θυρεοειδούς: φυσιολογικά
- Taenia Solium ABS: αρνητικά

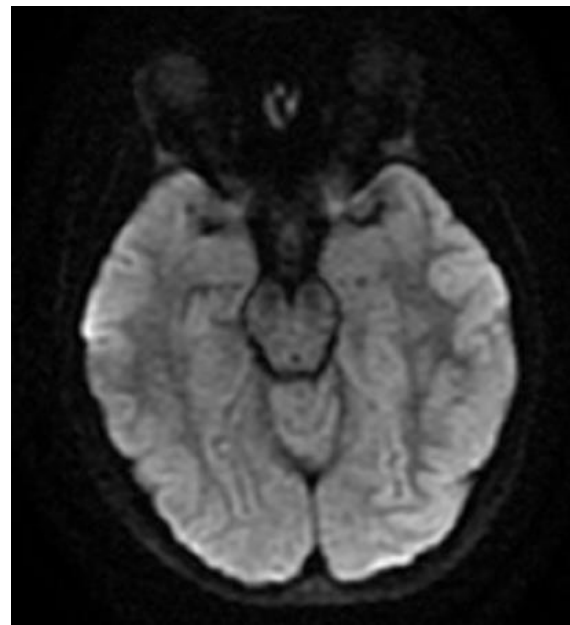
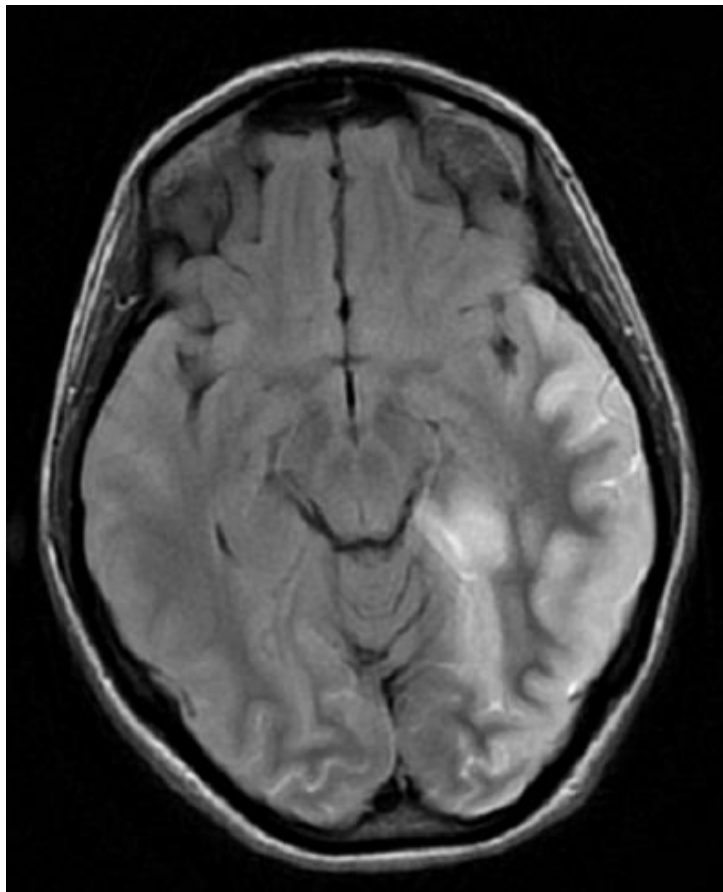
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Έλεγχος σφιγγολιπιδώσεων/γλυκολιπιδώσεων
- Ελεύθερα λιπαρά οξέα μακράς και βραχείας αλύσου
- Λιπαρά οξέα κύκλου Krebs και αναπνευστικής αλύσου
- Καρνιτίνη/ακυλκαρνιτίνη, γαλακτικό οξύ
- Αμινοξέα αίματος

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- **01/2016:** σύνθετες εστιακές κρίσεις εν σειρά: **levetiracetam 3 gr/d**
- **04/2016:** αριστερή κροταφική κεφαλαλγία, σκοτώματα δεξιού οπτικού πεδίου, σπασμοί δεξιών άκρων: **levetiracetam 3 gr/d+lacosamide 150 mgx2**
- **05/2016:** δεξιά ημιανοψία, δεξιά ημιπάρεση, παρατεταμένες κλονικές συσπάσεις δεξιού ημίσεως προσώπου

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ



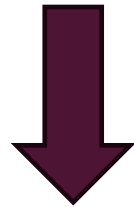
διάχυτο αγγειογενούς τύπου οίδημα της φλοιώδους κυρίως και σε μικρότερο βαθμό υποφλοιώδους λευκής ουσίας καθ'όλο το αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο εκτός του πρόσθιου μετωπιαίου λοβού



Απεικονιστικά εγείρει υπόνοια για νόσημα τύπου MELAS

ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

m3243A>G στο γονίδιο **MT-TL1** του **mtDNA**



Διάγνωση συνδρόμου **MELAS**

MELAS (MITOCHONDRIAL ENCEPHALOMYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS AND STROKE-LIKE EPISODES)

- Σπάνια μιτοχονδριακή μυοπάθεια με μητρική προέλευση μεταλλάξεων
- m. 3243A>G στο 80% των περιπτώσεων, m.3271T>C στο 10%
- Εμφάνιση **πριν την ηλικία των 40 ετών**:
 - ❖ επεισόδια που ομοιάζουν με εγκεφαλικά επεισόδια
 - ❖ άνοια
 - ❖ Επιληψία
 - ❖ Φλοιοκή τύφλωση ή ημιανοψία
 - ❖ γαλακτική οξέωση
 - ❖ ίνες τύπου «ragged-red» στη βιοψία μυός
- Θεραπεία: συμπτωματική κυρίως (αντιεπιληπτική αγωγή, κοχλιακά, εμφυτεύματα, L-αργινίνη, L-καρνιτίνη)
- Σε case reports επιτυχής η χορήγηση κορτικοστεροειδών και sirolimus

ΕΠΕΙΣΎΟΔΙΑ ΠΟΥ ΟΜΟΙΎΖΟΥΝ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΎ ΕΠΕΙΣΎΟΔΙΑ

- Οξείας έναρξης με αυξημένο σήμα στη μαγνητική με ακολουθία διάχυσης
- Δεν εμφανίζουν συγκεκριμένη αγγειακή κατανομή (όπως τα εμβολικά ή θρομβωτικά επεισόδια)
- Οι βλάβες στη μαγνητική μπορεί να παρουσιάσουν διακυμάνσεις, να μεταναστεύσουν και να λυθούν συχνότερα και πιο γρήγορα σε σχέση με τα εγκεφαλικά επεισόδια

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- Ubiquinone, riboflavin, folic acid, levetiracetam 3gr/d, lacosamide 400 mg/d
- 07/2016: σύνθετες εστιακές κρίσεις εν σειρά: levetiracetam 3 gr/d, lacosamide 400 mg/d, oxcarbazepine 900 mg/d
- 2017: 4 επεισόδια σύνθετων εστιακών κρίσεων εν σειρά: levetiracetam+lacosamide+lamotrigine 300 mg/d
- 2018: 2 παρατεταμένα επεισόδια σπασμών: levetiracetam+lacosamide+lamotrigine 400 mg/d

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- 03/2019: εστιακό status epilepticus: levetiracetam 3gr/d +topiramate 400 mg/d+lamotrigine 400 mg/d+clonazepam 1,5 mg/d
- 11/2019: εστιακό status epilepticus αριστερών άκρων: +prednisolone 30 mg/d, taper 4wk
- 02/2020: εστιακό status epilepticus: clonazepam 2,4 mg/d+prednisolone 30 mg/d, taper 4wk
- 05 και 08/2020: αριστερή ημιανοψία, αριστερή ημιπάρεση, σύνθετο εστιακό status: + Arginine, +perambanel 12 mg/d+clonazepam 3 mg/d + methylprednisolone 32 mg/d, taper 3wk
- 09/2020: εστιακό status epilepticus (levetiracetam 4 gr/d, clonazepam 4,5 mg/d)+ methylprednisolone 32 mg/d

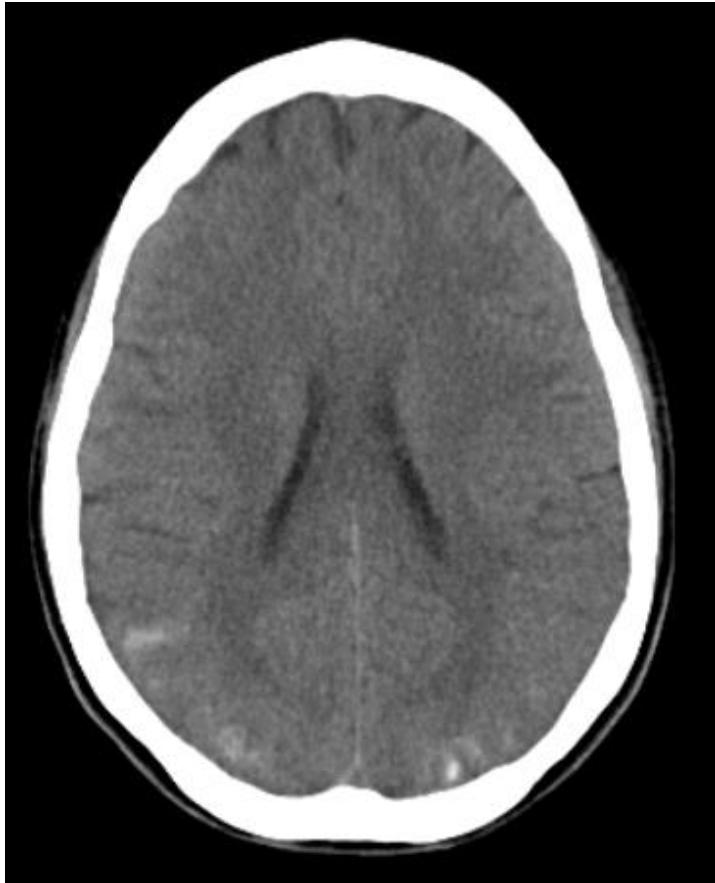
ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

- 12/2020 (ΑΕ+methylprednisolone 24 mg/d, clonazepam 6 mg/d): αριστερή ημιπάρεση+εστιακό SE αριστερά
- 02/2021 (ΑΕ+methylprednisolone 32 mg/d, clonazepam 6 mg/d): αριστερή ημιπάρεση+εστιακό SE αριστερά
- 05/2021 (ΑΕ+methylprednisolone 24 mg/d, clonazepam 6 mg/d): εστιακό SE αριστερά

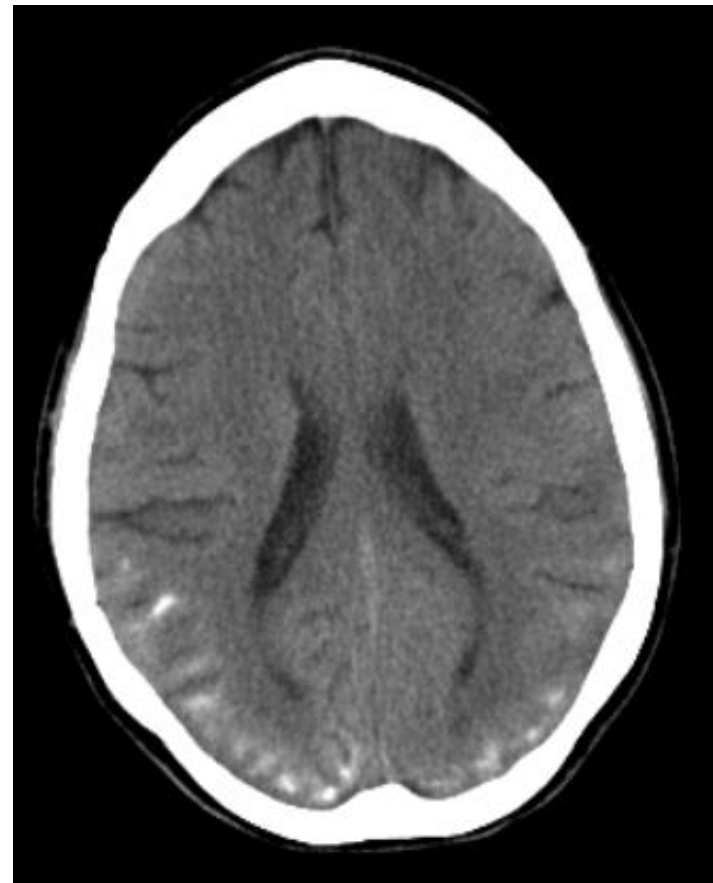
ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Γνωστική έκπτωση (MoCA: 22/30)
- Αριστερή ομώνυμη ημιανοψία
- Αριστερή πυραμιδική σημειολογία
- Αισθητικό φλοιώδες σύνδρομο αριστερού άνω άκρου

ΦΛΟΙΩΔΕΙΣ ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ



2015



2020

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Οσφυονωτιαία παρακέντηση: 3 κύτταρα κ.κ.χ, λεύκωμα : 180,2 mg/dl, σάκχαρο 44/75 mg/dl, IgG index: 0.6, θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες (τύπου 3).
- TKE: 85 mm, CRP: 45 mg/l
- ANA: 1/320, anti-β2GPI IgM: θετικά
- B2 μικροσφαιρίνη: 3,7 mg/l, πολυκλωνική υπεργασμασφαιριναιμία
- Serum-amyloid-alpha: 217 mg/l (<6)
- Serum interleukin-6: 15 pg/ml (<7)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Οστεομυελική βιοψία: πολυκλωνικά πλασματοκύτταρα 6%
- Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος: ε.φ.ο
- PANEL αντισωμάτων έναντι μεμβρανικών και ενδοκυττάρων νευρωνικών αντιγόνων: αρνητικό
- Ανοσοφθορισμός σε τομές παρεγκεφαλίδος: αρνητικός

ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ?

- αυξημένες τιμές δεικτών φλεγμονής: IL-6 στον ορό, πολύ αυξημένα επίπεδα Α-αμυλοειδούς ορού, πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία
- αυξημένες τιμές β2-μικροσφαιρίνης, θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα και αυξημένοι τίτλοι anti-β2-GPI IgM αντισωμάτων, οριακά ελαττωμένο συμπλήρωμα
- ολιγοκλωνικές ζώνες ορού και ENY (τύπου 3-ενδορραχιαία αυτοανοσία)
- διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (αύξηση του λευκώματος ENY)
- οστεομυελική βιοψία ανδεικνύουσα μη ειδικά ευρήματα συστηματικής ανοσολογικής διέγερσης (πολυκλωνικό πληθυσμό πλασματτοκυττάρων)

ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ?

- νευρολογικές εκδηλώσεις εντασσόμενες σε φαινότυπο MELAS, με εξάρτησή τους από τα γλυκοκορτικοειδή
- Προϊούσα επίταση αποτιτανώσεων του οπίσθιου φλοιού σχετιζόμενες τοπογραφικά με τις προεξάρχουσες εκδηλώσεις
- Αποτιτανώσεις: δυστροφική επασβέστωση που μπορεί να υποκρύπτει φλεγμονώδες υπόστρωμα και νέκρωση (ασβεστοποιός μικροαγγειοπάθεια/αρτηριολίων)
- Παρατηρούνται στο λύκο

- ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΟ ΝΟΣΗΜΑ
- ΚΛΙΝΙΚΈς, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΈς ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΈς ΕΝΔΕΊΞΕΙς ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΉς ΑΥΤΟΑΝΟΣΊΑς -ΔΊΈΓΕΡΣΗ ΕΓΓΕΝΟΎς ΚΑΙ ΕΠΊΚΤΗΤΗς ΑΝΟΣΊΑς
- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ Η ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΔΕ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ (**UCTD**) ΜΕ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΚΝΣ/ ΣΕΛ?
- δ
- ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ? (ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ, **MS**, ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΠΙΛΗΨΙΑ?)
- ΤΑΧΕΩΣ ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ
- ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΑΠΌ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ
- ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΌΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΌΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΉΩΔΗΣ ΛΉΚΟΣ

- Εκδηλώσεις περίπου στο $1/3 - 1/2$ των ασθενών με ΣΕΛ (απόκλιση λόγω μεγάλης ετερογένειας)
- Τα περισσότερα συμβάματα στην αρχή της διάγνωσης
- Νόσος, συννοσηρότητες, επιπλοκές θεραπείας
- Σημαντικός ο αποκλεισμός άλλων αιτιών!

Νευροψυχιατρικός Συστηματικός
Ερυθηματώδης Λύκος

Κλινικές Εκδηλώσεις

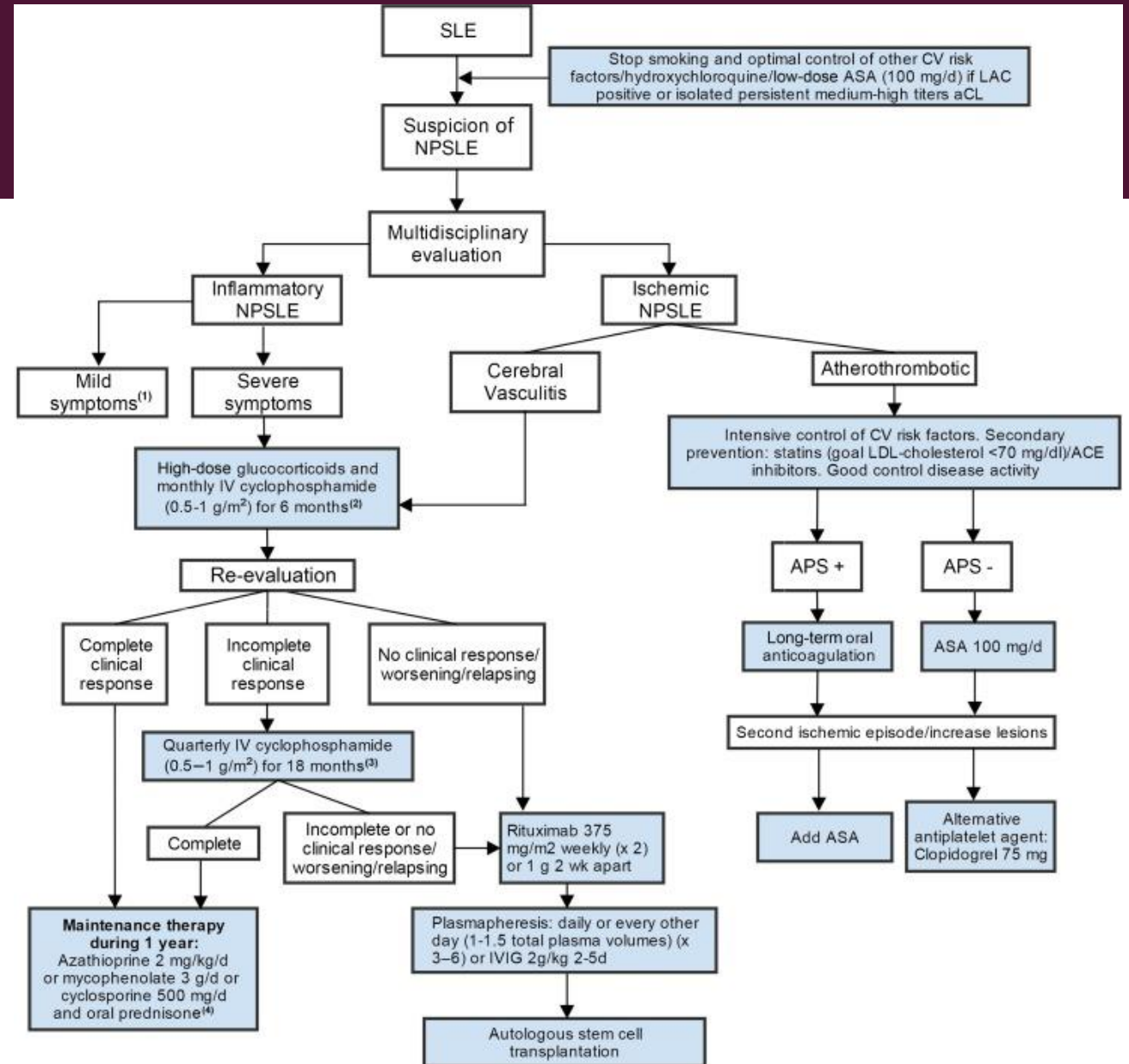
Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: ACR criteria 2001 revision

Central nervous system	Peripheral nervous system
Aseptic meningitis	Acute inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy
Cerebrovascular disease	Autonomic disorder
Demyelinating syndrome	Mononeuropathy, single/multiplex
Movement disorder (chorea)	Myasthenia gravis
Myelopathy	Neuropathy, cranial
Seizure disorders	Plexopathy
Acute confusional state	Polyneuropathy (with EMG-NCS confirmation)
Cognitive dysfunction (moderate or severe)	
Severe depression	
Psychosis	

ACR: American College of Rheumatology; EMG-NCS: electromyography and nerve conduction studies.

*From: Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: A population-based evaluation. Arthritis Rheum 2001; 45(5):419.
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5%3C419::AID-ART360%3E3.0.CO;2-X](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(200110)45:5%3C419::AID-ART360%3E3.0.CO;2-X). Copyright © 2001 by the American College of Rheumatology. Modified with permission of John Wiley & Sons Inc. This image has been provided by or is owned by Wiley. Further permission is needed before it can be downloaded to PowerPoint, printed, shared or emailed. Please contact Wiley's permissions department either via email: permissions@wiley.com or use the RightsLink service by clicking on the 'Request Permission' link accompanying this article on Wiley Online library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>).*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΣΕΛ - ΕΠΙΛΗΨΙΑ

- 4-12% των ασθενών με ΣΕΛ
- Παράγοντες κινδύνου:
 - ✓ Παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων
 - ✓ Χορήγηση κορτικοστεροειδών
 - ✓ Δείκτης ενεργότητας της νόσου
 - ✓ Αρτηριακή υπέρταση, λοιμώξεις, αγγειοπάθεια, τοξικότητα φαρμάκων

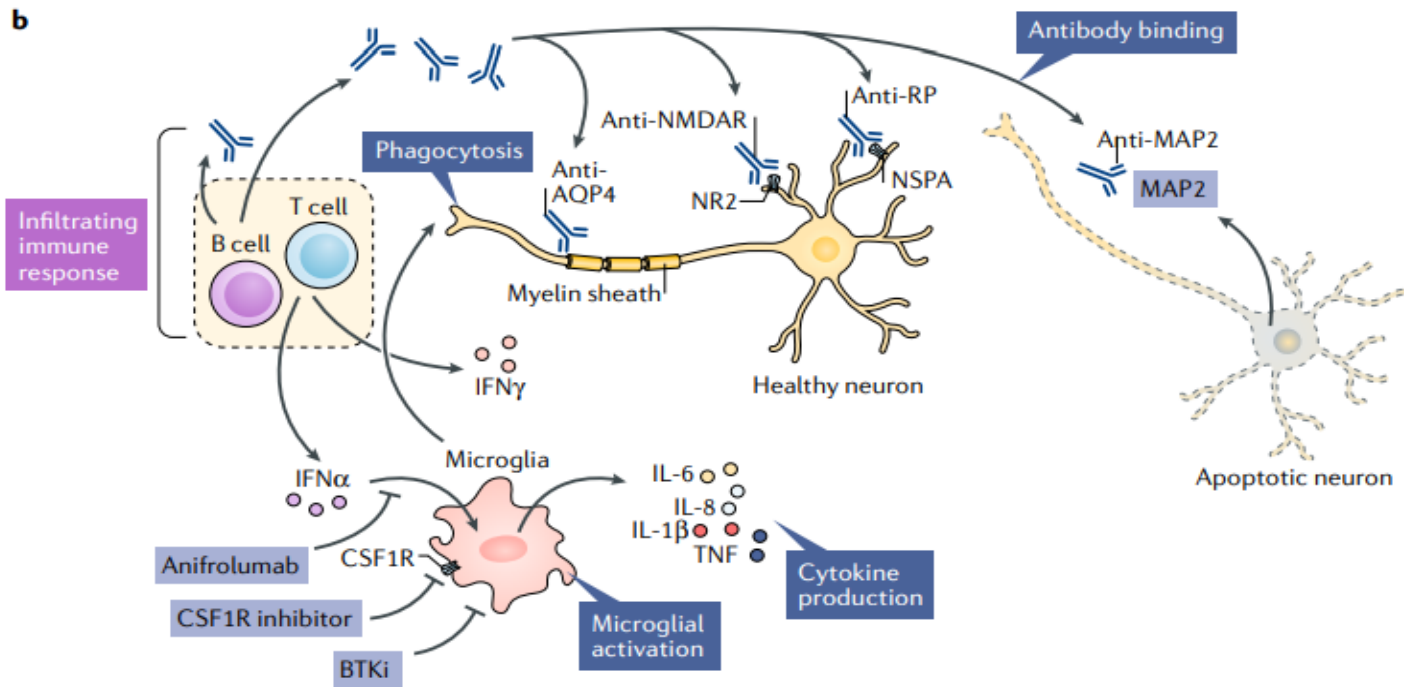
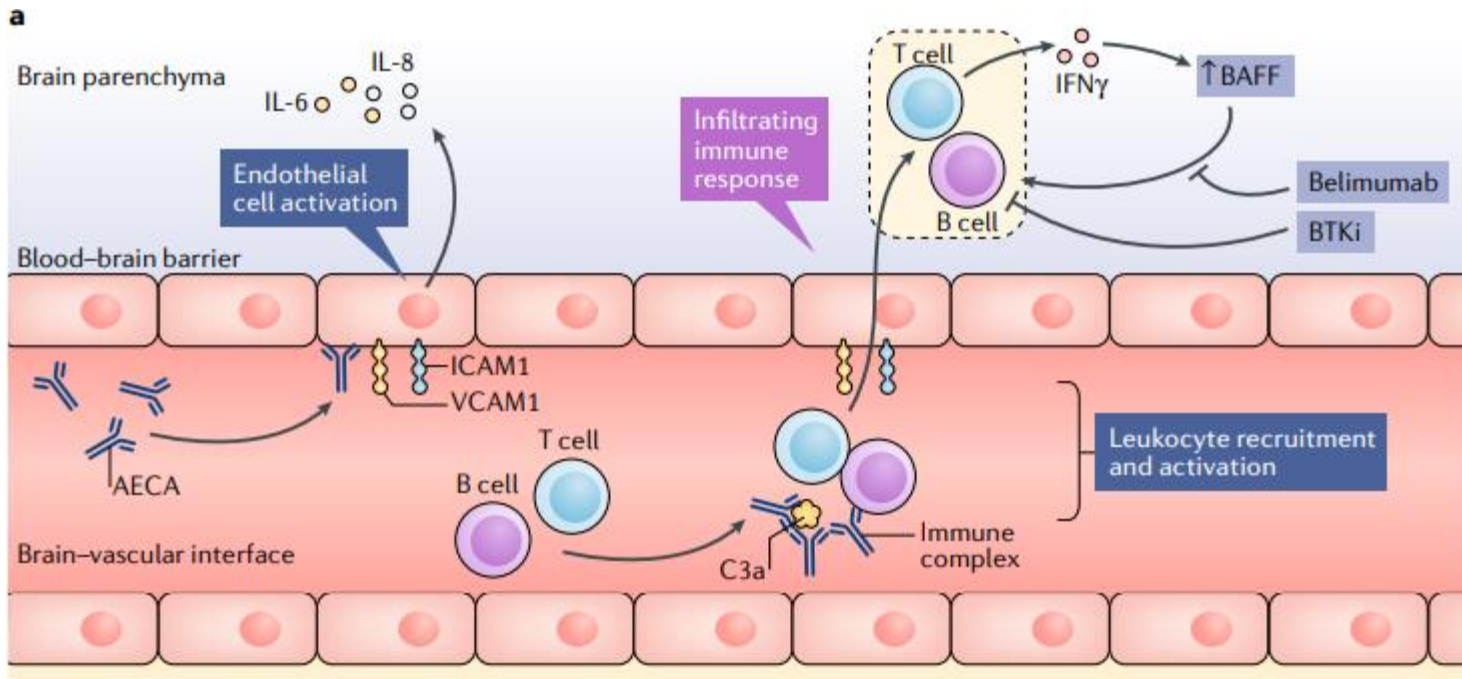
Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Wallace DJ, Clarke AE, Ginzler E, Merrill JT, Isenberg DA, Rahman A, Petri M, Fortin PR, Gladman D, Bruce IN, Steinsson K, Dooley M, Khamashta MA, Alarcón GS, Fessler BJ, Ramsey-Goldman R, Manzi S, Zoma AA, Sturfelt GK, Nived O, Aranow C, Mackay M, Ramos-Casals M, van Vollenhoven R, Kalunian KC, Ruiz-Irastorza G, Lim S, Kamen DL, Peschken CA, Inanc M, Theriault C, Thompson K, Farewell V. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1502-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201089. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22492779; PMCID: PMC4656036.

ΣΕΛ - ΕΠΙΛΗΨΪΑ

- Κλινική εικόνα: συνήθως εστιακές επιληπτικές κρίσεις
- Μερικές φορές εξελίσσονται σε τονικοκλονικές κρίσεις
- MRI, ΗΕΓ, ΟΝΠ (προς αποκλεισμό λοίμωξης, ιδίως αν συνυπάρχει εμπύρετο)

ΣΕΛ/ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ

- ❖ Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (απόφραξη αγγείων, παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων)
- ❖ Αύξηση της νευρικής διέγερσης (αναστολή του GABA υποδοχέα) και της διαπερατότητας και εκπολωσης των νευρικών κυττάρων από διαμεσολαβητές της φλεγμονής
- ❖ Αυξημένη διαπερατότητα του ΑΕΦ -> επιτρέπει την είσοδο αυτοαντισωμάτων
- ❖ Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο αγγειοβριθές χοριοειδές πλέγμα
- ❖ Διασταυρούμενη αντίδραση anti-ds DNA με υπομονάδες των NMDARs (υποδοχείς γλουταμινικού) στα νευρικά κύτταρα -> κυτταρικός θάνατος/απόπτωση
- ❖ Anti-RP αντισώματα στοχεύουν δομές του εγκεφαλικού παρεγχύματος μέσω ενεργοποίησης κυττάρων της μικρογλοίας, T κυττάρων και συμπληρώματος



- Παρουσία αντισωμάτων έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων -> αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης -> διευκολύνεται η διήθηση των λευκοκυττάρων στο ΚΝΣ
- Παραγωγή IL-6 και IL-8 από ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Ενεργοποίηση συμπληρώματος -> χημειοταξία λευκοκυττάρων -> παραγωγή κυτταροκινών, όπως η IFN- γ -> επιβίωση και ενεργοποίηση των B κυττάρων μέσω αύξησης του BAFF
- Ενεργοποίηση μικρογλοίας κυρίως από ιντερφερόνες (αυξημένη ενδορραχιαία παραγωγή σε ασθενείς με NPSLE) -> παραγωγή κυτταροκινών και φαγοκυττάρωση στο επίπεδο των νευραξόνων
- Συμμετοχή και άλλων αυτοαντισωμάτων

ΣΕΛ - ΕΠΙΛΗΨΙΑ

■ Θεραπεία:

- ❖ Αντιεπιληπτική αγωγή
- ❖ Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης και κυκλοφωσφαμίδης
- ❖ Υδροξυχλωροκίνη: μείωση των υποτροπών

Andrade RM, Alarcón GS, González LA, Fernández M, Apte M, Vilá LM, McGwin G Jr, Reveille JD; LUMINA Study Group. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). Ann Rheum Dis. 2008 Jun;67(6):829-34. doi: 10.1136/ard.2007.077594. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17875548; PMCID: PMC2735413.

Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM, Fuentes de la Mata J, Clark P, Vargas F, Alocer-Varela J. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2005 Apr;64(4):620-5. doi: 10.1136/ard.2004.025528. PMID: 15769918; PMCID: PMC1755456.

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΚΝΣ

- neuromyelitis spectrum disorders (NMOSDs),
- myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)
- Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα

- Επιτυχής θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ενδοφλέβια γ σφαιρίνη, αζαθειοπρίνη, MMF
- Σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχουν δοκιμαστεί: rituximab, tocilizumab

Jiao L, Guo S. Anti-IL-6 therapies in central nervous system inflammatory demyelinating diseases. Front Immunol. 2022 Oct 27;13:966766. doi: 10.3389/fimmu.2022.966766. PMID: 36389702; PMCID: PMC9647084.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (MYCOPHENOLATE)

- 08/2021 (Medrol 24 mg/d, MMF 2 gr/d): αφασία, δεξιά ημιπάρεση+SE
- 09/2021 (Medrol 24 mg/d, MMF: 2 gr/d): SE
- 11/2021 (Medrol 24 mg/d, MMF: 3 gr/d): φλοιώδης τύφλωση+SE
- 12/2021 (Medrol 24 mg/d, MMF: 3 gr/d): SE: Gardenal

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (RITUXIMAB)

- 01/2022 (Rituximab 2 gr+Medrol 32 mg/d)
- 03 - 05/2022: 10 επεισόδια SE
- 04/2022 (Medrol 24 mg/d) : πλήρης κώφωση
- 07/2022 (Medrol 16 mg/d) : φλοιώδης τύφλωση+SE
- 08/2022 (Medrol 24 mg/d) : αφασία, δεξιά ημιπάρεση+SE

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

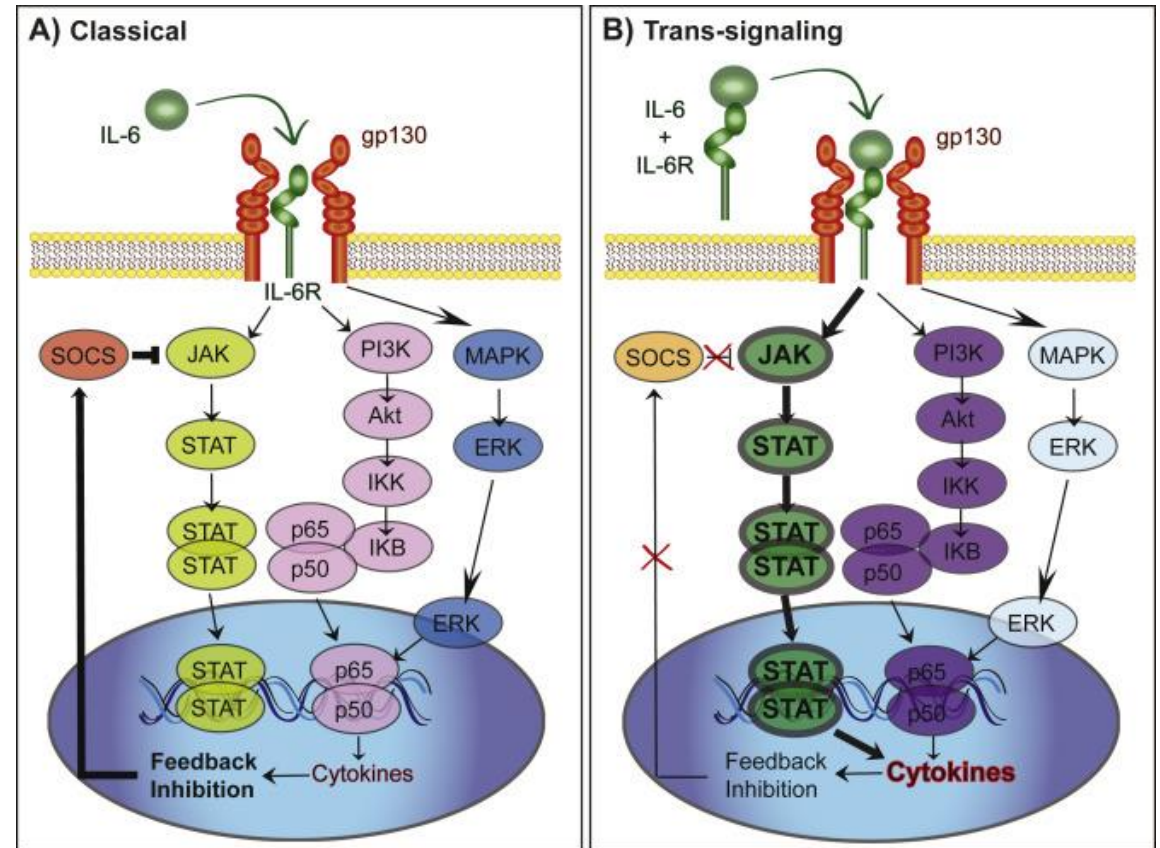
- Γνωστική έκπτωση (MoCA: 19/30)
- Αριστερή ομώνυμη ημιανοψία
- Άμφω πυραμιδική συνδρομή επικρατούσα αριστερά
- Βαρύ αισθητικό φλοιώδες σύνδρομο αριστερού άνω άκρου
- Άμφω παρεγκεφαλιδική αταξία

IL-6

- 2 τύποι υποδοχέων

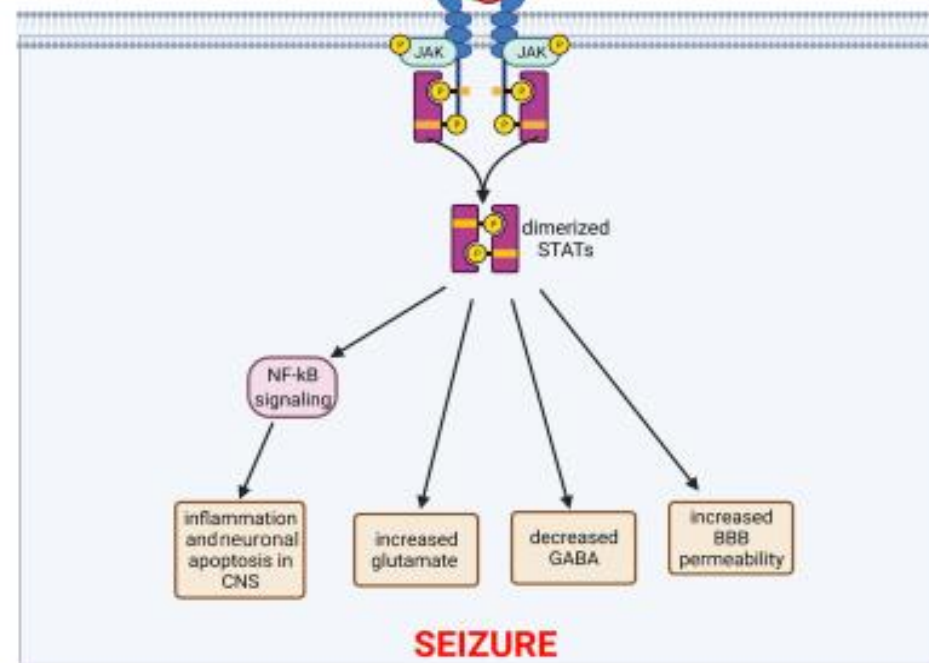
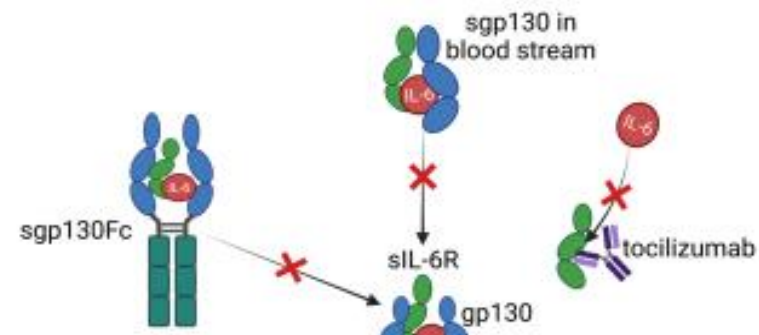
a) Μεμβρανικός υποδοχέας (membrane-bound IL-6R (mIL-6R)) βρίσκεται στα ηπατοκύτταρα και σε κάποια λευκοκύτταρα → classic signaling

b) Διαλυτός υποδοχέας (soluble IL-6R (sIL-6R)) βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα → trans-signaling



IL-6

- Διεγείρει τα B κύτταρα, προάγει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, προάγει τη διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων
- Το σύμπλεγμα IL-6 με τον υποδοχέα της προσδένεται στην gp130 και ενεργοποιεί το μονοπάτι JAK/STAT →
 - Αύξηση της φλεγμονής και της απόπτωσης των νευρώνων μέσω του μονοπατιού του NF-κB
 - Αύξηση νευροδιαβιβαστών διέγερσης (γλουταμινικό) και μείωση αναστολέων διέγερσης (GABA)
 - Αύξηση διαπερατότητας ΑΕΦ
 - Αύξηση επιρρέπειας σε επιληπτικές κρίσεις



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6

- Τα επίπεδα της IL-6 είναι αυξημένα στον ορό των ασθενών με ΣΕΛ και συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου

Jacob, N., Stohl, W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 13, 228 (2011). <https://doi.org/10.1186/ar3349>

- Μεταανάλυση 1817 ασθενών με ΣΕΛ και 847 υγιών μαρτύρων :
 - τα επίπεδα της IL-6 ήταν υψηλότερα με στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς με ΣΕΛ
 - τα επίπεδα της IL-6 ήταν υψηλότερα με στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς που ήταν σε έξαρση σε σχέση με αυτούς που ήταν σε ύφεση

Ding J, Su S, You T, Xia T, Lin X, Chen Z, Zhang L. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2020 Oct 19;75:e1801. doi: 10.6061/clinics/2020/e1801. PMID: 33084768; PMCID: PMC75368

- Β κύτταρα ασθενών με ΣΕΛ εκφράζουν IL-6R και παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-6

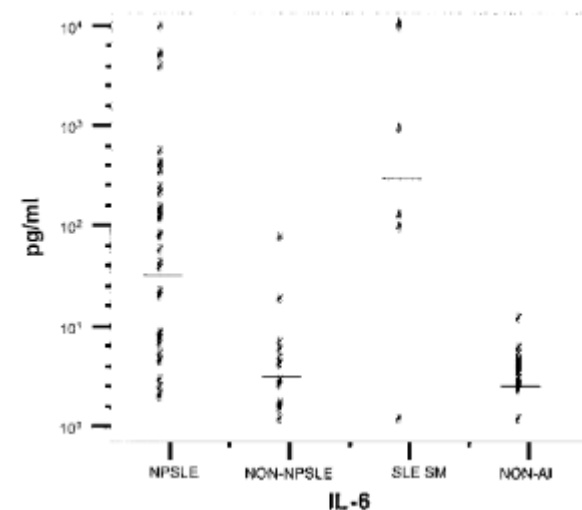
Nagafuchi H, Suzuki N, Mizushima Y, Sakane T. Constitutive expression of IL-6 receptors and their role in the excessive B cell function in patients with systemic lupus erythematosus. J Immunol. 1993 Dec 1;151(11):6525-34. PMID: 8245483.

- Αυτοδραστικοί Τ κλώνοι ασθενών με ΣΕΛ παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-6 προάγοντας την ενεργοποίηση των Β κυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων

.Takeno M, Nagafuchi H, Kaneko S, Wakisaka S, Oneda K, Takeba Y, Yamashita N, Suzuki N, Kaneoka H, Sakane T: Autoreactive T cell clones from patients with systemic lupus erythematosus support polyclonal autoantibody production. J Immunol 1997, 15:3529-3538

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6

- Αυξημένα επίπεδα στο **ENY** ασθενών με ΣΕΛ



- Μελέτη 42 ασθενών με ΣΕΛ που νοσηλεύθηκαν λόγω εκδήλωσης από το ΚΝΣ vs 41 υγιών μαρτύρων (16 ασθενών με ΣΕΛ χωρίς εκδήλωση από το ΚΝΣ και 25 ασθενών χωρίς αυτοάνοσο νόσημα- μέτρηση επιπέδων IL-6 στο ENY → αυξημένα επίπεδα IL-6 (32.7 vs 3.0 και 2.96 pg/ml) με στατιστικά σημαντική διαφορά

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6

- Μέτρηση επιπέδων IL-6 σε ορό και ΕΝΥ 101 ασθενών με ΣΕΛ (69 με διάχυτες και 32 με εστιακές βλάβες από ΚΝΣ) και σε 22 υγιείς μάρτυρες



- Αυξημένα επίπεδα IL-6 σε ορό και ΕΝΥ ασθενών σε σχέση με υγιείς μάρτυρες
- Αυξημένα επίπεδα IL-6 σε ορό και ΕΝΥ ασθενών με ΣΕΛ με διάχυτες σε σχέση με εστιακές βλάβες από το ΚΝΣ
- Αυξημένα επίπεδα IL-6 σε ορό και ΕΝΥ ασθενών με ΣΕΛ που παρουσίασαν οξεία συγχυτική κατάσταση σε σύγκριση με χρόνιες (αγχώδης διαταραχή, γνωσιακές διαταραχές, διαταραχές διάθεσης)

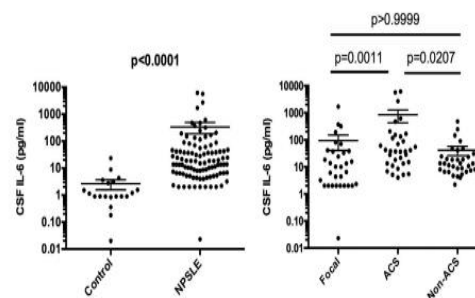


Figure 1. Cerebrospinal fluid (CSF) interleukin 6 (IL-6) in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). **A**, Comparison between NPSLE and non-SLE control. **B**, Comparison among various subtypes of NPSLE. Non-ACS is representative of diffuse NPSLE other than ACS, including anxiety disorder, cognitive dysfunction, mood disorder, and psychosis. Focal represents focal NPSLE. Statistical analysis was performed by, **A**, Mann-Whitney *U* test and, **B**, by Kruskal-Wallis test with Dunn multiple comparison. ACS, acute confusional state.

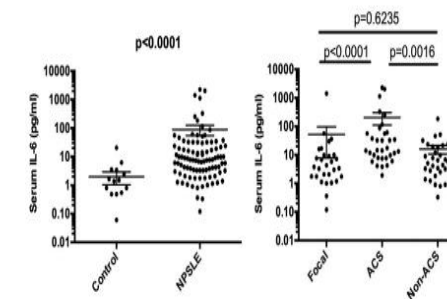


Figure 2. Serum interleukin 6 (IL-6) in NPSLE. **A**, Comparison between neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) and non-SLE control. **B**, Comparison among various subtypes of NPSLE. Non-ACS is representative of diffuse NPSLE other than ACS, including anxiety disorder, cognitive dysfunction, mood disorder, and psychosis. Focal represents focal NPSLE. Statistical analysis was performed by, **A**, Mann-Whitney *U* test and, **B**, by Kruskal-Wallis test with Dunn multiple comparison. ACS, acute confusional state.

Table 3. Interleukin 6 in serum and cerebrospinal fluid in various groups of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

Diagnosis	No. of patients	Serum IL-6 (pg/ml) ^a	CSF IL-6 (pg/ml) ^a
Total NPSLE	101	89.8 ± 35.1	336.7 ± 149.7
Diffuse NPSLE	69	107.6 ± 47.2	452.7 ± 220.1
ACS	34	204.8 ± 94.9	863.9 ± 431.5
Non-ACS	35	16.0 ± 5.4	41.5 ± 15.4
Anxiety disorder	4		
Cognitive dysfunction	7	8.8 ± 3.3	16.9 ± 5.4
Mood disorder	12	27.2 ± 14.9	43.0 ± 21.6
Cognitive dysfunction/mood disorder	2	3.4 ± 2.6	12.5 ± 5.9
Psychosis	10	14.1 ± 5.2	70.9 ± 51.2
Focal NPSLE	32	52.1 ± 44.3	94.3 ± 53.7
Cerebrovascular disease (CVD)	10	145.9 ± 141.9	18.3 ± 6.7
Demyelinating syndrome	1		
Headache	3		
Movement disorder	2		
Myelitis	1		
Seizure disorder	12	5.5 ± 1.7	203.7 ± 140.3
Aseptic meningitis	1		
Polyneuropathy	2		
Non-SLE control	22	2.0 ± 0.9	2.6 ± 1.1

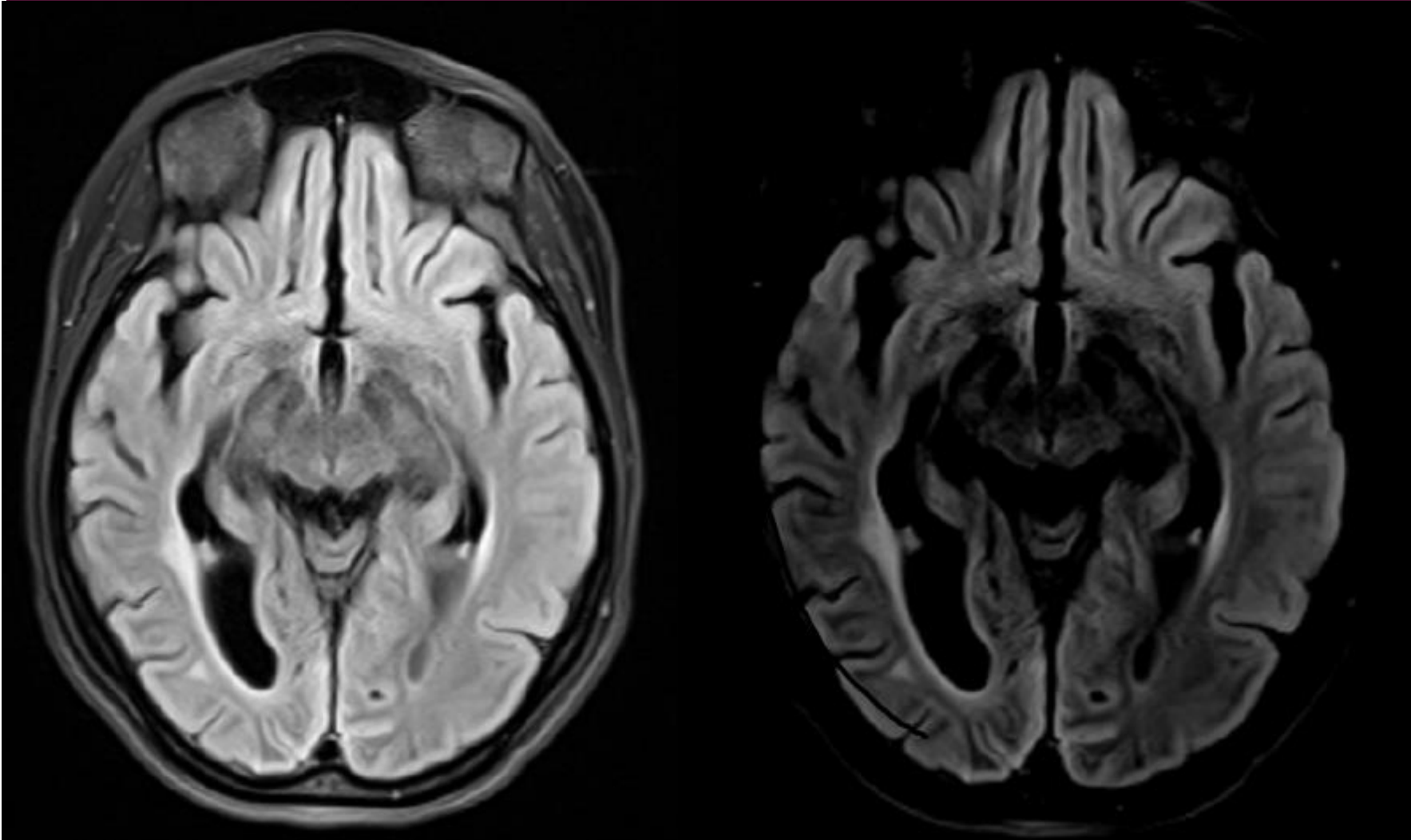
Abbreviations: ACS, acute confusional state; CSF, cerebrospinal fluid; IL-6, interleukin 6; NCSLE, neuropsychiatric SLE; SLE, systemic lupus erythematosus.

^a Data are presented as means ± SEM.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (TOCILIZUMAB)

- 08/2022 (tocilizumab 8mg/kg/mo+Medrol 32 mg/d)
- ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΚΡΙΣΕΩΝ
- ΕΛΕΥΘΕΡΗ STROKE-LIKE ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ
- ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ/ΜΕΙΩΣΗ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ
- 04/2023: tocilizumab 8mg/kg/mo+Medrol 8 mg/d

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ



Στον δεξιό ινιακό λοβό απεικονίζεται περιοχή με αυξημένο σήμα κατά μήκος του φλοιού στην T2 και FLAIR ακολουθία. Το εύρημα αυτό σαφώς έχει ελαττωθεί σε σύγκριση με προηγούμενο MRI του 7/2021 όπου υπήρχε αυξημένο σήμα και οίδημα του φλοιού του δεξιού ινιακού λοβού και δευτερευόντως και του αριστερού ινιακού λοβού στην περιοχή της πληκτραίας σχισμής



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ