

Νευροανοσολογία

Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2022
October-November-December 2022

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

- ▶ **IGG4 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**
- ▶ **ΟΙ IGG4-ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**
- ▶ **IGG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**
- ▶ **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ IGG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟ**



- ▶ **ΜΕΤΑΠΤΩΣΗ ΙΣΟΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΤΙ ΜΑΣ ΔΙΔΑΣΚΕΙ Ο ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ SARS-COV-2;**
- ▶ **ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 9ου ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ**

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ

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

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 3ου ΤΟΜΟΥ - 4ου ΤΕΥΧΟΥΣ

Ι. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ - Χ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσος

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν



Νευροανοσολογία

Τόμος 3, Τεύχος 4, Οκτώβριος - Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2022

Περιεχόμενα

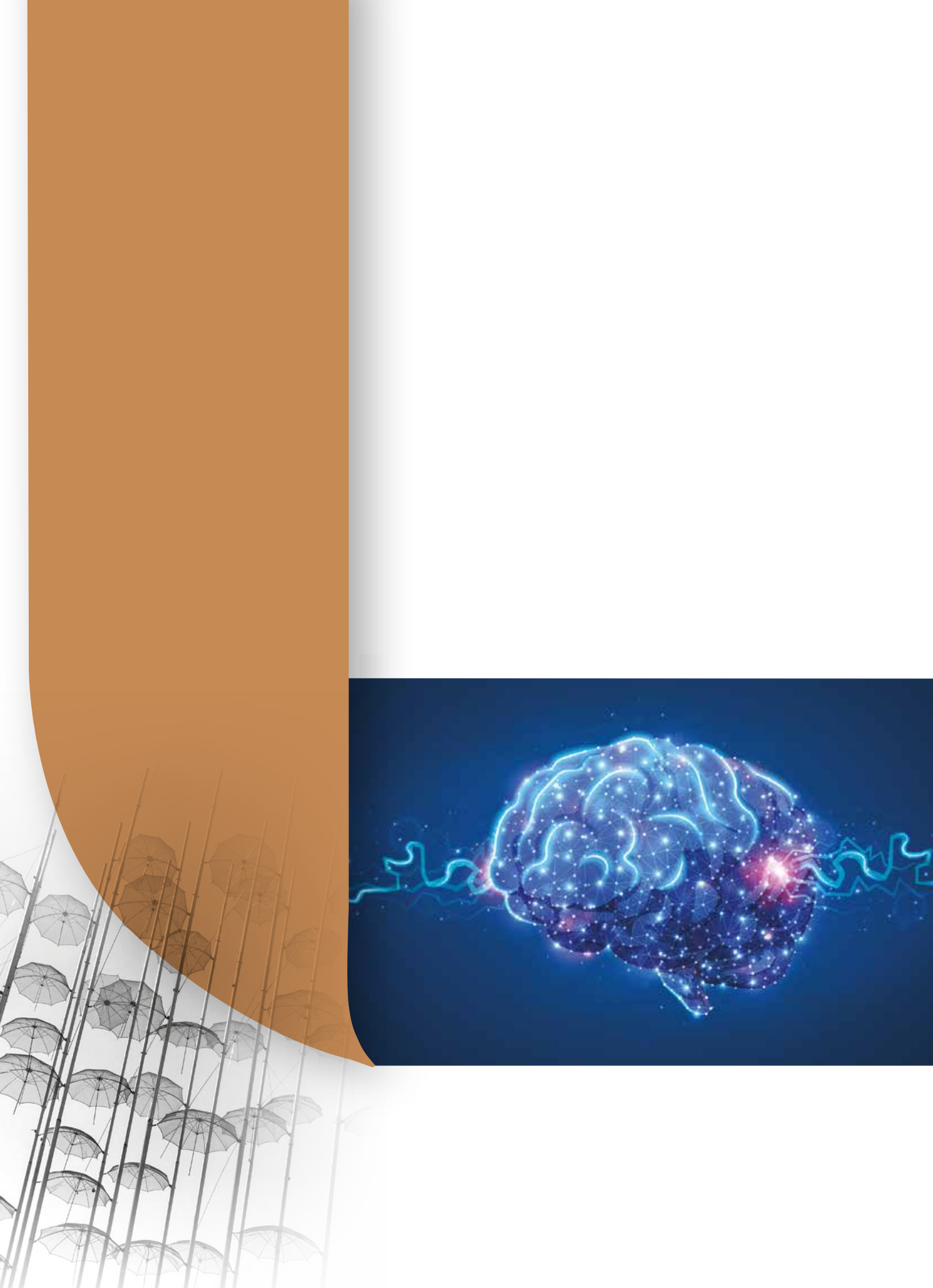
ΑΡΘΡΑ

- ▶ **IGG4 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**
Ειρήνη Ζαχαρώ Λαζαρίδου, Αικατερίνη Τερζούδη, Ιωάννης Ηλιόπουλος 8
- ▶ **ΟΙ IGG4-ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**
Μακρή Ελένη, Τσίπτσιος Δημήτριος, Ηλιόπουλος Ιωάννης 13
- ▶ **IGG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**
Κυριακάκη Γαλήνη, Κοτσιλίτη Δήμητρα, Παπαγόρας Χαράλαμπος 23
- ▶ **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ IGG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟ**
Σταυροπούλου-Ντε Λορέντζο Σωτηρία, Κωνσταντινίδου Ναταλία, Κοτσιλίτη Δήμητρα, Σαλαμώτας Ηλίας, Δαβίτη Δήμητρα, Μιχαηλίδου Ηλιάνα 31
- ▶ **ΜΕΤΑΠΤΩΣΗ ΙΣΟΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΤΙ ΜΑΣ ΔΙΔΑΣΚΕΙ Ο ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ SARS-COV-2;**
Χάρης Αλεξόπουλος 40

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

- ▶ **ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΛΕΧΘΗΚΑΝ ΝΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΟΥΝ ΩΣ ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΟ 9ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ** 43





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

HELANI BOARD OF DIRECTORS

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

EDITOR IN CHIEF

I. ILIOPOULOS

EDITOR 3rd VOL. - 4rd ISSUE

I. ILIOPOULOS - H. ALEXOPOULOS

ASSOCIATE EDITORS

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

SECRETARIAT - TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

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

PRINTED EDITION AND PDFs

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

SUBSCRIPTIONS FEES

Free



Νευροανοσολογία

Vol. 3, Issue 4, October - November - December 2022

Contents

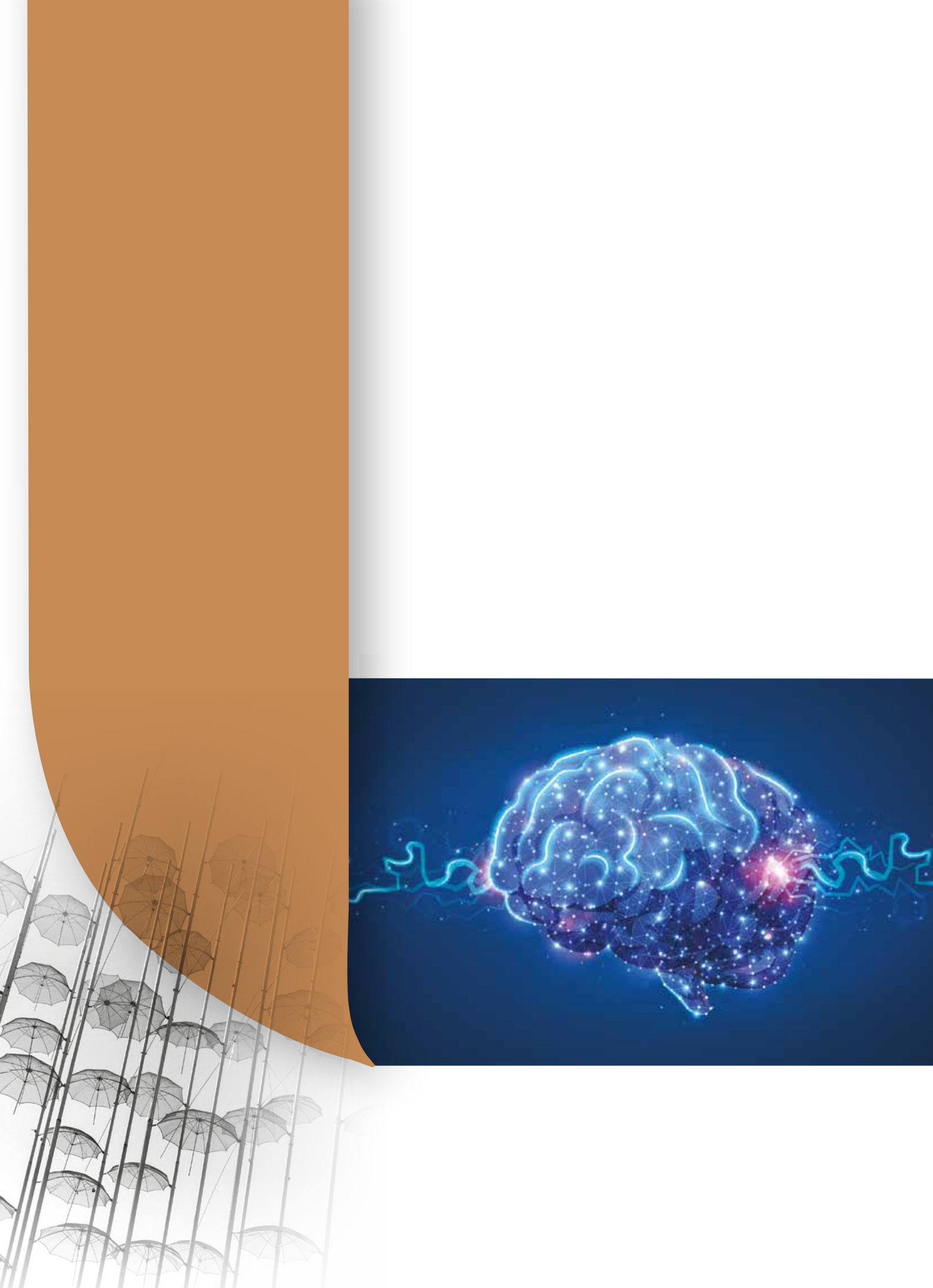
ARTICLES

- IGG4 ANTIBODIES AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM
Irene Zacharo Lazaridou, Ekaterini Terzoudi, Ioannis Iliopoulos 8
- IGG4-MEDIATED AUTOIMMUNE DISEASES OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM
Eleni Makri, Dimitrios Tsipsios, Ioannis Iliopoulos 13
- IGG4-RELATED DISEASE IN RHEUMATOLOGY
Galini Kyriakaki, Dimitra Kotsiliti, Charalampos Papagoras 23
- THERAPY IN IGG4-RELATED DISEASE
Sotiria Stauropoulou-Di Lorenzo, Natalia Konstadinidou, Dimitra Kotsiliti, Ilias Salamotas, Dimitra Daviti, Iliana Michailidou 31
- ΜΕΤΑΠΤΩΣΗ ΙΣΟΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΤΙ ΜΑΣ ΔΙΔΑΣΚΕΙ Ο ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ SARS-COV-2;
Χάρης Αλεξόπουλος 40

ABSTRACT

- ABSTRACTS OF PAPERS SELECTED TO BE PRESENTED AS ORAL PRESENTATIONS AT THE 9TH CONGRESS OF THE HELLENIC ACADEMY OF NEUROIMMUNOLOGY 43







Πρόλογος

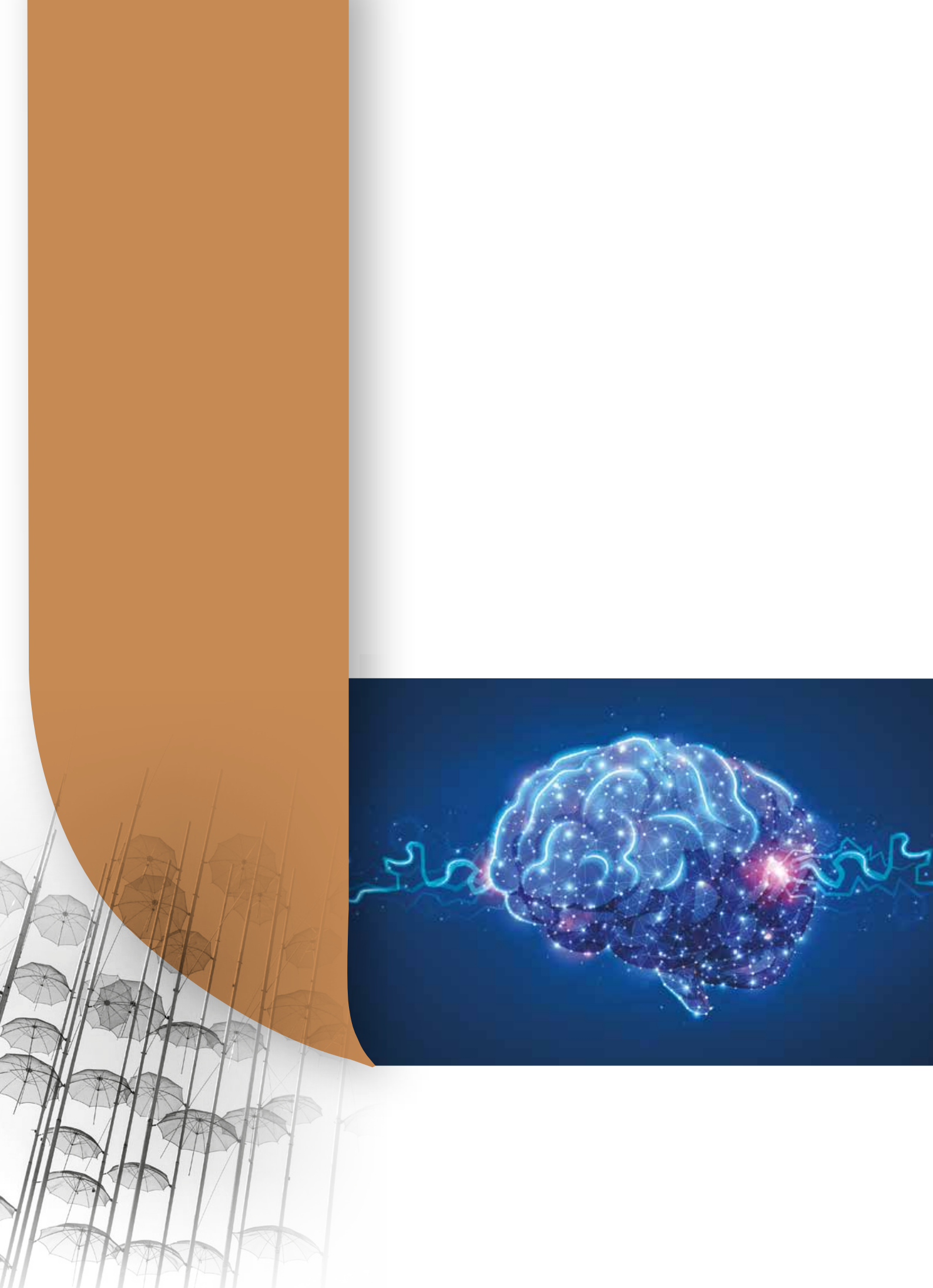
Αγαπητοί Αναγνώστες,

Η παρούσα έκδοση του περιοδικού ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ της ΕΛΛΑΝΑ φιλοξενεί ενδιαφέροντα άρθρα ανασκόπησης για νοσολογικές οντότητες οι οποίες διαμεσολαμβάνονται από την παραγωγή και δράση IgG4 αντισωμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλοί εκ των συγγραφέων αυτών των άρθρων είναι φοιτητές του Διιδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Νευροανοσολογία» του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης & Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης. Πρόκειται για νοσήματα τα οποία αφορούν διάφορα συστήματα, μεταξύ αυτών και το νευρικό, κεντρικό και περιφερικό. Το ενδιαφέρον της ΕΛΛΑΝΑ για την ανάδειξη του ρόλου των IgG4 αντισωμάτων με σχετική βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσω του παρόντος τεύχους προέκυψε και από τη διαπίστωση της εμφάνισης αυτού του τύπου αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό με mRNA εμβόλια έναντι του ιού SARS-COV-2, όπως σχολιάζεται, με αφορμή τη σχετική δημοσίευση, από τον Επικ. Καθητή Χ. Αλεξόπουλο του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ. Τι μπορεί να σηματοδοτεί τελικά η παρουσία αυτών των αντισωμάτων όπως και το ενδεχόμενο να υπεισέρχονται σε κάποιες αυτοάνοσες διαδικασίες του νευρικού συστήματος αποτελεί ερευνητική πρόκληση.

Τέλος, στο παρόν τεύχος περιλαμβάνονται και οι περιλήψεις των εργασιών που επιλέχθηκαν να παρουσιαστούν ως προφορικές ανακοινώσεις στο πρόσφατο Συνέδριο της ΕΛΛΑΝΑ στη Θεσσαλονίκη (8-11 Δεκεμβρίου 2022) από την επιστημονική επιτροπή του συνεδρίου.

Εκ της Σύνταξης





δραστηριότητες συνεδρίου βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες
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»



IGG4 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ειρήνη Ζαχαρώ Λαζαρίδου ^{1,2}, Αικατερίνη Τερζούδη^{1,2}, Ιωάννης Ηλιόπουλος ^{1,2}

¹ Διόδρυσματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Νευροανοσολογία», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης & Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

² Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Δ.Π.Θ., ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης,

Περίληψη

Την τελευταία δεκαετία, έχουν αναδυθεί δύο ομάδες σπάνιων νοσημάτων με νευρολογικές εκδηλώσεις, τα οποία σχετίζονται με την IgG4 υπόταξη αντισωμάτων: τα IgG4-Σχετιζόμενα Νοσήματα και τα IgG4-Αυτοάνοσα Νοσήματα. Όταν πυροδοτείται ανοσολογική αντίδραση από IgG4 αυτοαντισώματα έναντι νευρωνικών επιτόπων του Κεντρικού ή Περιφερικού Νευρικού Συστήματος, τότε μιλάμε για IgG4 Αυτοάνοσα Νευρολογικά Νοσήματα. Η παρούσα περιγραφική ανασκόπηση επικεντρώνεται στα IgG4 Αυτοάνοσα Νευρολογικά Νοσήματα με IgG4 αυτοαντισώματα που στρέφονται εναντίον του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, συγκεκριμένα στις διαταραχές με: 1) αντι-LGI1 αντισώματα (αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, επιληψία), 2) αντι-CASPR2 αντισώματα (αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, νευρομυοτονία και σύνδρομο Morvan), 3) αντι-IgLON5 αντισώματα (παραϋνίες, προμνηκική συνδρομή, διαταραχές βάδισης), και 4) αντι-DPPX αντισώματα (αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, υπερδιεγερσιμότητα κεντρικού νευρικού και γαστρεντερικού συστήματος).

Λέξεις ευρετηρίου: IgG4-Αυτοάνοσα Νευρολογικά Νοσήματα, αντι-LGI1, αντι-CASPR2, αντι-IgLON5, αντι-DPPX

IGG4 ANTIBODIES AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Irene Zacharo Lazaridou ^{1,2}, Ekaterini Terzoudi ^{1,2}, Ioannis Iliopoulos ^{1,2}

¹ Master's Program in Neuroimmunology, Aristotle University of Thessaloniki & Democritus University of Thrace

² University Department of Neurology, DUTH, General Hospital of Alexandroupolis

Abstract

In the last decade, two groups of rare diseases with neurological manifestations, which are related to the IgG4 subclass of antibodies, have emerged: the IgG4-Related Diseases and the IgG4-Autoimmune Diseases. When an immune reaction is triggered by IgG4 autoantibodies targeting neuronal epitopes of the Central or Peripheral Nervous System, then we speak of IgG4 Autoimmune Neurological Diseases. This narrative review focuses on IgG4 Autoimmune Neurological Diseases with IgG4 autoantibodies directed against the Central Nervous System, specifically disorders: 1) with anti-LGI1 antibodies (autoimmune encephalitis, epilepsy), 2) with anti-CASPR2 antibodies, (autoimmune encephalitis, neuromyotonia and Morvan syndrome), 3) with anti-IgLON5 antibodies (parasomnias, bulbar dysfunction, gait abnormalities), 4) with anti-DPPX antibodies (autoimmune encephalitis, CNS and Gastrointestinal hyperexcitability).

Key words: IgG4-autoimmune neurological diseases, anti-LGI-1, anti-CASPR2, anti-IgLON5, anti-DPPX

1. Εισαγωγή

Την τελευταία δεκαετία, έχουν αναδυθεί δύο ομάδες σπάνιων νοσημάτων, τα οποία σχετίζονται με την IgG4 υπόταξη αντισωμάτων, συγκεκριμένα τα IgG4-Σχετιζόμενα Νοσήματα (IgG4-ΣΝ) και τα IgG4-Αυτοάνοσα Νοσήματα (IgG4-ΑΝ). Φαίνεται πως αποτελούν διακριτές οντότητες, με τα IgG4-ΣΝ να οφείλονται σε παθογενετικούς μηχανισμούς που δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, ενώ τα IgG4-ΑΝ σχετίζονται με παθογόνα IgG4 αυτοαντισώματα με συγκεκριμένα αντιγόνα-στόχους [1,2].

Τα IgG4-ΣΝ περιγράφηκαν για πρώτη φορά αναλυτικά το 2012 [3]. Πρόκειται για συστηματικά νοσήματα,

τα οποία μπορούν να προσβάλλουν πολλαπλά όργανα και χαρακτηρίζονται από λεμφο-πλάσματοκυτταρικές διηθήσεις με IgG4+ πλάσματοκύτταρα, οργανομεγαλία, σπειροειδή ίνωση, αποφρακτική μικροαγγειοπάθεια και αυξημένα επίπεδα IgG4 ορού [3,4]. Συχνότερα προσβάλλουν τους δακρυϊκούς και σιελογόνους αδένες, το θυρεοειδή αδένα, τους πνεύμονες, τα χολαγγεία, τους νεφρούς, το πάγκρεας, την αορτή, το οπισθοπεριτόναιο, την υπόφυση, τους οφθαλμικούς κόγχους και τις μήνιγγες [4-6]. Έτσι, παρουσιάζουν και νευρολογικό ενδιαφέρον, αφού μπορεί να εκδηλωθούν με νευρολογική συμπτωματολογία, συγκεκριμένα με μυοσίτιδα των μυών του οφθαλμικού κόγχου, υπερτροφική παχυμηνιγγίτιδα, υποφυσίτιδα,





περιφερική νευροπάθεια, αγγειίτιδα των ενδοκράνιων αγγείων, ή ακόμη και παρεγχυματική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, όταν προσβάλλονται τα αντίστοιχα όργανα [7].

Τα IgG4 Αυτοάνοσα Νευρολογικά Νοσήματα (IgG4-ANN) αποτελούν τη μεγαλύτερη υποομάδα IgG4-AN. Η ανοσολογική αντίδραση πυροδοτείται έναντι νευρωνικών επιτόπων που αφορούν τόσο στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ), όσο και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Κυριότεροι εκπρόσωποι αποτελούν η MuSK βρεία μυασθένεια, η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIPD) με αντισώματα έναντι πρωτεϊνών του κόμβου του Ranvier, όπως της contactin-1 (CNTN1) και της neurofascin-155 (NF155), η LGI1 και CASPR2 αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, η νευρομυοτονία, το σύνδρομο Morvan, καθώς και νοσήματα του ΚΝΣ σχετιζόμενα με τα anti-IgLON5 και με τα anti-DPPX αντισώματα [8].

Η παρούσα περιγραφική ανασκόπηση επικεντρώνεται στα IgG4-ANN με IgG4 αυτοαντισώματα που στρέφονται εναντίον του ΚΝΣ.

2. IgG4-Αυτοάνοσα Νοσήματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

2.1. Αντι-LGI1 αντισώματα – αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, επιληψία, προσωποβραχιόνιες δυστονικές κρίσεις

Η πρωτεΐνη leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) είναι ένα νευρωνικό αντιγόνο με υψηλή έκφραση στις συνάψεις του ΚΝΣ και αποτελεί μέρος του συμπλέγματος των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων καλίου (VGKC). Εκκρίνεται από προ- και μετασυναπτικούς νευρώνες και συμβάλλει στην αλληλεπίδραση μεταξύ διαμεμβρανικών πρωτεϊνών και από τις δύο πλευρές της συναπτικής σχισμής. Η LGI1 προσδένεται προσυναπτικά με την ADAM23 και μετασυναπτικά με την ADAM22 πρωτεΐνη [8]. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές (LGI1-ADAM22 και LGI1-ADAM23) θεωρείται πως ρυθμίζουν τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών και διαύλων ιόντων στη σύναψη.

Τα LGI1 αντισώματα είναι κυρίως της IgG4 υπόταξης, αλλά μπορεί να ανήκουν και στις IgG1 και IgG2 υπόταξεις.[9] Τα LGI1 IgG4 αντισώματα μεταβάλλουν την πρόσδεση της LGI1 με την ADAM22 και μειώνουν τα μετασυναπτικά επίπεδα των AMPA υποδοχέων [AMPA] [10]. Οι AMPAR είναι ιονοτρόποι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών που είναι απαραίτητοι για τη διεγερτική συναπτική μεταβίβαση σε πολυαπλή τμήματα του εγκεφάλου και παίζουν σημαντικό ρόλο στη μακροχρόνια ενίσχυση, στη συναπτική πλαστικότητα και στη μνήμη. Μάλιστα, η έκφραση της πρωτεΐνης LGI1 είναι ιδιαίτερα υψηλή στη CA3 περιοχή του ιππόκαμπου, η οποία σχετίζεται σημαντικά με την επεισοδιακή μνήμη, ενώ η επίδραση των LGI1 αντισωμάτων μπορεί

να προκαλέσει εστιακή ατροφία αυτής της περιοχής [11].

Κλινικά τα LGI1 αντισώματα σχετίζονται συχνότερα με μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα και επιληψία. Οι ασθενείς με LGI1 εγκεφαλίτιδα είναι συνήθως άντρες μεγαλύτεροι σε ηλικία [διάμεση ηλικία 65 ετών], και σπάνια έχουν υποβάθρο νεοπλασίας, συγκριτικά με άλλες αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες, με πιο κοινό το θύμωμα (~13% των περιπτώσεων) [12]. Αυξημένοι τίτλοι LGI1 αντισωμάτων μπορεί να εντοπιστούν τόσο στον ορό όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Το ENY των ασθενών αυτών σπάνια είναι φλεγμονώδες. Στη μαγνητική τομογραφία μπορεί να παρατηρείται αυξημένο σήμα στις FLAIR και T2 ακολουθίες στον έσω κροταφικό λοβό και περίπου στο 13% των περιπτώσεων αυξημένο σήμα στην T1 ακολουθία στα βασικά γάγγλια [12,13]. Συχνά παρατηρείται και συνοδός υπονατριαιμία [13].

Οι ασθενείς με LGI1-IgG μπορεί να εμφανίσουν νωρίς χαρακτηριστικές προσωποβραχιόνιες δυστονικές κρίσεις (Faciobrachial Dystonic Seizures - FBDS). Πρόκειται για ετερόπλευρες συσπάσεις στο πρόσωπο και στο άνω άκρο, με ή χωρίς συμμετοχή και του κάτω άκρου, διάρκειας μερικών δευτερολέπτων, που μπορεί ακόμα και να ξεπεράσουν τις 100 συσπάσεις στο 24ωρο [14]. Οι FBDS ανταποκρίνονται ελάχιστα στην αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή, αλλά απαντούν στην ανοσοθεραπεία [15]. Η έγκαιρη ανοσοθεραπεία είναι ζωτικής σημασίας και για την αντιμετώπιση της γνωστικής έκπτωσης και την πρόληψη υπολειμματικής διαταραχής [15]. Επιπλέον, η LGI1 εγκεφαλίτιδα συχνά συνοδεύεται και από περιφερικές εκδηλώσεις, όπως υπερδιεγερσιμότητα των περιφερικών νευρών [16]. Τέτοιες όμως εκδηλώσεις μπορεί να παρατηρηθούν και μεμονωμένα.

2.2. Αντι-CASPR2 αντισώματα – αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, νευρομυοτονία και σύνδρομο Morvan

Η πρωτεΐνη contactin associated protein 2 (CASPR2), όπως και η LGI1, συμμετέχει λειτουργικά στη σταθεροποίηση του συμπλέγματος των VGKC [10,17]. Είναι μόριο κυτταρικής προσκόλλησης το οποίο εκφράζεται στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ, ειδικότερα εγγύς των παρακομβικών περιοχών των εμύελων αξόνων, στους GABAεργικούς ενδιάμεσους νευρώνες του ιππόκαμπου και στις διεγερτικές συνάψεις του εγκεφαλικού φλοιού [18].

Τα CASPR2 αντισώματα ανήκουν κυρίως στην IgG4 υπόταξη, όπως και τα LGI1, και δρουν αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση με την πρωτεΐνη κοντακτίνη 2 (contactin-2), με αποτέλεσμα το λειτουργικό αποκλεισμό της αλληλεπίδρασης των μορίων προσκόλλησης [19].

Στο παρελθόν, είχε θεωρηθεί πως τα αυτοαντισώματα CASPR2 συνδέονται με ένα φαινότυπο με πε-



ριφερικές εκδηλώσεις, όπως η υπερδιεγερσιμότητα των περιφερικών νευρών, τώρα όμως γνωρίζουμε ότι σε πάνω από 60% των περιπτώσεων υπάρχουν εκδηλώσεις από το ΚΝΣ, ιδιαίτερα σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας [16]. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων είναι ευρύ, συμπεριλαμβάνοντας μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, δυσσυντονία, υπερδιεγερσιμότητα, νευροπάθεια, νευρομυοτονία, επιληψία, παρεγκεφαλιδική αταξία και σύνδρομο Morvan. Το σύνδρομο Morvan αποτελεί μια σπάνια συνδρομική εκδήλωση της CASPR2 αυτοανοσίας, με υπερδιεγερσιμότητα κεντρικού, περιφερικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος [12,13]. Αξίζει να σημειωθεί πως η παρουσία CASPR2 αυτοαντισωμάτων συνδέεται, επίσης, με νεοπλάσιες, συχνότερα με την παρουσία θυμώματος (<20%). Όταν δε υπάρχει ταυτόχρονη παρουσία LGI1 και CASPR2 αντισωμάτων, αυξάνεται και η πιθανότητα ύπαρξης υποκείμενης νεοπλάσιας [20–23].

2.3. Αντι-IgLON5 αντισώματα – παραΰνιες, στελεχιαία διαταραχή, αστάθεια βάδισης

Η πρωτεΐνη immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5 (IgLON5) είναι ένα μόριο προσκόλλησης της κυτταρικής επιφάνειας των νευρώνων του ΚΝΣ, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική προσκόλληση και σηματοδότηση, μέσω της αλληλεπίδρασής της με άλλες πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, και πιθανολογείται πως μεσολαβεί στη σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης [24]. Επιπρόσθετα, η IgLON5 θεωρείται πως συμμετέχει στη διατήρηση της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) και εμπλέκεται σε διαδικασίες που σχετίζονται με τη νευρογένεση και τη νευροπλαστικότητα [25–27].

Τα αντι-IgLON5 αντισώματα μπορεί να ανήκουν στην υπόταξη IgG4 ή IgG1, με τα IgG4 αντισώματα να επικρατούν [24,28,29]. Η παρουσία τους θεωρείται πως διαταράσσει την αλληλεπίδραση κυτταρικής επιφάνειας και κυτταροσκελετού, οδηγώντας παράλληλα σε ανώμαλη συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης tau, με εντόπιση κυρίως στο στέλεχος και στον υποθάλαμο [30,31]. Αυτό είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον, καθώς υποδηλώνει μια ασυνήθιστη σύνδεση μεταξύ αυτοανοσίας και νευροεκφύλισης [31].

Τα αντι-IgLON5 αντισώματα σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, το οποίο ακόμα εξελίσσεται. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου αποτελούν οι παραΰνιες (REM και non-REM), οι οποίες αρχικά περιγράφηκαν με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και υπνική άπνοια [25,32,33]. Στο φάσμα των εκδηλώσεων των αντι-IgLON5 αντισωμάτων επιπλέον ανήκουν η προοδευτικά επιδεινούμενη προμνηκική συνδρομή, η αστάθεια βάδισης, η γνωστική έκπτωση, αλλά και κινητικές διαταραχές, συχνότερα κраниοπροσωπικές δυσκινήσιες, δυστονία, χορεία και διαταραχές στην οφθαλμοκίνηση [32,34]. Συνεπώς, η παρουσία πολλαπλών κινητικών διαταραχών, διαταραχών του

ύπνου, προμνηκικού συνδρόμου και γνωστικής έκπτωσης θα πρέπει να εγείρει την κλινική υποψία IgLON5 διαταραχής [35].

Πρόσφατα, έχουν επίσης αναφερθεί μερικές περιπτώσεις ασθενών με φαινότυπο που προσομοιάζει αυτόν της νόσου του κινητικού νευρώνα. Κύριες εκδηλώσεις αποτελούσαν η δυσφαγία, η μυϊκή αδυναμία των άκρων, η σπαστικότητα, οι δεσμιδώσεις της γλώσσας και η μυϊκή ατροφία των άνω άκρων [36–38]. Παρόλο που ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν βελτίωση με την ανοσοθεραπεία, ο κλινικός φαινότυπος μοιάζει κυρίως με των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως συνάδει με την παθολογοανατομική εικόνα του εγκεφάλου, η οποία αποκαλύπτει νευρωνική απώλεια και εκτεταμένες εναποθέσεις υπερφωσφορυλιωμένης tau πρωτεΐνης [13,32,39].

2.4. Αντι-DPPX αντισώματα – αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, υπερδιεγερσιμότητα ΚΝΣ και Γαστρεντερικού

Η dipeptidyl-peptidase-like πρωτεΐνη 6 (DPPX) ρυθμίζει την έκφραση των τασεο-ελεγχόμενων διαύλων καλίου στον ιππόκαμπο, στην παρεγκεφαλίδα και στο ραβδωτό σώμα του ΚΝΣ, αλλά και στο μυεντερικό πλέγμα, το λεγόμενο «δεύτερο εγκεφαίο» που επικοινωνεί με το ΚΝΣ [8].

Τα αντι-DPPX αντισώματα μπορεί να ανήκουν στην υπόταξη IgG4 ή IgG1 και μειώνουν αναστρέψιμα τα επίπεδα DPPX and Kv4.2 διαύλων καλίου της κυτταρικής μεμβράνης σε καλλιέργειες νευρώνων, αυξάνοντας τη νευρωνική διεγερσιμότητα στους μυεντερικούς νευρώνες, αλλά και προκαλώντας υπερδιέγερση σε καλλιέργειες νευρώνων του ιππόκαμπου [40,41].

Οι ασθενείς με αντι-DPPX αντισώματα, λόγω της ευρείας κατανομής των συμπλεγμάτων Kv4.2, παρουσιάζουν ποικίλη νευρολογική σημειολογία. Συχνά εκδηλώνουν πρόδρομες διαρροϊκές κενώσεις και σημαντική απώλεια βάρους, ακολουθούμενη από γνωστική δυσλειτουργία, ελλείμματα μνήμης ή ακόμα και ψυχιατρική συμπτωματολογία, στο πλαίσιο της αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας, υπερδιέγερση του ΚΝΣ, υπερεκπληξία, μυόκλονο, τρόμο, αταξία, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές της οφθαλμοκίνησης, αλλά και δυσσυντονία [40–44]. Η τριάδα της νοτικής διαταραχής, της απώλειας βάρους λόγω γαστρεντερικών συμπτωμάτων, και της υπερδιεγερσιμότητας του ΚΝΣ, εγείρει την κλινική υποψία DPPX αυτοανοσίας [35].

Η DPPX διαταραχή, αν και περιλαμβάνει αντισώματα των υποτάξεων IgG1 και IgG4, ανταποκρίνεται καλύτερα στην ανοσοθεραπεία δεύτερης γραμμής, τις περισσότερες φορές με rituximab [43]. Επίσης, τα νεοπλάσματα των Β-κυττάρων που έχει περιγραφεί να συνυπάρχουν μπορούν να ανταποκριθούν θετικά στην ανοσοθεραπεία [43].





3. Συμπέρασμα.

Η αναγνώριση των χαρακτηριστικών κλινικών συνδρόμων που περιγράφηκαν έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς πρόκειται για παθήσεις με βαριά συμπτωματολογία και η πρόγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έγκαιρη και σωστή θεραπεία. Γνωρίζουμε ότι τα αντισώματα IgG4 εμποδίζουν την σύνδεση των πρωτεϊνών και τη συναπτική μεταβίβαση, ενώ δεν ενεργοποιούν τον καταρράκτη του συμπληρώματος ή την κυτταρική ανοσιακή απάντηση. Αυτό εξηγεί γιατί τα IgG4 ANN δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία με IVIg που χορηγείται σε παρόμοιες παθήσεις, ενώ με θεραπείες έναντι των Β λεμφοκυττάρων, όπως το rituximab παρατηρείται πολύ καλή ανταπόκριση.

Βιβλιογραφία

- [1] Konecny I, Yilmaz V, Lazaridis K, Tzartos J, Lenz TL, Tzartos S, et al. Common Denominators in the Immunobiology of IgG4 Autoimmune Diseases: What Do Glomerulonephritis, Pemphigus Vulgaris, Myasthenia Gravis, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Autoimmune Encephalitis Have in Common? *Front Immunol.* 2021 Jan 29;11.
- [2] Endmayr V, Tunc C, Ergin L, de Rosa A, Weng R, Wagner L, et al. Anti-Neuronal IgG4 Autoimmune Diseases and IgG4-Related Diseases May Not Be Part of the Same Spectrum: A Comparative Study. *Front Immunol.* 2022 Jan 14;12.
- [3] Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JKC, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3061–7.
- [4] Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Vol. 16, *Nature Reviews Rheumatology.* Nature Research; 2020. p. 702–14.
- [5] Konecny I. A New Classification System for IgG4 Autoantibodies. *Front Immunol.* 2018 Feb 12;9.
- [6] Yamamoto M. B cell targeted therapy for immunoglobulin G4-related disease. *Immunol Med.* 2021 Oct 2;44(4):216–22.
- [7] Saitakis G, Chwalisz BK. The neurology of IGG4-related disease. *J Neurol Sci.* 2021 May;424:117420.
- [8] Konecny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: New insights and new family members. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102646.
- [9] Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol.* 2015 Aug;22(8):1151–61.
- [10] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev.* 2017 Apr;97(2):839–87.
- [11] Miller TD, Chong TTJ, Aimola Davies AM, Ng TWC, Johnson MR, Irani SR, et al. Focal CA3 hippocampal subfield atrophy following LGI1 VGKC-complex antibody limbic encephalitis. *Brain.* 2017 May 1;140(5):1212–9.
- [12] Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, McKeon A, Britton JW, Schmeling JE, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol.* 2017 Jul;82(1):79–92.
- [13] Zekeridou A. Neuroimmunology: Multiple Sclerosis, Autoimmune Neurology and Related Diseases. 1st, 2021st ed. Amanda L. Piquet, Enrique Alvarez, editors. Springer International Publishing; 2021. 175–187 p.
- [14] Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):302–9.
- [15] Thompson J, Bi M, Murchison AG, Makuch M, Bien CG, Chu K, et al. The importance of early immunotherapy in patients with facio-brachial dystonic seizures. *Brain.* 2018 Feb 1;141(2):348–56.
- [16] Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, McKeon A, Jeff W, Schmeling JE, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG positive patients. *Ann Neurol.* 2017;(82):79–82.
- [17] Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):302–9.
- [18] Fernandes D, Santos SD, Coutinho E, Whitt JL, Beltrão N, Rondão T, et al. Disrupted AMPA Receptor Function upon Genetic- or Antibody-Mediated Loss of Autism-Associated CASPR2. *Cerebral Cortex.* 2019 Dec 17;29(12):4919–31.
- [19] Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol.* 2018 Jan;83(1):40–51.
- [20] van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol.* 2017 May





- 18;13(5):290–301.
- [21] Vale TC, Pedrosa JL, Dutra LA, Azevedo L, Filho LHP, Prado LBF, et al. Morvan syndrome as a paraneoplastic disorder of thymoma with anti-CASPR2 antibodies. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10076):1367–8.
- [22] Lancaster E, Huijbers MGM, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):303–11.
- [23] Vincent A, Irani SR. Caspr2 Antibodies in Patients with Thymomas. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010 Oct;5(10):S277–80.
- [24] Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017 May 2;88(18):1736–43.
- [25] Kubick N, Brösamle D, Mickael ME. Molecular Evolution and Functional Divergence of the IgLON Family. *Evolutionary Bioinformatics*. 2018 Jan 21;14:117693431877508.
- [26] Hashimoto T, Maekawa S, Miyata S. IgLON cell adhesion molecules regulate synaptogenesis in hippocampal neurons. *Cell Biochem Funct*. 2009 Oct;27(7):496–8.
- [27] Karis K, Eskla KL, Kaare M, Täht K, Tuusov J, Visnapuu T, et al. Altered Expression Profile of IgLON Family of Neural Cell Adhesion Molecules in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Schizophrenic Patients. *Front Mol Neurosci*. 2018 Jan 29;11.
- [28] Nissen MS, Blaabjerg M. Anti-IgLON5 Disease: A Case With 11-Year Clinical Course and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019 Oct 2;10.
- [29] Sabater L, Planagumà J, Dalmau J, Graus F. Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome. *J Neuroinflammation*. 2016 Dec 1;13(1):226.
- [30] Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol*. 2016 Oct 29;132(4):531–43.
- [31] Zhang YZ, Ni Y, Gao YN, Shen DD, He L, Yin D, et al. Anti-IgLON5 disease: a novel topic beyond neuroimmunology. *Neural Regen Res*. 2023;18(5):1017.
- [32] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):575–86.
- [33] Kubick N, Brösamle D, Mickael ME. Molecular Evolution and Functional Divergence of the IgLON Family. *Evolutionary Bioinformatics*. 2018 Jan 21;14:117693431877508.
- [34] Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, Marti MJ, Titulaer MJ, Crijnen Y, et al. Frequency and Characterization of Movement Disorders in Anti-IgLON5 Disease. *Neurology*. 2021 Oct 5;97(14):e1367–81.
- [35] Dalakas MC. Autoimmune Neurological Disorders with IgG4 Antibodies: a Distinct Disease Spectrum with Unique IgG4 Functions Responding to Anti-B Cell Therapies. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr 15;19(3):741–52.
- [36] Sista SR, Crum B, Aboseif A, Devine MF, Zekeridou A, Hammami MB, et al. Motor-neuron-disease-like phenotype associated with IgLON5 disease. *J Neurol*. 2022 Nov 20;269(11):6139–44.
- [37] Werner J, Jelcic I, Schwarz EI, Probst-Müller E, Nilsson J, Schwizer B, et al. Anti-IgLON5 Disease. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2021 Mar 4;8(2):e962.
- [38] Tao Q, Wei Q, Song S, Yin X. Motor neuron disease-like phenotype associated with anti-IgLON5 disease. *CNS Neurosci Ther*. 2018 Dec 13;24(12):1305–8.
- [39] Honorat JA, Komorowski L, Josephs KA, Fechner K, St Louis EK, Hinson SR, et al. IgLON5 antibody. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2017 Sep 18;4(5):e385.
- [40] Piepgras J, Höltje M, Michel K, Li Q, Otto C, Drenckhahn C, et al. Anti-DPPX encephalitis. *Neurology*. 2015 Sep 8;85(10):890–7.
- [41] Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martinez-Hernandez E, et al. DPPX antibody-associated encephalitis. *Neurology*. 2017 Apr 4;88(14):1340–8.
- [42] Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol*. 2013 Jan;73(1):120–8.
- [43] Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology*. 2014 Nov 11;83(20):1797–803.
- [44] Dalakas MC. Stiff-person Syndrome and GAD Antibody-spectrum Disorders: GABAergic Neuronal Excitability, Immunopathogenesis and Update on Antibody Therapies. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr 27;19(3):832–47.



ΟΙ IGG4-ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μακρή Ελένη ^{1,2}, Τσίπτσιος Δημήτριος ^{1,2}, Ηλιόπουλος Ιωάννης ^{1,2}

¹ Διιδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Νευροανοσολογία», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης & Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

² Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Περίληψη

Ένας αριθμός αναφορών στη τρέχουσα βιβλιογραφία περιγράφει ασθενείς με προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ) οι οποίοι εμπίπτουν στα κριτήρια παθογένειας IgG4 μεσολαβούμενων αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα περιστατικά αφορούν αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια, ποληληπή μονονευρίτιδα, νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος, anti-MuSK βαρεία μυασθένεια, νευρομυτονία, σύνδρομο Morvan και σύνδρομο διάχυτου άλγους. Στο άρθρο αυτό γίνεται ανασκόπηση της ανοσοπαθολογίας και της κλινικής εικόνας των παθήσεων του ΠΝΣ που σχετίζονται με IgG4 αντισώματα.

Λέξεις ευρετηρίου: IgG4-παθήσεις και περιφερικό νευρικό σύστημα, anti-Musk βαρεία μυασθένεια, νευροφασκίνη-155, κοντακτιν 1, CASPR2 IgG4, αντι-NF 140, αντι -NF 186.

IGG4-MEDIATED AUTOIMMUNE DISEASES OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Eleni Makri ^{1,2}, Dimitrios Tsipsios ^{1,2}, Ioannis Iliopoulos ^{1,2}

¹ Master's Program in Neuroimmunology, Aristotle University of Thessaloniki & Democritus University of Thrace

² University Department of Neurology, Democritus University of Thrace

Abstract

A number of reports in the current literature describe patients with peripheral nervous system (PNS) involvement who meet the pathogenicity criteria of IgG4-mediated antibody diseases. Such cases present with large-fibre peripheral sensorimotor neuropathy, mononeuritis multiplex, autonomic neuropathy, anti-MuSK myasthenia gravis, neuromyotonia, Morvan syndrome and diffuse pain syndrome. This article reviews the immunopathology and clinical findings of PNS diseases associated with IgG4 antibodies.

Key words: IgG4-related disorders and peripheral nervous system, anti Musk myasthenia gravis, neurofascin-155, contantin-1, CASPR2 IgG4, αντι-NF 140, αντι -NF 186

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι IgG4 μεσολαβούμενες αυτοάνοσες παθήσεις συνιστούν μια αναδυόμενη ομάδα αυτοάνοσων νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων τάξης IgG4 [1,2].

Τα IgG4 αντισώματα αποτελούν υποτάξη των IgG ανοσοσφαιρινών, με ιδιότητες που ξεχωρίζουν των IgG1-3. Στους υγιείς ενήλικες, είναι η IgG ανοσοσφαιρίνη με τη μικρότερη συγκέντρωση στο οργανισμό (0,08-1,4 g/L και 5% της συνολικής IgG) [1-4].

Τα IgG αντισώματα απαρτίζονται από δύο βαριές και δύο ελαφριές πολυπεπτιδικές αλυσίδες συνδεδεμένες μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Κάθε αλυσίδα αποτελείται από μία σταθερή περιοχή (Fc), στο καρβοξυτελικό άκρο, και μια μεταβλητή περιοχή (Fab), στο αμινοτελικό άκρο αυτής. Οι IgG1-3 ανοσοσφαιρίνες απαρτίζονται από δύο πανομοιότυπες

περιοχές πρόσδεσης αντιγόνου, που προσδένουν στον ίδιο τύπο αντιγόνου [5]. Στα μόρια IgG4 οι ελαφριές και οι βαριές αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με μη-ομοιοπολικούς δεσμούς. Λόγω της ιδιαίτερης τεταρτογενούς δομής του μορίου, οι βαριές αλυσίδες των IgG4 μπορούν να αποχωριστούν και να συζευχθούν εκ νέου με άλλες, δημιουργώντας μόρια IgG4 με δύο διαφορετικές μεταβλητές περιοχές. Έτσι, σε αντίθεση με τα IgG1-3, τα IgG4 αντισώματα μπορούν να είναι δίκλινα. Η ιδιότητα αυτή αποτρέπει τη διασταυρούμενη σύνδεση πανομοιότυπων αντιγόνων, ενώ επιτρέπει τη συνεχή ανταλλαγή Fab περιοχών (Fab- arm exchange). Υπολογίζεται πως το 99% των IgG4 αντισωμάτων είναι δίκλινα, φαινόμενο που παρατηρείται και σε νοσο-ειδικά αντισώματα, όπως τα IgG4 αντισώματα έναντι του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης (Muscle-Specific tyrosine Kinase - MuSK).





Πειραματική μελέτη, μάλιστα, έδειξε πως μονόκλιωνα IgG4 MuSK αντισώματα δεν προκαλούσαν έντονη μυϊκή αδυναμία σε πειραματόζωα, όπως συμβαίνει με τα δίκλιωνα anti-MuSK, επιβεβαιώνοντας πως η συνεχής ανταλλαγή Fab περιοχών σχετίζεται με την παθογένεια των IgG4 αυτοάνοσων νοσημάτων [6-8]. Σε συνδυασμό με τις ιδιότητες της Fc περιοχής των IgG4 προκύπτουν τα ακόλουθα ιδιαίτερα γνωρίσματα της υποτάξης αυτής. Αρχικά, τα IgG4 αντισώματα παρουσιάζουν χαμηλή δυνατότητα ενεργοποίησης του συμπληρώματος, λόγω αδυναμίας πρόσδεσης στο κλάσμα C1q και αναστολής της IgG4-C1q ενεργοποίησης. Ακολούθως, παρουσιάζουν μειωμένη πρόσδεση στους ενεργοποιητικούς Fcγ υποδοχείς. Κατά συνέπεια, τα IgG4 δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Λαμβάνοντας υπόψη και τα προηγούμενα θεωρούνται ανοσολογικά αδρανή [5, 10-14]. Τέλος, τα IgG4 αντισώματα έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται με άλλες ανοσοσφαιρίνες, μέσω αλληλεπίδρασης Fc-Fc. Η ιδιότητα αυτή οδηγεί στη συσώρευση IgG4 και στο σχηματισμό IgG4 ανοσοσυμπλεγμάτων, που παρατηρούνται στη σχετιζόμενη με IgG4 νόσο, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στη μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα. Παρά ταύτα, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί εάν η προαναφερθείσα ιδιότητα παίζει ρόλο στη παθογένεια των IgG4 στα αυτοάνοσα νοσήματα που μεσολαβούνται από IgG4 αντισώματα [15-21]. Τα IgG4 αντισώματα συνήθως εμφανίζονται μετά από μακροχρόνια έκθεση σε κάποιο αντιγόνο, όπως στην ανοσολογική απόκριση, συχνά ως αντιφλεγμονώδης απάντηση στην IgE-διαμεσολαβούμενη αλληλεγγύη αντίδραση. Παρουσιάζουν, λοιπόν, μεγάλη συγγένεια με το αντιγόνο [1, 22].

IgG4 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η IgG4 σχετιζόμενη νόσος αποτελεί μία νοσολογική οντότητα που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1961 ως χρόνια σκληρυντική παγκρεατίτιδα. Το 2011 θεσπίστηκαν τα κριτήρια ταξινόμησης και διάγνωσης της IgG4 σχετιζόμενης νόσου [23]. Η νόσος χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση IgG4 στον ορό, μονήρη, ποληλαπή, τοπική ή διάχυτη διόγκωση οργάνων ή οίδημα και ιστική διήθηση από IgG4-θετικά πλάσματοκύτταρα με ίνωση. Πιο συχνές εκδηλώσεις στο νευρικό σύστημα είναι η υποφυσίτιδα, η υπερτροφική παχυμηνιγγίτιδα και η προσβολή του οφθαλμικού κόγχου. [24] Υπάρχουν επιπλέον αναφορές για ασθενείς με νευροπάθεια με χαρακτηριστικά συμβατά με την IgG4-ΣΝ. Τα περιστατικά αφορούν αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια, ποληλαπή μονονευρίτιδα, ενώ υπάρχουν αναφορές και για συμμετοχή ινών του αυτόνομου νευρικού συστήματος [25-32]. Παθολογοανατομικά παρασκευάσματα κάνουν λόγω για ίνωση και διήθηση από IgG4(+) πλάσματοκύτταρα

στο επινεύριο και μειωμένη πυκνότητα εμμύελων ινών λόγω νευροαξονικής εκφύλισης [31,32], ενώ άλλες αναφορές κάνουν λόγω για αγγειοιδική προσβολή [29]. Τέλος έχουν βρεθεί ελάχιστα αντιγόνο-ειδικά IgG4 αυτοαντισώματα στην IgG4-ΣΝ έναντι στόχων, όπως η Laminin 511 E8, η Galectin-3 και η Annexin A11, χωρίς επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν τη συμμετοχή τους στη παθογένεια της νόσου [33].

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΑ ΑΠΟ IgG4 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος που μεσολαβούνται από IgG4 αντισώματα μπορούν να υποδιαιρεθούν σε κατηγορίες με βάση τα αξιώματα του Witebsky και τις παρατηρήσεις των Naparstek και Plotz [34-36], κατάταξη που προτείνεται και από την Koneczny στη βιβλιογραφία των IgG4 νοσημάτων [2, 9].

Κριτήρια παθογένειας ενός IgG4 αντισώματος:

1. Εύρεση αυτοαντισωμάτων της υποκατηγορίας IgG4 έναντι εξωκυττάριου αντιγόνου.
2. In vitro αναπαραγωγή ενός παθογονικού μηχανισμού του απομονωμένου IgG4 αντισώματος. Κάθαρση αντισώματος από τον ορό ενός ασθενή ή κλωνοποιημένα αντισώματα από κλώνο IgG4+ B-λεμφοκυττάρων ασθενών.
3. Αναπαραγωγή ασθένειας σε ζώα με παθητική μεταφορά IgG4 από ασθενείς, μονοκλωνικού IgG ή scFv (τμήματα μεταβλητής περιοχής μονής αλυσίδας) από κλώνους IgG4+ B-λεμφοκυττάρων ασθενών.

Αυτοαντισώματα **IgG4 με επικυρωμένη παθογένεια (κατηγορία I)**. Σε αυτές τις ασθένειες, το IgG4 αποδεικνύεται ότι είναι παθογόνο πληρώντας και τα τρία κριτήρια ταξινόμησης. Είναι σημαντικό ότι μια παθητική μεταφορά καθαρισμένου IgG4 θα μπορούσε να αναπαράγει την ασθένεια σε πειραματόζωα. Αυτό σημαίνει ότι αυτές οι ασθένειες προκαλούνται σίγουρα από παθογόνα αυτοαντισώματα IgG4. Παραδείγματα στο ΠΝΣ είναι η anti-MuSK βαρεία μυασθένεια και η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια (CIDP), που σχετίζεται με αντισώματα έναντι της νευροφασκίνης 155 (Neurofascin 155 - NF155) και της κοντακτίνης 1 (Contactin-1 - CNTN1).

Αυτοαντισώματα **IgG4 με μη-επικυρωμένη παθογονικότητα (κατηγορία II)**. Αυτοάνοσα νοσήματα με IgG4 αντισώματα όπου η παθογένεια του IgG4 δεν έχει ακόμη αποδειχθεί, αλλά υπάρχει ισχυρή υποψία. Συνήθως τα αντισώματα έχουν αποδειχθεί ότι είναι παθογόνα in vitro, αλλά απουσιάζουν τα in vivo στοιχεία από την παθητική μεταφορά του IgG4 του ασθενούς σε πειραματόζωο. Τέτοια αντισώματα σε παθήσεις του ΠΝΣ είναι τα αντισώματα έναντι του νευρωνικού αντιγόνου της πρωτεΐνης που σχετίζεται με την κοντα-





κτίν 2 (Contactin-associated protein-like 2 CASPR2).

IgG4 αυτοαντισώματα με ασαφή συμβολή στην παθολογία (Κατηγορία III). Σε αυτά τα νοσήματα είτε δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να εκτιμηθεί ο ρόλος του IgG4 ως προς την παθολογία, είτε η παθολογία του IgG4 είναι απίθανη, λόγω εμπλοκής της ενεργοποίησης του συμπληρώματος ή άλλων μη αντισωματοεξαρτώμενων πολύπλοκων μηχανισμών, οι οποίοι καθιστούν απίθανη την συμμετοχή των IgG4 αντισωμάτων. Τέτοιες περιπτώσεις είναι ασθενείς με CIDP και συνυπάρχοντα IgG4 αντισώματα έναντι CASPR1, NF140 και NF186 [9, 37, 38].

Αντι-MuSK Βαρεία Μυασθένεια.

Η MuSK είναι μια πρωτεΐνη της νευρομυϊκής σύναψης. Συνεπώς, ασθενείς με MuSK αυτοαντισώματα αναπτύσσουν κλινική εικόνα βαρείας μυασθένειας [39].

Η MuSK διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη και συντήρηση της νευρομυϊκής σύναψης. Αναλυτικότερα, η πρωτεΐνη αγγρίνη που απελευθερώνεται από τον προσυναπτικό κινητικό νευρώνα δεσμεύεται από τον μετασυναπτικό διαμεμβρανικό υποδοχέα (LRP4-, low-density lipoprotein receptor-related protein 4). Ο τελευταίος αλληλεπιδρά με τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη MuSK. Η συνακόλουθη ενεργοποίηση του συμπλέγματος LRP4-MuSK οδηγεί στον αυτοπολυμερισμό πρωτεϊνών, όπως είναι η ραβίνη και η λαμινίνη, που λειτουργούν σαν “σκαλωσιά”, πάνω στην οποία συσσωρεύονται και σταθεροποιούνται οι μετασυναπτικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης (AChRs), ώστε, τελικά, να δημιουργηθεί η ώριμη νευρομυϊκή σύναψη [40].

Τα αντισώματα MuSK είναι κυρίως IgG4 [41,42] και in vitro μπορούν να υποβληθούν σε ανταλλαγή Fab τμημάτων [7]. In vivo επίσης φαίνεται πως ως και το 99% των αντισωμάτων MuSK είναι δίκλινα.

Τα αντι-MuSK αναγνωρίζουν αρκετούς επιτόπους της MuSK πρωτεΐνης, αλλά συνδέονται κυρίως με μία περιοχή που ομοιάζει με Ig [39, 42-45] και περιέχει δύο λειτουργικά σημαντικές υποπεριοχές, μια που απαιτείται για τον διμερισμό της MuSK και μια δεύτερη που παίζει κομβικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ LRP4 και MuSK [46], υποδηλώνοντας τις λειτουργικές συνέπειες της δέσμησης του αντισώματος με την πρωτεΐνη MuSK. Γίνεται σαφές λοιπόν ότι τα αντισώματα MuSK μπλοκάρουν τη σύνδεση μεταξύ LRP4 και MuSK [41,45, 47], γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση και φωσφορύλωση της MuSK [47] και τελικά μειωμένη συσσώρευση AChRs στη νευρομυϊκή σύναψη. Ο μηχανισμός αποκλεισμού είναι μοναδικός για τα αντισώματα της υποτάξης IgG4. Ωστόσο, τα αντισώματα υποτάξης IgG1-3 ήταν, επίσης, σε θέση να μειώσουν τη συσσώρευση των AChRs in vitro [41].

Σημαντική παρατήρηση είναι πως το σθένος των αντισωμάτων παίζει επίσης ρόλο στην παθολογία των

αντι-MuSK. Τα IgG4 MuSK αντισώματα είναι δίκλινα και δεσμεύουν μονοσθενώς τη MuSK. Η μονοσθενής αυτή δέσμηση αποκλείει το μονοπάτι LRP4-MuSK και μειώνει τη συσσώρευση AChRs στη νευρομυϊκή σύναψη [41]. Δισθενή ανασυνδυασμένα αντισώματα MuSK φαινόταν να συνδέονται με τη MuSK και προκαλούν φωσφορύλωση με αποτέλεσμα συσσώρευση AChRs, που είναι ανεξάρτητη από την αγγρίνη [48]. Η ανακάλυψη αυτή μπορεί να προτείνει έναν άλλο μηχανισμό δράσης για IgG1-3 αντισώματα έναντι MuSK όπου με αυτόν τον μηχανισμό μπορεί να εξαντλήσουν τη νευρομυϊκή σύναψη από AChRs και να οδηγήσουν στο σχηματισμό έκτοπων συστάδων AChRs.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί η ανάδρομη σηματοδότηση από τα αντισώματα MuSK προς τον κινητικό νευρώνα, αφού προσυναπτικά παρατηρήθηκε τόσο σε ασθενείς με anti-MuSK βαρεία μυασθένεια όσο και σε ζωικά μοντέλα μείωση της ποσοτικής απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης, καθώς και δομικές ανωμαλίες στην αρχιτεκτονική της νευρομυϊκής σύναψης [49-53]. Το μόριο LRP4 φάνηκε να συμβάλει σε μια ανάδρομη σηματοδότηση στον κινητικό νευρώνα [54,55] και, επομένως, είναι πιθανό να εμπλέκεται η δέσμηση του MuSK στο LRP4.

Τέλος μια μελέτη με μεταφορά αντισωμάτων MuSK από ασθενείς σε ποντίκια έδειξε μειωμένο χρόνο εξερεύνησης σε δοκιμασίες αναγνώρισης νέων αντικειμένων. Δεδομένης της ύπαρξης του μορίου MuSK και εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, υπήρξε η υπόθεση πως το φαινόμενο αυτό μπορεί να αντικατοπτρίζει γνωστικά ελλείμματα, αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί πως οφειλόταν σε μυϊκή αδυναμία. Η μελέτη αυτή ανοίγει λοιπόν ένα νέο πεδίο έρευνας [56].

Η anti-MuSK βαρεία μυασθένεια αποτελεί το 7% των ασθενών με βαρεία μυασθένεια. Ο φαινότυπος αυτών των ασθενών ομοιάζει, σε γενικές γραμμές, με αυτό των ασθενών με βαρεία μυασθένεια σχετιζόμενη με αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Ωστόσο, στην anti-MuSK βαρεία μυασθένεια παρουσιάζεται συχνότερα εκλεκτική προσβολή των τραχηλικών μυών, των μυών της γλώσσας και της ωμικής ζώνης, καθώς και των προμηκικών μυών [57-59]. Η νόσος έχει μεγαλύτερη επίπτωση σε ηλικίες κάτω των 40 ετών και, κυρίως, αφορά νεαρές γυναίκες [59-61]. Η MuSK βαρεία μυασθένεια παρουσιάζει γεωγραφική ποικιλομορφία με επίπτωση 0,3 ασθενείς και επιπολάσμο 2.9 ανά εκατομμύριο ανά έτος. [62]. Τέλος έχει βρεθεί συσχέτιση με τον απλότυπο HLA DR14-DQ5 [63-65].

CIDP με αντισώματα έναντι της Contactin-1

Η CNTN1 είναι ένα μόριο προσκόλλησης της επιφάνειας του νευράξονα. Η CNTN1 συνδέεται με την CASPR1 και τη NF155 πρωτεΐνη στην επιφάνεια των ολιγοδενδροκυττάρων στο ΚΝΣ [66-69]. Στο δε περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ), το σύμπλεγμα





CNTN1-CASPR1-NF155 απαιτείται για τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής της μυελίνης του νευράξονα και τη συνακόλουθη διάδοση των νευρικών ώσεων. Αυτοαντισώματα της υποτάξης IgG1 και IgG4 που στοχεύουν το CNTN1 έχουν βρεθεί σε ασθενείς με CIDP, αλληλιώνοντας τις παρακομβικές δομές [70-73]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντισώματα IgG4 έχουν μηχανισμό αποκλεισμού που εμποδίζει την αλληλεπίδραση NF155 - CNTN1 [74]. Ορισμένοι ασθενείς θετικοί σε αντισώματα CNTN1 (καθώς και θετικοί σε αντισώματα NF186) μπορεί επίσης να εμφανίσουν νεφρωσικό σύνδρομο ή, αλλιώς, «νευρο-νεφρικό σύνδρομο». Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την έκφραση των CNTN1 και NF186 στα ποδοκύτταρα του νεφρικού σπειράματος [75-77].

Εκτός από τα IgG4 αντισώματα έναντι CNTN1 φαίνεται πως παθογενετικό ρόλο έχουν και αντισώματα υποτάξης IgG3, καθώς παθητική μεταφορά ορού με IgG3 έναντι του CNTN1 σε αρουραίους προκάλεσε block αγωγιμότητας απουσία ανώμαλης παρακομβικής δομής [78]. Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός IgG3 αντισώματα, αντισώματα IgG1 και IgG4 ήταν παρόντα σε μειωμένα επίπεδα στον ορό ασθενών, αλλά στις παρακομβικές δομές εντοπίστηκαν εναποθέσεις συμπληγματος IgG3 και C1q. Φαίνεται πως τα συμπλέγματα IgG3-συμπληρώματος παίζουν ρόλο στα πρώιμα στάδια της νόσου, ενώ στη χρόνια φάση συμμετέχουν τα IgG4 αντισώματα.

Τέλος, η ασθένεια αναπαράγεται με παθητική μεταφορά καθαρμένων IgG4 αντισωμάτων έναντι CNTN1 σε πειραματόζωα [79], γεγονός που την επικυρώνει την παθογένεια των αυτοαντισωμάτων (κατηγορίας I).

CIDP με αντισώματα έναντι Neurofascin 155

Το έτερο μόριο του αξονογλοιακού συμπλέγματος, η NF155, αποτελεί επίσης στόχο IgG4 αυτοαντισωμάτων. Η NF155 είναι μια πρωτεΐνη προσκόλλησης που εκφράζεται στα κύτταρα Schwann στις παρακομβικές συνδέσεις των εμμύελων νευραξόνων [80-82]. Τα αυτοαντισώματα έναντι της NF155 (όπως στο CNTN1 και ίσως και στο CASPR1) πιστεύεται ότι παρεμποδίζουν το σύμπλεγμα νευράξονα-κυττάρου Schwann και οδηγούν σε περιφερικές νευροπάθειες [74,83-85], συμπεριλαμβανομένης της CIDP. Ωστόσο, οι ασθενείς με θετικά αντισώματα έναντι NF155 έχουν έναν ξεχωριστό κλινικό φαινότυπο με τρόπο χαμηλής συχνότητας και υψηλού εύρους με παρεγκεφαλιδικά στοιχεία, ενώ τα συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται στην ενδοφλέβια χορήγηση ανθρώπινης γ-ανοσοσφαιρίνης (IVIG) [86-89].

Δύο είναι οι παθογόνοι μηχανισμοί των NF155-IgG4 αντισωμάτων που έχουν προταθεί. Ένας μηχανισμός αποκλεισμού που αποτρέπει την αλληλεπίδραση μεταξύ CNTN1/CASPR1 και NF155 και διαταράσσει την παρακομβική δομή [74] και ένας δεύτερος μηχανισμός επαγωγής της συνάθροισης και εξάντλησης της NF155

από την επιφάνεια του κυττάρου με σαφή απουσία οποιασδήποτε λειτουργίας αποκλεισμού [90].

Στην τελευταία μελέτη, το IgG4 απομονώθηκε από υλικό πλάσματος από τρεις ασθενείς με CIDP και χρησιμοποιήθηκε για μελέτες *in vitro* σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές, καθώς και *in vivo* με παθητική μεταφορά σε αρουραίους Lewis.

Στα *in vitro* πειράματα σε κυτταρικές σειρές δεν αναδείχθηκε παρεμπόδιση στην αλληλεπίδραση μεταξύ NF155 και CNTN1/CASPR1, αλλά αντίθετα επαγωγή συνάθροισης των NF155. Σε πειράματα κυτταροκαλλιέργειας με κύτταρα Schwann, ολιγοδενδροκύτταρα ή επιμοιωμένα κύτταρα HEK293, αποδείχθηκε ότι τα IgG4 αντισώματα έναντι NF155 δεν επάγουν την εσωτερίκευση του αντιγόνου όπως θα γινόταν σε περίπτωση διασταυρούμενης σύνδεσης και ενδοκυττάρωσης. Παρόλα αυτά σε πειραματόζωα η NF155 βρέθηκε να έχει εξαντληθεί. Ο μηχανισμός εξάντλησης μέσω δράσης IgG4 παραμένει αδιευκρίνιστος. Πιθανόν η δέσμευση του αντισώματος στη θέση διάσπασης θρομβίνης στην τρίτη περιοχή ινονεκτίνης τύπου III θα μπορούσε να προκαλέσει πρωτεόλυση [91] ή μια μειωμένη αλληλεπίδραση με έναν άγνωστο συνδέτη μπορεί να προκαλέσει μειωμένη εμφάνιση NF155 στην παρακομβική περιοχή. Επίσης, είναι πιθανό τα NGF155-IgG4 αντισώματα να προκαλούν αλληλαγές διαμόρφωσης που να οδηγούν σε ομαδοποίηση της NF155 και επακόλουθη διάσπαση του NF155. Τέλος ενδέχεται το συνδεδεμένο IgG4 αντίσωμα, μέσω αλληλεπίδρασης Fc-Fc με άλλα IgG4 ή IgG1-3 να μπορούσε τελικά να οδηγήσει σε διασταυρούμενη σύνδεση και τελικά ενδοκυττάρωση του μορίου NF155.

Συμπτώματα που προσομοιάζουν την πάθηση, προκλήθηκαν μετά από χρόνια ενδορραχιαία έγχυση IgG4 αντισωμάτων έναντι NF155 σε ενήλικους αρουραίους Lewis, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών βάδισης, μειωμένης ταχύτητας αγωγιμότητας του κινητικού νευρώνα, παραπάρεσης και πλήρους παράλυσης της ουράς απουσία απομυελίνωσης [90].

CASPR2 IgG4 αντισώματα στο περιφερικό νευρικό σύστημα

Ασθενείς με αντισώματα έναντι του νευρωνικού αντιγόνου της πρωτεΐνης που σχετίζεται με την κοντακτίνη 2 (CASPR2) παρουσιάζουν ένα φάσμα παθήσεων, όπως είναι η νευρομυοτονία, το σύνδρομο Morvan και η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα [93-97]. Τα αντισώματα CASPR2 έχουν συσχετισθεί με διαφορετικά νευρολογικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου του νευροπαθητικού πόνου, διαταραχών του ύπνου, επιληπτικών κρίσεων, διαταραχών μνήμης, γνωστικών ελλειμμάτων και ψύχωσης [92,93,97-102]. Το ευρύ φάσμα διαταραχών και συμπτωμάτων οφείλεται στους διαφορετικούς ρόλους της CASPR2 στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Το CASPR2 είναι ένα μόριο κυτταρικής προσκόλλησης που σχετίζεται με





τη νευρεξίνη και εκφράζεται στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, ειδικά στην παρακομβική περιοχή των εμμύελων νευραξόνων, των GABAεργικών νευρώνων του ιππόκαμπου και στις διεγερτικές συνάψεις του φλοιού [103, 104]. Το CASPR2 σχηματίζει ένα σύμπλεγμα με την παρακομβική γλυκοπρωτεΐνη-1 των νευραξόνων (TAG-1, που ονομάζεται επίσης Contactin-2) και με τους τασσεοελεγχόμενους διαύλους καλίου Kv1.1 και Kv1.2. Έτσι αποτελεί μια πρωτεΐνη υποστρώματος για τους τασσεοελεγχόμενους διαύλους καλίου (VGKC), που ρυθμίζει τη συναπτική έκφραση του AMPA-R και, επομένως, τη συναπτική πλαστικότητα στον εγκεφαλικό φλοιό. Επίσης, παίζει ρόλο στην αντίληψη του πόνου, καθώς ρυθμίζει τη διεγερσιμότητα των γαγγλιακών κυττάρων των οπίσθιων ριζών ελέγχοντας τη διακίνηση των καναλιών Kv1 στη μεμβράνη [105].

Οι ασθενείς μπορεί να έχουν κυρίως αντισώματα IgG1 και IgG4, ενώ λόγω των διαφορετικών σημείων έκφρασης, πιστεύεται ότι τα αντισώματα CASPR2 μπορεί να έχουν διαφορετικά παθογόνα αποτελέσματα.

Τα αντισώματα IgG4 CASPR2 φαίνεται να εμποδίζουν την αλληλεπίδραση CASPR2-TAG-1 [106, 107]. Η εσωτερίκευση του CASPR2 αποκλείστηκε, καθώς τα αντισώματα σε αυτή τη μελέτη δεν φάνηκε να επηρέασαν την έκφραση CASPR2 στη κυτταρική επιφάνεια νευρώνων του ιππόκαμπου *in vitro* [106]. Μια πρόσφατη μελέτη επαλήθευσε, επίσης, τον αποκλεισμό της αλληλεπίδρασης CASPR2-TAG1 και παρατήρησε μια θετική παλίνδρομη ρύθμιση στην έκφραση του Kv1.2 στους νευρώνες του ιππόκαμπου, ως συνέπεια επώασης με αυτοαντισώματα CASPR2 [108].

Σε ένα ζωικό μοντέλο παθολογικής μεταφοράς CASPR2-IgG, παρατηρήθηκαν μειωμένα δενδριτικά επίπεδα του CASPR2, που πιθανότατα προκλήθηκαν από την εσωτερίκευση του CASPR2. Εδώ χρησιμοποιήθηκε IgG που περιείχε αντισώματα υποτάξης IgG4 και IgG1 και πιστεύεται ότι η εσωτερίκευση προκλήθηκε από τα IgG1 [109].

Στο ΠΝΣ, τα αντισώματα CASPR2 θα μπορούσαν να μειώσουν τα επίπεδα CASPR2 και επομένως να ενισχύσουν τη διεγερσιμότητα των γαγγλίων των οπίσθιων ριζών του νωτιαίου μυελού μέσω ρύθμισης των τασσεοεξαρτώμενων διαύλων καλίου (Kv1) [105], η οποία να προκαλέσει μείωση στον ουδό του πόνου και νευροπαθητικό πόνο.

Συνολικά, τα αυτοαντισώματα κατά του CASPR2 έχουν ετερογενή επίδραση στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Επιπλέον υπάρχει έλλειψη στοιχείων για την παθογένεια της υποτάξης IgG4, η οποία θα μπορούσε να ληφθεί με παθολογική μεταφορά καθαρμένων IgG4 αντισωμάτων από ασθενείς σε πειραματόζωα.

CASPR1 IgG4 αντισώματα στο ΠΝΣ

Υπάρχουν μόνο λίγες δημοσιεύσεις σε ασθενείς με

CIDP και αντισώματα υποτάξης IgG4 έναντι CASPR1, μία πρωτεΐνη που βρίσκεται στη παρακομβική περιοχή των νευρώνων ή έναντι του συμπλόκου CASPR1/CNTN1 [70, 71, 110]. Συνολικά, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά διαθέσιμα δεδομένα για τον προσδιορισμό της παθογένειας του CASPR1-IgG4.

IgG4 αντισώματα έναντι NF 140 και NF 186 στο ΠΝΣ

Σε ελάχιστους ασθενείς με CIDP, βρέθηκαν αντισώματα έναντι της νευροφασκίνης -140 και -186 (NF140, NF186), μόρια που, επίσης, εκφράζονται στις παρακομβικές περιοχές των κινητικών νευρώνων. Σε μία μελέτη περιγράφηκαν τέσσερα περιστατικά με, κυρίως, IgG4 αντισώματα και ένα με IgG3 [110]. Σε μία εκ των περιπτώσεων υπήρχαν επιπλέον αντισώματα έναντι CNTN1 [111]. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες για τον προσδιορισμό της παθογονικότητας των NF140- και NF186-IgG4 αντισωμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι IgG4 μεσοθαβούμενες αυτοάνοσες παθήσεις του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος είναι σπάνιες ασθένειες που χαρακτηρίζονται από την παρουσία αντιγονοειδικών αυτοαντισωμάτων της υποκατηγορίας IgG4. Τα προηγουμένως θεωρούμενα καθοδήθη και αντιφλεγμονώδη αντισώματα IgG4 σε αυτές τις περιπτώσεις προκαλούν σοβαρή ασθένεια. Τα αυτοαντισώματα έχουν συγκεκριμένους αντιγονικούς στόχους και είναι άμεσα παθογόνα κυρίως αναστέλλοντας τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών. Η εμφάνιση συσχέτισης HLA-DR14 και/ή DQ5 σε ορισμένες από αυτές τις ασθένειες υποδηλώνει τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό μια κοινή υποκείμενη αιτιολογία. Ο διαφορετικός τρόπος δράσης των IgG4 αντισωμάτων θέτει περιορισμούς και ανάγκη για διαφορετική στόχευση στη θεραπεία των νοσημάτων αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Konecny I. A new classification system for IgG4 autoantibodies. *Front Immunol* 2018;9.
- [2] Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, Plomp JJ, van der Maarel SM, Graus F, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol* 2015;22:1151–61.
- [3] Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2020.
- [4] Yamamoto M. B cell targeted therapy for immunoglobulin G4-related disease. *Immunol Med*. 2021
- [5] Tao MH, Smith RI, Morrison SL. Structural features of human immunoglobulin G that determine isotype-specific differences in complement



- activation. *J Exp Med* 1993;178:661–7.
- [6] Young E, Lock E, Ward DG, Cook A, Harding S, Wallis GL. Estimation of polyclonal IgG4 hybrids in normal human serum. *Immunology* 2014;142:406–13.
 - [7] Koneczny I, Stevens JAA, De Rosa A, Huda S, Huijbers MG, Saxena A, et al. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo fab-arm exchange in myasthenia gravis patients. *J Autoimmun* 2017;77:104–15.
 - [8] Vergoossen DLE, Plomp JJ, Gstöttner C, Fillié-Grijpma YE, Augustinus R, Verpalen R, et al. Functional monovalency amplifies the pathogenicity of anti-MuSK IgG4 in myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Mar 30;118(13):e2020635118.
 - [9] Koneczny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: New insights and new family members. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct;19(10):102646.
 - [10] Brekke OH, Michaelsen TE, Aase A, Sandin RH, Sandlie I. Human IgG isotypespecific amino acid residues affecting complement-mediated cell lysis and phagocytosis. *Eur J Immunol* 1994;24:2542–7.
 - [11] Canfield SM, Morrison SL. The binding affinity of human IgG for its high affinity fc receptor is determined by multiple amino acids in the CH2 domain and is modulated by the hinge region. *J Exp Med* 1991;173:1483–91.
 - [12] Sonderrmann P, Huber R, Oosthuizen V, Jacob U. The 3.2-Å crystal structure of the human IgG1 fc fragment-fc gammaRIII complex. *Nature* 2000;406:267–73.
 - [13] Shields RL, Namenuk AK, Hong K, Meng YG, Rae J, Briggs J, et al. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for fc gamma RI, fc gamma RII, fc gamma RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the fc gamma R. *J Biol Chem* 2001;276:6591–604.
 - [14] Radaev S, Motyka S, Fridman WH, Sautes-Fridman C, Sun PD. The structure of a human type III Fc gamma receptor in complex with fc. *J Biol Chem* 2001;276:16469–77.
 - [15] Davies AM, Rispens T, Ooijevaar-de Heer P, Gould HJ, Jefferis R, Aalberse RC, et al. Structural determinants of unique properties of human IgG4-fc. *J Mol Biol* 2014;426:630–44.
 - [16] Rispens T, Ooijevaar-De Heer P, Vermeulen E, Schuurman J, van der Neut Kolfshoten M, Aalberse RC. Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 via fc-fc interactions. *J Immunol* 2009;182:4275–81.
 - [17] Zack DJ, Stempniak M, Wong AL, Weisbart RH. Localization of an fc-binding reactivity to the constant region of human IgG4. Implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1995;155:5057–63.
 - [18] Kawa S, Kitahara K, Hamano H, Ozaki Y, Arakura N, Yoshizawa K, et al. A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS One* 2008;3:e1637.
 - [19] Cohen PL, Cheek RL, Hadler JA, Yount WJ, Eisenberg RA. The subclass distribution of human IgG rheumatoid factor. *J Immunol* 1987;139:1466–71.
 - [20] Detlefsen S, Brasen JH, Zamboni G, Capelli P, Kloppel G. Deposition of complement C3c, immunoglobulin (Ig)G4 and IgG at the basement membrane of pancreatic ducts and acini in autoimmune pancreatitis. *Histopathology* 2010;57:825–35.
 - [21] Ma H, Sandor DG, Beck Jr. LH. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2013;33:531–42.
 - [22] Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol*. 2014;5:520.
 - [23] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21–30.
 - [24] AbdelRazek M, Stone JH. Neurologic Features of Immunoglobulin G4-Related Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Nov;43(4):621–631.
 - [25] Wang CC, Liu B, Li XL, Yang B, Li YB, Duan RS. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-like neuropathy in IgG4-related disease. *CNS Neurosci Ther*. 2022 Jan;28(1):172–174. doi: 10.1111/cns.13747. Epub 2021 Oct 25.
 - [26] Suzuki Y, Shiraishi M, Yamada K, Doi M, Kato M, Hasegawa Y. [A case of refractory IgG4-related peripheral neuropathy with severe axonal damage]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016 May 31;56(5):323–7.
 - [27] Jiang B, Sahenk Z, Satoskar A, Freimer M, Ayoub I. Vasculitic neuropathy associated with IgG4-related kidney disease: A case report and literature review. *Clin Nephrol*. 2021 Sep;96(3):175–179. doi: 10.5414/CN110547
 - [28] Bong JB, Lee DK, Lee MA, Hwang BW, Kang HG. Immunoglobulin G4-related disease presenting with peripheral neuropathy: a case report. *BMC Neurol*. 2021 Jan 28;21(1):41.
 - [29] Kawazoe T, Inoue T, Tobisawa S, Sugaya K, Shimizu T, Miyamoto K, Goto M, et al. Immunoglobulin G4-related Disease Accompanied by Peripheral Neuropathy: A Report of Two Cases. *Intern Med*. 2021 Jun 15;60(12):1941–1947.
 - [30] Fujii M, Sato Y, Ohara N, Hashimoto K, Kobashi H, Koyama Y, Yoshino T. Systemic IgG4-related disease with extensive peripheral nerve involve-



- ment that progressed from localized IgG4-related lymphadenopathy: an autopsy case. *Diagn Pathol*. 2014 Feb 21;9:41.
- [31] Ohyama K, Koike H, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Sobue G. [Clinicopathological features of neuropathy associated with IgG4-related disease]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(12):1047-9.
 - [32] Inoue D, Zen Y, Sato Y, Abo H, Demachi H, Uchiyama A, Gabata T, Matsui O. IgG4-Related Perineural Disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:401890.
 - [33] Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Tanaka Y. The front line of research into immunoglobulin G4-related disease - Do autoantibodies cause immunoglobulin G4-related disease? *Mod Rheumatol*. 2019 Mar;29(2):214-218.
 - [34] Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine JR, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *JAMA* 1957;164:1439-47.
 - [35] Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases(Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993;14:426-30.
 - [36] Naparstek Y, Plotz PH. The role of autoantibodies in autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 1993;11:79-104.
 - [37] Dalakas MC. IgG4-Mediated Neurologic Autoimmunities: Understanding the Pathogenicity of IgG4, Ineffectiveness of IVIg, and Long-Lasting Benefits of Anti-B Cell Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Nov 29;9(1):e1116.
 - [38] Dalakas MC. Autoimmune Neurological Disorders with IgG4 Antibodies: a Distinct Disease Spectrum with Unique IgG4 Functions Responding to Anti-B Cell Therapies. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):741-752.
 - [39] Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-8.
 - [40] Konecny I, Herbst R. Myasthenia gravis: Pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture, cells 8. 2019
 - [41] Konecny I, Cossins J, Waters P, Beeson D, Vincent A. MuSK myasthenia gravis IgG4 disrupts the interaction of LRP4 with MuSK but both IgG4 and IgG1-3 can disperse preformed agrin-independent AChR clusters. *PLoS One* 2013;8:e80695.
 - [42] McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004;55:580-4.
 - [43] Huijbers MG, Vink AF, Niks EH, Westhuis RH, van Zwet EW, de Meel RH, et al. Longitudinal epitope mapping in MuSK myasthenia gravis: implications for disease severity. *J Neuroimmunol* 2016;291:82-8.
 - [44] Takamori M, Nakamura T, Motomura M. Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2013;254:183-6.
 - [45] Otsuka K, Ito M, Ohkawara B, Masuda A, Kawakami Y, Sahashi K, et al. Collagen Q and anti-MuSK autoantibody competitively suppress agrin/LRP4/MuSK signaling. *Sci Rep* 2015;5:13928.
 - [46] Zhang W, Coldefy AS, Hubbard SR, Burden SJ. Agrin binds to the N-terminal region of Lrp4 protein and stimulates association between Lrp4 and the first immunoglobulin-like domain in muscle-specific kinase (MuSK). *J Biol Chem* 2011;286:40624-30.
 - [47] Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(51):20783-8.
 - [48] Huijbers MG, Vergoossen DL, Fillie-Grijpma YE, van Es IE, Koning MT, Slot LM, et al. MuSK myasthenia gravis monoclonal antibodies: Valency dictates pathogenicity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e547.
 - [49] Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, et al. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am J Pathol* 2012;180:798-810.
 - [50] Morsch M, Reddel SW, Ghazanfari N, Toyka KV, Phillips WD. Muscle specific kinase autoantibodies cause synaptic failure through progressive wastage of postsynaptic acetylcholine receptors. *Exp Neurol* 2012;237:286-95.
 - [51] Selcen D, Fukuda T, Shen XM, Engel AG. Are MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? *Neurology* 2004;62:1945-50.
 - [52] Viegas S, Jacobson L, Waters P, Cossins J, Jacob S, Leite MI, et al. Passive and active immunization models of MuSK-ab positive myasthenia: electrophysiological evidence for pre and postsynaptic defects. *Exp Neurol* 2012;234:506-12.
 - [53] Niks EH, Kuks JB, Wokke JH, Veldman H, Bakker E, Verschuuren JJ, et al. Pre- and postsynaptic neuromuscular junction abnormalities in musk myasthenia. *Muscle Nerve* 2010;42:283-8.
 - [54] Yumoto N, Kim N, Burden SJ. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature* 2012;489:438-42.
 - [55] Wu H, Lu Y, Shen C, Patel N, Gan L, Xiong WC,



- et al. Distinct roles of muscle and motoneuron LRP4 in neuromuscular junction formation. *Neuron* 2012;75:94–107.
- [56] Sabre L, Evoli A, Punga AR. Cognitive dysfunction in mice with passively induced MuSK antibody seropositive myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2019;399:15–21.
- [57] Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res*. 2016;5:1513.
- [58] Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nature Rev Neurol*. 2018.
- [59] Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003;126(Pt 10):2304–11.
- [60] Farrugia ME, Robson MD, Clover L, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain* 2006; 129(Pt 6): 1481–1492.
- [61] Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 417–418.
- [62] Tsiomalos P, Kordas G, Kokla A, Poulas K, Tzartos SJ. Epidemiological and immunological profile of muscle-specific kinase myasthenia gravis in Greece. *Eur J Neurol* 2009; 16: 925–930.
- [63] Niks EH, Kuks JB, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2006; 66: 1772–1774.
- [64] Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, et al. HLAclass II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology* 2009; 72: 195–197.
- [65] Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Gulsen-Parman Y, et al. Association of HLA-DRB1*14, -DRB1*16 and -DQB1*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey. *Hum Immunol* 2013; 74: 1633–1635.
- [66] Faivre-Sarrailh C, Devaux JJ. Neuro-glial interactions at the nodes of Ranvier: implication in health and diseases. *Front Cell Neurosci* 2013;7:196.
- [67] Peles E, Nativ M, Lustig M, Grumet M, Schilling J, Martinez R, et al. Identification of a novel contactin-associated transmembrane receptor with multiple domains implicated in protein-protein interactions. *EMBO J* 1997;16:978–88.
- [68] Rios JC, Melendez-Vasquez CV, Einheber S, Lustig M, Grumet M, Hemperly J, et al. Contactin-associated protein (Caspr) and contactin form a complex that is targeted to the paranodal junctions during myelination. *J Neurosci* 2000;20:8354–64.
- [69] Charles P, Tait S, Faivre-Sarrailh C, Barbin G, Gunn-Moore F, Denisenko-Nehrbass N, et al. Neurofascin is a glial receptor for the paranodin/Caspr-contactin axonal complex at the axoglial junction. *Curr Biol* 2002;12:217–20.
- [70] Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Kramer HH, et al. Autoantibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain* 2016;139:2617–30.
- [71] Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suarez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2012;3:370–80.
- [72] Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, Manso C, Belghazi M, Wong AH, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain* 2015;138:1484–91.
- [73] Doppler K, Appeltshauser L, Wilhelmi K, Villmann C, Dib-Hajj SD, Waxman SG, et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anticcontactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:720–8.
- [74] Labasque M, Hivert B, Nogales-Gadea G, Querol L, Illa I, Faivre-Sarrailh C. Specific contactin N-glycans are implicated in neurofascin binding and autoimmune targeting in peripheral neuropathies. *J Biol Chem* 2014;289:7907–18.
- [75] Sistani L, Rodriguez PQ, Hultenby K, Uhlen M, Betsholtz C, Jalanko H, et al. Neuronal proteins are novel components of podocyte major processes and their expression in glomerular crescents supports their role in crescent formation. *Kidney Int* 2013;83:63–71.
- [76] Reid RA, Bronson DD, Young KM, Hemperly JJ. Identification and characterization of the human cell adhesion molecule contactin. *Brain Res Mol Brain Res* 1994;21:1–8.
- [77] Taieb G, Le Quintrec M, Pialot A, Szwarc I, Perrochia H, Labauge P, et al. “neurorenal syndrome” related to anti-contactin-1 antibodies. *Muscle Nerve* 2019;59:E19–21.
- [78] Doppler K, Schuster Y, Appeltshauser L, Biko L, Villmann C, Weishaupt A, et al. Anti-CNTN1 IgG3 induces acute conduction block and motor deficits in a passive transfer rat model. *J Neuroinflammation* 2019;16:73.
- [79] Manso C, Querol L, Mekauche M, Illa I, Devaux JJ. Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects. *Brain* 2016;139:1700–12.
- [80] Bhat MA, Rios JC, Lu Y, Garcia-Fresco GP, Ching W, Martin M St, et al. Axon-glia interactions



- and the domain organization of myelinated axons requires neurexin IV/Caspr/Paranodin. *Neuron* 2001;30:369–83.
- [81] Boyle ME, Berglund EO, Murai KK, Weber L, Peles E, Ranscht B. Contactin orchestrates assembly of the septate-like junctions at the paranode in myelinated peripheral nerve. *Neuron* 2001;30:385–97.
- [82] Sherman DL, Tait S, Melrose S, Johnson R, Zonta B, Court FA, et al. Neurofascins are required to establish axonal domains for saltatory conduction. *Neuron* 2005;48:737–42.
- [83] Ng JK, Malotka J, Kawakami N, Derfuss T, Khademi M, Olsson T, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 2012;79:2241–8.
- [84] Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2016;86:800–7.
- [85] Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, et al. IgG4 antineurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol* 2016;301:16–22.
- [86] Painous C, Lopez-Perez MA, Illa I, Querol L. Head and voice tremor improving with immunotherapy in an anti-NF155 positive CIDP patient. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:499–501.
- [87] Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Barceña J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e149.
- [88] Bailly L, Mongin M, Delorme C, Apartis E, Saheb S, Viala K, et al. Tremor associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and anti-Neurofascin-155 antibodies. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2018;8:606.
- [89] Briani C, Salvalaggio A, Ruiz M, Cacciavillani M, Rinaldi F, Callegari I, et al. Tongue tremor in neurofascin-155 IgG4 seropositive chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 2019;330:178–80.
- [90] Manso C, Querol L, Lleixa C, Poncelet M, Mekouche M, Vallat JM, et al. Anti-Neurofascin-155 IgG4 antibodies prevent paranodal complex formation in vivo. *J Clin Invest* 2019;130.
- [91] Dutta DJ, Woo DH, Lee PR, Pajevic S, Bukalo O, Huffman WC, et al. Regulation of myelin structure and conduction velocity by perinodal astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:11832–7.
- [92] Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734–48.
- [93] Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boron A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 2011;69:303–11.
- [94] Vincent A, Irani SR. Caspr2 antibodies in patients with thymomas. *J Thorac Oncol* 2010;5:S277–80.
- [95] Vale TC, Pedrosa JL, Dutra LA, Azevedo L, Filho LH, Prado LB, et al. Morvan syndrome as a paraneoplastic disorder of thymoma with anti-CASPR2 antibodies. *Lancet* 2017;389:1367–8.
- [96] van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol* 2017;13:290–301.
- [97] van Sonderen A, Arino H, Petit-Pedrol M, Leyboldt F, Kortvelyessy P, Wandinger KP, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 2016;87:521–8.
- [98] Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, et al. Characterization of a subtype of autoimmune encephalitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies in the cerebrospinal fluid, prominent limbic symptoms, and seizures. *JAMA Neurol* 2016;73:1115–24.
- [99] Sunwoo JS, Lee ST, Byun JI, Moon J, Shin JW, Jeong DE, et al. Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies. *J Neuroimmunol* 2015;281:17–22.
- [100] Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, O'Toole O, Quek A, et al. Insights from LGI1 and CASPR2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol* 2013;70:229–34.
- [101] Bien CG, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, Onugoren MD, Grunwald T, Holtkamp M, et al. Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur J Neurol* 2017;24:175–86.
- [102] Somers KJ, Lennon VA, Rundell JR, Pittock SJ, Drubach DA, Trenerry MR, et al. Psychiatric manifestations of voltage-gated potassium-channel complex autoimmunity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:425–33.
- [103] Poliak S, Gollan L, Martinez R, Custer A, Einheber S, Salzer JL, et al. Caspr2, a new member of the neurexin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K⁺ channels. *Neuron* 1999;24:1037–47.
- [104] Scott R, Sanchez-Aguilera A, van Elst K, Lim L, Dehorter N, Bae SE, et al. Loss of Cntnap2 causes axonal excitability deficits, developmen-





- tal delay in cortical myelination, and abnormal stereotyped motor behavior. *Cerebral Cortex* 2019;29:586–97.
- [105] Dawes JM, Weir GA, Middleton SJ, Patel R, Chisholm KI, Pettingill P, et al. Immune or Genetic-Mediated Disruption of CASPR2 Causes Pain Hypersensitivity Due to Enhanced Primary Afferent Excitability. *Neuron* 2018;97:806–22. (e10).
- [106] Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 2018;83:40–51.
- [107] Pinatel D, Hivert B, Boucraut J, Saint-Martin M, Rogemond V, Zoupi L, et al. Inhibitory axons are targeted in hippocampal cell culture by anti-Caspr2 autoantibodies associated with limbic encephalitis. *Front Cell Neurosci* 2015;9:265.
- [108] Saint-Martin M, Pieters A, Dechelotte B, Mallevat C, Pinatel D, Pascual O, et al. Impact of anti-CASPR2 autoantibodies from patients with autoimmune encephalitis on CASPR2/TAG-1 interaction and Kv1 expression. *J Autoimmun* 2019;103:102284.
- [109] Fernandes D, Santos SD, Coutinho E, Whitt JL, Beltrao N, Rondao T, et al. Disrupted AMPA receptor function upon genetic- or antibody-mediated loss of autism-associated CASPR2. *Cereb Cortex* 2019;29:4919–31.
- [110] Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Bernardinelli A, Lozza A, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2017;140:1851–8.
- [111] Lin HP, Ho KWD, Chuquilin M. Presence of both anti-contactin 1 and anti-neurofascin 140 antibodies in a case of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *eNeurologicalSci* 2018;13:38–9.



IGG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Κυριακάκη Γαλήνη ¹, Κοτσιλίτη Δήμητρα ¹, Παπαγόρας Χαράλαμπος ^{1,2}

¹ Διιδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Νευροανοσολογία», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης & Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

² Α' Παθολογική Κλινική Δ.Π.Θ, Π.Γ. Ν. Αλεξανδρούπολης

Περίληψη

Η IgG4- σχετιζόμενη νόσος (IgG4-RD) αποτελεί μια σπάνια ανοσομεσοσταβούμενη, συστηματική νόσο που προσβάλλει πολλά όργανα και ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Η νόσος εμφανίζεται με μια ποικιλία υποξέων και μη ειδικών κλινικών εκδηλώσεων και συχνά μιμείται την κλινική εικόνα λοιμώξεων, νεοπλασιών, αλλήλ και άλλων αυτοάνοσων καταστάσεων. Μακροσκοπικά, η νόσος χαρακτηρίζεται από διόγκωση των οργάνων στόχων ή/και ογκόμορφες βλάβες αυτών, ενώ ιστοπαθολογικά κυριαρχεί η φλεγμονώδης διήθηση με πλάσματοκύτταρα που εκφράζουν IgG4 και η ίνωση. Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου. Βασικός είναι ο ρόλος τόσο των Β όσο και των Τ-λεμφοκυττάρων, ενώ αδιευκρίνιστο παραμένει το κατά πόσο η IgG4 δρα παθογενετικά ή αποτελεί απλώς επιφανόμενο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται στη χρήση των γλυκοκορτικοειδών, με κύριο θεραπευτικό στόχο την αποφυγή της εγκατάστασης ίνωσης. Στο παρόν ανασκοπικό άρθρο παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου και η βασική διαγνωστική της προσέγγιση, καθώς και ένα περίγραμμα των τρεχουσών και πιθανών μελλοντικών θεραπευτικών επιλογών.

Λέξεις ευρετηρίου: IgG4-σχετιζόμενη νόσος, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα τύπου Ι, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, ανοσοσφαιρίνη IgG4σφαιρίνη IgG4

IGG4- RELATED DISEASE IN RHEUMATOLOGY

Galini Kyriakaki ¹, Dimitra Kotsiliti ², Charalampos Papagoras ^{1,2}

¹ Master's Program in Neuroimmunology, Aristotle University of Thessaloniki & Democritus University of Thrace

² 1st Department of Internal Medicine, General Hospital of Alexandroupolis

Abstract

IgG4- related disease (IgG4-RD) is a recently recognized immune-mediated systemic disease that affects multiple organs and tissues of the human body. The disorder typically presents in a subacute fashion and is often characterized by non-specific clinical manifestations that may mimic other infectious, neoplastic, or autoimmune conditions. In gross pathology, the main findings are the swelling or/and the tumorous enlargement of the affected organs, while the most prominent histopathological features are the inflammatory infiltration with IgG4-positive plasma cells and the "storiform" fibrosis. Recent studies have advanced our understanding of the pathophysiology of IgG4-RD. Both B-cells and T-cells appear to have a central role in the pathogenesis of the disease, while it remains unclear whether IgG4 has a direct contribution or is a mere bystander. Glucocorticoids are the first-line treatment of IgG4-RD which aims at preventing the fibrotic changes. In this review article, we present the main clinical features and the diagnostic evaluation of the disease, as well as the available and potential upcoming therapeutic choices.

Key words: IgG4- related disease, type I autoimmune pancreatitis, retroperitoneal fibrosis, IgG4 immunoglobulin

Εισαγωγή

Η IgG4- σχετιζόμενη νόσος είναι μία συστηματική οντότητα που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2003 [1]. Πρόκειται για μία χρόνια, ανοσομεσοσταβούμενη νόσο, με κύρια χαρακτηριστικά τη φλεγμονή και την ίνωση, που συχνά αποτελεί μια διαγνωστική πρόκληση,

καθώς μιμείται την κλινική εικόνα κακοθειών, λοιμώξεων ή άλλων πρωτοπαθών φλεγμονωδών καταστάσεων [2]. Συνήθως εκδηλώνεται ως ογκόμορφη βλάβη, σε ένα ή περισσότερα όργανα του ανθρώπινου σώματος, της οποίας η ιστολογική εικόνα τυπικά χαρακτηρίζεται από πυκνές λεμφοπλασμα-





τοκυτταρικές διηθήσεις με τα πλάσματοκύτταρα να εκφράζουν την ανοσοσφαιρίνη IgG4, σε συνδυασμό με σπειροειδή ίνωση, φλεγμίδα και συχνή παρουσία πωσινοφίλων [3].

Η πρώτη αναφορά στη συγκεκριμένη νόσο έγινε το 2001 όταν οι Hamano et al. εντόπισαν αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό κάποιων ασθενών με σκληρυντική παγκρεατίτιδα καθώς και ύφεση των συμπτωμάτων και του τίτλου των IgG4 μετά από αγωγή με γλυκοκορτικοειδή [4]. Παράλληλα, η αναφορά περιστατικών με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα [autoimmune pancreatitis, AIP] που παρουσίαζαν βλάβες και σε άλλα όργανα με ιστολογικά χαρακτηριστικά ίνωσης και αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό, οδήγησε στην υπόθεση ότι πρόκειται για μία συστηματική νόσο [1,5]. Μια δεκαετία αργότερα πραγματοποιήθηκε το πρώτο διεθνές συμπόσιο που όρισε τη νόσο και θέσπισε τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια. Έτσι, στην IgG4-σχετιζόμενη νόσο εντάχθηκαν πολλές νοσολογικές οντότητες που μέχρι πρότινος θεωρούνταν αυτοτελείς ιδιοπαθείς καταστάσεις. Σε αυτές περιλαμβάνονται η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα τύπου I, η IgG4-σχετιζόμενη σκληρυντική χολαγγειίτιδα, η IgG4-σχετιζόμενη δακρυαδενίτιδα, το σύνδρομο Mikulicz, η θυρεοειδίτιδα Riedel, η IgG4-σχετιζόμενη περιαρτίτιδα, η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, η IgG4-σχετιζόμενη νεφρική νόσος, καθώς και άλλες εκδηλώσεις από το ήπαρ, την καρδιά, τον προστάτη, τους μαστούς, τις μήνιγγες, την υπόφυση κ.α. [6]. Τέλος το 2019, δημοσιεύτηκαν τα νέα διαγνωστικά κριτήρια από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR) και την Ευρωπαϊκή Ένωση Ρευματολογίας (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR).

Επιδημιολογία

Η πραγματική επίπτωση και ο επιπολασμός της IgG4-RD δεν είναι σαφώς καθορισμένα, διότι εκτιμάται ότι η νόσος συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Αυτό οφείλεται στην έλλειψη εξοικείωσης με τη νόσο των ιατρών εντός των πολλών ιατρικών ειδικοτήτων τις οποίες οι ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις της μπορεί να απασχολήσουν, αλλά και στη μόλις πρόσφατη θέσπιση διαγνωστικών κριτηρίων. Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στη μορφή της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας η οποία παρουσιάζει επιπολασμό 0,8-3,1 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους [7,8]. Η IgG4-RD παρουσιάζει παγκόσμια κατανομή και - μολονότι οι περισσότερες μελέτες αφορούν τον ιαπωνικό πληθυσμό - έχειδειχθεί ότι προσβάλλει εξίσου όλες τις εθνικότητες [9]. Σε αντίθεση με τη συνήθη προτίμηση των αυτοάνοσων νοσημάτων για το γυναικείο φύλο, στην IgG4-RD οι άνδρες προσβάλλονται 3 φορές συχνότερα από τις γυναίκες και κυρίως στην 50η με 70η δεκαετία ζωής (3:1 άνδρες:γυναίκες) [10] [11]. Αντίθετα, η παιδιατρική μορφή της νόσου αφορά περισσότερο στις θήλεις [12].

Κλινικά Χαρακτηριστικά

Τυπικά, η IgG4-RD έχει υποξεία έναρξη και εκδηλώνεται με γενικά φαινόμενα ή/και με μια ποικιλία ειδικών συμπτωμάτων, ανάλογα με τα όργανα τα οποία πάσχουν [13,14]. Η συμπτωματολογία οφείλεται είτε στις τοπικές συνέπειες της ίνωσης, αλλά και στα πιεστικά φαινόμενα λόγω της ανάπτυξης ογκομορφων βλαβών, είτε στη ίδια τη φλεγμονή του ιστού με τις τοπικές και συστηματικές της συνέπειες [9]. Έτσι, σε συμπαγή όργανα όπως στο πάγκρεας και τους σιελογόνους αδένες κυριαρχεί η διόγκωση, ενώ στα όργανα με αυλό, όπως οι ουρητήρες, προεξάρχει η μείωση της διαμέτρου του αυλού ή η πάχυνση τους τοιχώματός τους [15]. Σε κάποιες περιπτώσεις, υποκλινικά σημεία και συμπτώματα είναι πιθανό να προϋπάρχουν πολύ πριν τη διάγνωση ή και να παρουσιάζουν αυτόματα ύφεση [13]. Άλλοτε, η επινέμηση οργάνων είναι ασυμπτωματική και αποκαλύπτεται κατά την διαγνωστική διερεύνηση της έκτασης της νόσου μετά την αρχική διάγνωση ή αποτελεί τυχαίο εύρημα σε ακτινολογική εξέταση για άλλο λόγο [16].

Στα συστηματικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται η απώλεια βάρους, η κόπωση, οι αρθραλγίες χωρίς χαρακτηριστικά φλεγμονώδους αρθρίτιδας και σπανίως ο πυρετός [9]. Χαρακτηριστικά αλλεργίας όπως έκζεμα, άσθμα, χρόνια ρινίτιδα, χρόνια παραρρινοκοιλίτιδα και πωσινοφιλία συνυπάρχουν στο 40% των ασθενών με IgG4-RD [17]. Συνήθη συμπτώματα από της ειδικότερη προσβολή οργάνων είναι το ύποξο κοιλιακό άλγος, η οσφυαλγία, η διάρροια, ο ίκτερος, η λεμφαδενοπάθεια, ο βήχας, η δύσπνοια, οι διαταραχές όρασης, η κεφαλαλγία, η ωταλγία, νευρολογικά ελλείμματα και ενδοκρινολογικές [9,18].

Το πάγκρεας αποτελεί το συχνότερο όργανο-στόχος της νόσου με τη μορφή της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας τύπου I. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει ίκτερο, κοιλιακό άλγος, στεατόρροια ή νέο-εμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη και συχνά διαγιγνώσκεται, όταν έχει ήδη εγκατασταθεί παγκρεατική ανεπάρκεια [19]. Η νόσος συνυπάρχει συχνά με σκληρυντική χολαγγειίτιδα, νεφρική νόσο και οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση [19]. Για τη διάγνωσή της απαιτούνται (i) χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα στο παγκρεατικό παρέγχυμα και τα χοληφόρα με διόγκωση του παγκρέατος, βλάβη δίκην λουκάνικου και στένωση του παγκρεατικού πόρου, (ii) αυξημένη IgG4 στον ορό, (iii) εξω-παγκρεατική νόσος, (iv) χαρακτηριστικές ιστολογικές βλάβες και (v) ανταπόκριση στα γλυκοκορτικοειδή [20].

Η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση και η περιαρτίτιδα είναι ακόμα μία συχνή εκδήλωση της IgG4-RD. Τα συμπτώματα συνήθως είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν κακουχία, απώλεια βάρους, οσφυϊκό, κοιλιακό ή θωρακικό άλγος, δύσπνοια και οίδημα κάτω άκρων [21,22]. Στην περίπτωση της οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης, η κλινική εκδήλωση καθορίζεται κυρίως από τα παρακείμενα της βλάβης όργανα όπως τους νεφρούς, τους ουρητήρες, την κάτω κοίλη φλέβα και το πάγκρε-





ας [23]. Η αποφρακτική ουροπάθεια, η υδρονέφρωση και η σκληρυντική μεσεντερίτιδα είναι κάποιες εξ αυτών. Στην μακροαγγειακή νόσο εμπλέκονται μεγάλες αρτηρίες, όπως η αορτή, οι λαγόνιες, οι πνευμονικές, οι καρωτίδες, αλλά και οι στεφανιαίες αρτηρίες. Το πάσχον αγγειακό τοίχωμα είναι ευάλωτο στη δημιουργία ανευρυσμάτων και διαχωρισμού, καταστάσεων που ευθύνονται για τη συμπτωματολογία της αγγειακής νόσου [24].

Από την κεφαλή και τον τράχηλο η νόσος συχνά προσβάλλει την παρωτίδα, τους υπογνάθιους και υπογλώσσους σιελογόνους αδένες καθώς και τους δακρυϊκούς αδένες και δομές του κόγχου [14]. Χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν την χρόνια, εξελισσόμενη, ανώδυνη, αμφοτερόπλευρη διόγκωση των σιελογόνων αδένων, τη σιελολιθίαση και ήπια ξηροστομία [25,26]. Στην περίπτωση της εντοπισμένης στον κόγχο νόσου, η δομή που πλήττεται συχνότερα είναι οι δακρυϊκοί αδένες και μάλιστα αμφοτερόπλευρα [27]. Η νόσος εμφανίζεται ως χρόνια ανώδυνη διόγκωση προκαλώντας εξόφθαλμο, πτώση βλεφάρου ή διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας με διπλωπία [28].

Η συστηματική φύση της IgG4 σχετιζόμενης νόσου και οι ογκόμορφες βλάβες που συχνά ανευρίσκονται διαμορφώνουν τη νόσο σε έναν μιμητή άλλων παθολογικών καταστάσεων καθιστώντας έτσι δύσκολη την διαφορική της διάγνωση [29]. Λοιμώξεις, νεοπλασίες με συμπαγείς όγκους όπως το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα και το χολαγγειοκαρκίνωμα, αυτοάνοσα νοσήματα όπως το σύνδρομο Sjögren, οι ANCA-αγγειίτιδες, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και η νόσος Graves καθώς και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η σαρκοείδωση και η νόσος Castleman είναι μερικές από τις καταστάσεις που πρέπει να διακριθούν [29]. Τα επιμέρους κλινικά, εργαστηριακά, απεικονιστικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά βοηθούν προς αυτήν τη κατεύθυνση.

Πρόσφατα, το ACR/EULAR μελετώντας τα δεδομένα 800 ασθενών διέκριναν 4 κλινικές μορφές. Την παγκρεατο-ηπατο-χολική νόσο (31%), την οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση/αορτίτιδα (24%), την περιορισμένη σε κεφαλή και τράχηλο νόσο (24%) και την ομοιάζουσα με σύνδρομο Miculicz νόσο (22%) [14].

Διαγνωστική Προσέγγιση

Η διάγνωση της IgG4- σχετιζόμενης νόσου απαιτεί ισχυρή κλινική υποψία και συναξιολόγηση όλων των κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων. Πρωταρχικής σημασίας είναι η ενδελεχής λήψη ιστορικού και η ανασκόπηση όλων των συστημάτων για τυχόν κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα.

Ο ορολογικός έλεγχος προσφέρει μη-ειδικά για τη νόσο ευρήματα, που μπορούν όμως να βοηθήσουν στη διαφορική της διάγνωση από άλλες παθήσεις-μιμητές. Χαρακτηριστικότερο εύρημα αποτελεί το

αυξημένο επίπεδο της IgG4 που ορίζεται ως IgG4 ορού άνω του 135 mg/dL [2]. Η ευαισθησία της μέτρησης της IgG4 για την IgG4-RD είναι περίπου 70% και η ειδικότητα 85%, με την τελευταία να αυξάνεται στη περίπτωση που τα επίπεδα IgG4 είναι διπλάσια από την ανώτερη φυσιολογική τιμή [30,31]. Αν και δεν αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της νόσου, αφού εμφανίζεται και σε αρκετές περιπτώσεις νεοπλασίας, λοιμώξεων και αυτοάνοσων παθήσεων, προσφέρει στοιχεία για την έκταση της νόσου, καθώς έχει βρεθεί ότι επίπεδα IgG4 άνω του τριπλάσιου του φυσιολογικού σχετίζονται με συμμετοχή περισσότερων οργάνων [14,31]. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), είναι αυξημένες κυρίως σε περιπτώσεις οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης [32]. Αυτοαντισώματα όπως τα ANCA, αντι-Ro, αντι-La, αντι-dsDNA και τα αντι-Sm τυπικά είναι αρνητικά και η τυχόν ανεύρεσή τους προσανατολίζει σε άλλες αυτοάνοσες φλεγμονώδεις νόσους. Συχνό εύρημα αποτελεί, επίσης, ο αυξημένος τίτλος των IgE και η ηωσινοφιλία που παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 40% των ασθενών με IgG4-RD [33]. Μειωμένο συμπλήρωμα (C3,C4) μπορεί να ανευρεθεί και συχνά καταδεικνύει νεφρική συμμετοχή [34]. Στην προσπάθεια ανακάλυψης πιο ειδικών για τη νόσο βιοδεικτών, μελέτες κυτταρομετρίας ροής έχουν αναδείξει την εύρεση πλάσμαβλαστών (CD19 + CD20-CD27 + CD38+) ως πιο ευαίσθητο δείκτη για τη νόσο [35].

Ο απεικονιστικός έλεγχος είναι αναγκαίος στη διαγνωστική προσέγγιση της νόσου. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος, η Αξονική (CT) και η Μαγνητική τομογραφία (MRI) απεικονίζουν τη συχνά ογκόμορφη διόγκωση των οργάνων στόχων όπως για παράδειγμα στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα με την εικόνα του παγκρέατος δίχην λουκάνικου, στην οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση που απεικονίζεται σαν ομοιογενής μάζα, ίδιας σύστασης με τον μυ, που πιέζει τους παρακείμενους ιστούς αλλά και στην περίπτωση της μακροαγγειακής νόσου στην οποία ανευρίσκεται ομοιογενές υψηλής έντασης σήμα περιαγγειακά [22,36]. Καθοριστικός κρίνεται, επίσης, ο ρόλος της απεικόνισης τόσο στον προσδιορισμό της ενεργότητας όσο και της έκτασης της νόσου, με τη διενέργεια ολοσωματικής CT ή ποζιτρονικής τομογραφίας εκπομπής με 18-φθόριο-δεσοξυγλυκόζη (FDG-PET) να αποτελούν τις πιο ενδεδειγμένες επιλογές [37].

Η βιοψία του πάσχοντος οργάνου και η ανάδειξη της τυπικής για τη νόσο ιστοπαθολογικής εικόνας παραμένει ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση και αποτελεί το τελευταίο στάδιο στα διαγνωστικά κριτήρια του ACR/EULAR 2019 [2]. Τα τρία κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά είναι 1) το πυκνό λεμφοπλασματοκυτταρικό διήθημα, 2) η ίνωση με σπειροειδές πρότυπο και 3) η αποφρακτική φλεβίτιδα [3]. Επιπλέον συχνά ανευρίσκεται φλεβίτιδα χωρίς στοιχεία απόφραξης και αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων. Χρήσιμο ιστοπαθολογικό εργαλείο είναι ο προσδιορισμός του λόγου



IgG4+/IgG+ πλάσματοκυττάρων με λόγo >40% να θεωρείται πιο ενδεικτικός της νόσου [3].

Δεδομένης της δυσκολίας λήψης βιοψίας από ορισμένα όργανα που προσβάλλονται από τη νόσο, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης, των δακρυϊκών και των σιελογόνων αδένων, οι ACR/EULAR διαμόρφωσαν κριτήρια που να μην αποκλείουν τη νόσο όταν αυτή υποστηρίζεται από τον υπόλοιπο κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο [2]. Τα νέα αυτά κριτήρια περιλαμβάνουν μια διαδικασία τριών βημάτων. Πρώτα αξιολογούνται τα κριτήρια εισαγωγής, με απαραίτητη τη συμμετοχή κάποιου από τα πιθανά όργανα στόχους της IgG4-RD. Ακολούθως αξιολογούνται τα κριτήρια για αποκλεισμό της νόσου [κλινικά, ορολογικά, απεικονιστικά, παθολογοανατομικά], και τέλος τα θετικά για τη νόσο κλινικά, ορολογικά απεικονιστικά και παθολογοανατομικά ευρήματα.

Παθογένεια

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της IgG-RD δεν είναι, ακόμα, πλήρως κατανοητοί, αλλά η γενετική προδιάθεση, η αυτοανοσία και η αλλεργία φαίνεται να παίζουν ρόλο τόσο στην έναρξη της νόσου όσο και στη διαιώνισή της [38–40]. Η αυτοάνοση ή αλλεργική αιτιολογία της νόσου προτάθηκε λόγω της συχνής ανεύρεσης θετικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων στον ορό, της υπερανοσοσφαιριναιμίας IgE, της περιφερικής ηωσινοφιλίας και της εναπόθεσης συμπληρώματος [41]. Αν και η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην αυτοανοσία είναι ευρέως γνωστή, στην περίπτωση της IgG4-RD δεν έχει μελετηθεί επαρκώς [42–45].

Τα υψηλά επίπεδα IgG4 και η διείσδυση στους ιστούς πλάσματοκυττάρων που εκφράζουν IgG4 αποτελούν βασικό χαρακτηριστικό της IgG4-RD, ανεξαρτήτως του προσβεβλημένου οργάνου. Ωστόσο, είναι ακόμα υπό συζήτηση αν η υπερπαραγωγή IgG4 προκαλεί την IgG4-RD ή αν είναι απλώς ένα επιφανόμενο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η IgG4 είναι το μικρότερο από τα κλάσματα της IgG ανοσοσφαιρίνης του ορού, με το λόγo IgG4/IgG1 στο περιφερικό αίμα υγιών ατόμων να είναι 1/10 [46]. Ωστόσο, έχει ορισμένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, όπως η ικανότητά της να σχηματίζει αντισώματα με δύο διαφορετικές ειδικότητες και η παρόμοια με ρευματοειδή παράγοντα δράση της (Rheumatoid factor-like activity) [47]. Η IgG4 φαίνεται να προστατεύει από αλλεργικές αντιδράσεις τύπου 1 επιδρώντας στην IgE αλλά και από αλλεργικές αντιδράσεις τύπου 2 και 3 αναστέλλοντας τον σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων [48].

Τρία είναι τα βασικά ανοσοπαθογενετικά χαρακτηριστικά της νόσου: η επικράτηση των Th2 κυττάρων και το αντίστοιχο προφίλ των κυτταροκινών στην ανοσιακή απόκριση, η ωρίμανση των B-λεμφοκυττάρων και η διαφοροποίηση τους προς πλάσματοκύτταρα που παράγουν IgG4 και οι αλληλαγές στη λήιουργία των

βασεόφιλων και των μακροφάγων.

Οι κυτταροκίνες που σχετίζονται με την IgG4-RD προέρχονται κατά κύριο λόγο από τα Th2 κύτταρα και περιλαμβάνουν τις IL-4 IL-5, IL-13, IL-10 και TGFβ [49,50]. Αυτό το προφίλ κυτταροκινών ευθύνεται για τη διέγερση της χυμικής ανοσίας με την αλληλαγή τάξης των ανοσοσφαιρινών σε IgG4 και IgE, αλλά και την ίνωση και ιστική βλάβη μέσω της δράσης τους στα M2 μακροφάγα [51,52].

Ο ρόλος των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και κυρίως των μακροφάγων φαίνεται να είναι, επίσης, σημαντικός. Έκτοπα βλαστικά κέντρα παρατηρούνται συχνά σε ιστούς προσβεβλημένους από IgG4-RD, των οποίων η διαμόρφωση επηρεάζεται από τις IL-12, IL-23, IL-27 και IL-35, που παράγονται από τα τοπικά μακροφάγα [53]. Η ενεργοποίηση των TLR και NLR στα μακροφάγα επάγει ακόμα την παραγωγή του παράγοντα ενεργοποίησης B-λεμφοκυττάρων (B-cell activating factor, BAFF) και του APRIL (A Proliferation-inducing Ligand), με τελικό αποτέλεσμα την αλληλαγή τάξης IgG4 [54]. Αυτή η υπερέκφραση IgG4 ασκεί θετική ανατροφοδοτική δράση στα δεσμευμένα στην παραγωγή IgG4 B-λεμφοκύτταρα [55].

Τέλος, τα βασεόφιλα, που αποτελούν ένα μικρό πληθυσμό κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων, εκφράζουν TLR και συγκαταλέγονται ως δραστικά κύτταρα της ανοσίας τύπου 2 [46].

Συνοψίζοντας, οι κυτταροκίνες των Th2 λεμφοκυττάρων ενορχηστρώνουν τη φλεγμονή διεγείροντας, μεταξύ άλλων, τη χυμική ανοσία και την αλληλαγή τάξης ανοσοσφαιρινών σε IgG4. Παράλληλα, οι κυτταροκίνες που παράγονται από T- και B-λεμφοκύτταρα, αλλά και από τα M2 μακροφάγα ενεργοποιούν τους ινοβλάστες και οδηγούν στην ανάπτυξη ίνωσης.

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με IgG4-RD βασίζεται κυρίως σε αναδρομικές μελέτες από σειρές ασθενών. Ο κλινικός ιατρός καλείται να επιλέξει την θεραπευτική αγωγή και την παρακολούθηση βάσει του είδους και της σοβαρότητας της προσβολής των πασχόντων οργάνων. Η πρόληψη της εγκατάστασης ίνωσης, με επακόλουθη τη μη-αναστρέψιμη βλάβη οργάνων, αποτελεί βασικό στόχο της έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης [56]. Το 2015 το 2ο Διεθνές Συμπόσιο δημοσίευσε οδηγίες για τη θεραπευτική διαχείριση της νόσου.

Τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής για τη πλειοψηφία των ασθενών με IgG4-RD προσφέροντας πλήρη απόκριση στο 93% [57]. Το θεραπευτικό σχήμα που προτείνεται είναι η πρεδνιζόνη σε δόση 0,6 - 1 mg/kg/day για 3-4 εβδομάδες και έπειτα σταδιακή μείωση κατά 5mg κάθε 2 εβδομάδες [57,58]. Στην περίπτωση της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας συστήνεται θεραπεία συντήρησης με 5mg πρεδνιζόνης για την πρόληψη της υποτροπής [59].





Εντούτοις, οι υποτροπές στη νόσο είναι συχνές και αποτελούν θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Η ηωσινοφιλία, η συμμετοχή άνω των πέντε οργάνων και η δακρυαδενίτιδα σε ασθενείς που έχουν λάβει μονοθεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, θεωρούνται αρνητικοί προγνωστικοί δείκτες για την αποτυχία της αγωγής, σύμφωνα μια κινέζικη μελέτη κοορτής 215 ασθενών [60]. Επιπλέον, οι ινωτικές βλάβες, η χρόνια μορφή της νόσου και τα χαμηλά επίπεδα IgG4 στον ορό σχετίζονται με μη απάντηση στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή [61].

Οι ανοσοτροποποιητικές θεραπείες [αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, μυκοφαινολικό μοφετίλιο-MMF], μόνες τους ή σε συγχρόνηση με γλυκοκορτικοειδή σε χαμηλές δόσεις, έχουν θέση στις θεραπευτικές επιλογές, ειδικά για εξοικονόμηση γλυκοκορτικοειδών [62].

Δεδομένου του ρόλου των πλάσματοκυττάρων και των πρόδρομων Β-κυττάρων στην παθογένεια της IgG4-RD, μια ελπιδοφόρα θεραπευτική προσέγγιση, για τους ασθενείς που η αγωγή με γλυκοκορτικοειδή έχει αποτύχει ή δεν είναι ανεκτή, αποτελεί το μονοκλωνικό αντι-CD20 αντίσωμα rituximab [63]. Σε μια γαλλική αναδρομική μελέτη 33 ασθενών που έλαβαν rituximab, το 93,5% είχε θετική κλινική ανταπόκριση, αλλά στα επόμενα 2 έτη παρακολούθησης το 41,9% υποτροπίασε [64]. Στη κλινική πράξη, το rituximab αποτελεί δεύτερης γραμμής θεραπεία σε περιπτώσεις υποτροπής ή ανθεκτικότητας της νόσου.

Η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου σε μοριακό επίπεδο και η ανάγκη για αποφυγή της μακροχρόνιας χρήσης γλυκοκορτικοειδών έχει οδηγήσει στην έρευνα για νέες θεραπευτικές επιλογές. Αντι-B-κυτταρικές θεραπείες όπως το αντι-CD19 Xmbab 5871 που βρίσκεται σε κλινική μελέτη φάσης II και το inebilizumab, αντι-T θεραπείες όπως το αντι-SLAMF7 elotuzumab και το abatacept καθώς και μόρια που στοχεύουν συγκεκριμένα σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως του μονοπατιού των JAK/STAT, είναι κάποιες από τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις [62,65].

Συμπέρασμα

Η IgG4 σχετιζόμενη νόσος είναι μια ανοσομεσοθαβούμενη νόσος στην οποία προεξάρχει η φλεγμονή και η ίνωση. Χαρακτηρίζεται από υποξείες, μη ειδικές εκδηλώσεις και προσβάλλει σχεδόν κάθε όργανο του ανθρώπινου σώματος. Αν και η υποψία για τη νόσο τίθεται από το ιστορικό, τα κλινικά ευρήματα και τον εργαστηριακό έλεγχο, η ιστοπαθολογική εικόνα παραμένει αυτή που σε πολλές περιπτώσεις σφραγίζει τη διάγνωση. Βάση της θεραπείας είναι τα γλυκοκορτικοειδή, με σημαντικό ποσοστό ασθενών να υποτροπιάζουν με τη μείωση/διακοπή τους, να μην ανταποκρίνονται ή να παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες δεύτερης γραμμής έχουν χρησιμοποιηθεί με σχετική επιτυχία για τη θεραπεία των ασθενών στους οποίους απο-

τυχάνουν τα γλυκοκορτικοειδή. Η σπανιότητα της νόσου καθιστά δυσχερή τη διενέργεια τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών φαρμάκων και την εξαγωγή επιστημονικών δεδομένων υψηλής ποιότητας. Παρόλα αυτά, εξακολουθεί να γίνεται σημαντική ερευνητική προσπάθεια για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου με τελικό σκοπό την εξεύρεση νέων θεραπευτικών επιλογών.

Βιβλιογραφία

- [1] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-4.
- [2] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2020 Jan;72(1):7-19.
- [3] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012 Sep;25(9):1181-92.
- [4] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):732-8.
- [5] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2811-2.
- [6] Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JKC, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3061-7.
- [7] Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, et al. Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2012 Aug;41(6):835-9.
- [8] Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol*. 2020 Apr;55(4):462-70.
- [9] Wallace ZS, Perugino C, Matza M, Deshpande V, Sharma A, Stone JH. Immunoglobulin G4-related Disease. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):583-97.
- [10] Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Chowdhary VR, Roberts LR, et al. Gastroin-





- testinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):990-1003.e1.
- [11] Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, et al. Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015 May;44(4):535-9.
 - [12] Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol*. 2016 Dec;14(1):18.
 - [13] Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1504-7.
 - [14] Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):406-12.
 - [15] Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Dec;16(12):702-14.
 - [16] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):539-51.
 - [17] Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):269-72.
 - [18] Nambiar S, Oliver TI. IgG4 Related Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499825/>
 - [19] Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdom Radiol N Y*. 2020 Dec;45(5):1359-70.
 - [20] Uchida K, Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2018 Apr;53(4):475-83.
 - [21] Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Mod Rheumatol*. 2019 Mar;29(2):231-9.
 - [22] Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Kawano M, Ishizaka N. IgG4-related periaortitis/periarteritis: An under-recognized condition that is potentially life-threatening. *Mod Rheumatol*. 2019 Mar;29(2):240-50.
 - [23] Lian L, Wang C, Tian JL. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum Dis*. 2016 Nov;19(11):1049-55.
 - [24] Ishizaka N. IgG4-related disease underlying the pathogenesis of coronary artery disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2013 Jan 16;415:220-5.
 - [25] Skillington SA, Ogden MA. IgG4-Related Disease and the Salivary Glands: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021 Jun;54(3):497-508.
 - [26] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *The Lancet*. 2015 Apr;385(9976):1460-71.
 - [27] Min HK, Lee YS, Yang SW, Lee J, Kwok SK, Ju JH, et al. Clinical outcomes and pathological characteristics of immunoglobulin G4-related ophthalmic disease versus orbital inflammatory pseudotumor. *Korean J Intern Med*. 2019 Jan 1;34(1):220-6.
 - [28] Saitakis G, Chwalisz BK. The neurology of IGG4-related disease. *J Neurol Sci*. 2021 Dec 15;424:117420.
 - [29] Martín-Nares E, Hernández-Molina G, Baenas DF, Paira S. IgG4-Related Disease: Mimickers and Diagnostic Pitfalls. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2022 Mar 1;28(2):e596-604.
 - [30] Nagpal SJS, Chari ST. Immunoglobulin G4 Levels. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):202-3.
 - [31] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):14-8.
 - [32] Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020 Jun 16;369:m1067.
 - [33] Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica*. 2019 Mar;104(3):444-55.
 - [34] Fujita Y, Fukui S, Umeda M, Tsuji S, Iwamoto N, Nakashima Y, et al. Clinical Characteristics of Patients With IgG4-Related Disease Complicated by Hypocomplementemia. *Front Immunol*. 2022 Feb 24;13:828122.
 - [35] Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):190-5.
 - [36] Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020 Dec 1;59(Suppl 3):iii123-31.
 - [37] Nakatani K, Nakamoto Y, Togashi K. Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease. *Clin Radiol*. 2012 Apr;67(4):297-305.
 - [38] Selmi C. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr;13(4-5):591-4.
 - [39] Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classifica-





- tion of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr;13(4-5):546-9.
- [40] Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, Napodano S, De Rosa G, Caso F, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev.* 2015 Feb;14(2):90-7.
- [41] Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, Imai N, Nakashima H, Nishi S, et al. Immunohistochemical Characteristics of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Detailed Analysis of 20 Japanese Cases. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:1-9.
- [42] Leung PSC, Wang J, Naiyanetr P, Kenny TP, Lam KS, Kurth MJ, et al. Environment and primary biliary cirrhosis: Electrophilic drugs and the induction of AMA. *J Autoimmun.* 2013 Mar;41:79-86.
- [43] Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: Paradox versus paradigm in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2014 Aug;52:1-28.
- [44] Henao-Mejia J, Elinav E, Thaïss CA, Licona-Limon P, Flavell RA. Role of the intestinal microbiome in liver disease. *J Autoimmun.* 2013 Oct;46:66-73.
- [45] Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis – A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014 Aug;52:146-53.
- [46] Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology.* 2002 Jan;105(1):9-19.
- [47] Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jan;23(1):114-8.
- [48] Nanda A, O'Connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Dec;114(6):1339-44.
- [49] Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology.* 2007 Jun;45(6):1538-46.
- [50] Nakashima H, Miyake K, Moriyama M, Tanaka A, Watanabe M, Abe Y, et al. An amplification of IL-10 and TGF-beta in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 2010 May 1;73(05):385-91.
- [51] Müller T, Beutler C, Picí AH, Otten M, Dürr A, Al-Abadi H, et al. Increased T-Helper 2 Cytokines in Bile From Patients With IgG4-Related Cholangitis Disrupt the Tight Junction-Associated Biliary Epithelial Cell Barrier. *Gastroenterology.* 2013 May;144(5):1116-28.
- [52] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012 Jul;18(7):1028-40.
- [53] Maehara T, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Tanaka A, et al. Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):2011-20.
- [54] He B, Qiao X, Cerutti A. CpG DNA Induces IgG Class Switch DNA Recombination by Activating Human B Cells through an Innate Pathway That Requires TLR9 and Cooperates with IL-10. *J Immunol.* 2004 Oct 1;173(7):4479-91.
- [55] Watanabe T, Yamashita K, Fujikawa S, Sakurai T, Kudo M, Shiokawa M, et al. Involvement of activation of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis: Activation of TLRs and NOD-2 in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):914-24.
- [56] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015 Jul;67(7):1688-99.
- [57] Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017 Sep;27(5):849-54.
- [58] Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AL.* 2017;17(1):1-6.
- [59] Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2017 Mar;66(3):487-94.
- [60] Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther.* 2018 Apr 10;20(1):65.
- [61] Yu WK, Kao SC, Yang CF, Lee FL, Tsai CC. Ocular adnexal IgG4-related disease: clinical features, outcome, and factors associated with response to systemic steroids. *Jpn J Ophthalmol.* 2015 Jan;59(1):8-13.
- [62] Lanzillotta M, Fernández-Codina A, Culver E, Ebbo M, Martinez-Valle F, Schleinitz N, et al. Emerging therapy options for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021





- Dec;17(5):471–83.
- [63] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1171–7.
- [64] Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PloS One*. 2017;12(9):e0183844.
- [65] Final Results of an Open Label Phase 2 Study of a Reversible B Cell Inhibitor, X Mab®5871, in IgG4-Related Disease [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/final-results-of-an-open-label-phase-2-study-of-a-reversible-b-cell-inhibitor-xmab5871-in-igg4-related-disease/>



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ IGG4-ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟ

Σταυροπούλου-Ντε Λορέντζο Σωτηρία^{1,2,3}, Κωνσταντινίδου Ναταλία^{1,2}, Κοτσιλίτη Δήμητρα³, Σαλαμώτας Ηλίας^{1,3}, Δαβίτη Δήμητρα¹, Μιχαηλίδου Ηλιάννα^{1,3}.

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

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

³ Διιδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Νευροανοσολογία», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης & Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.

Περίληψη

Η IgG4-σχετιζόμενη νόσος είναι μία πρόσφατα αναγνωρισμένη συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από ιστική βλάβη λόγω διήθησης του προσβεβλημένου οργάνου από IgG4 θετικά κύτταρα. Η έγκαιρη θεραπεία είναι καθοριστικής σημασίας αφού χρόνια φλεγμονή και ίνωση, δύο παθολογικά ορόσημα της νόσου, μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη αγγείου και επομένως σε κίνδυνο προχωρημένων ιστικών αλλοιώσεων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Στην παρούσα ανασκόπηση εξηγείται ο τρόπος δράσης φαρμακευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της IgG4-σχετιζόμενης νόσου και συζητούνται δεδομένα από κλινικές μελέτες για την επίδραση των παραγόντων αυτών στην εξέλιξη της νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου: IgG4-σχετιζόμενη νόσος, θεραπεία, κορτικοστεροειδή, ριτουξιμάμπη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη.

THERAPY IN IGG4-RELATED DISEASE

Sotiria Stauropoulou-Di Lorenzo ^{1,2,3}, Natalia Konstadinidou ^{1,2}, Dimitra Kotsiliti ³, Ilias Salamotas ^{1,3}, Dimitra Daviti ¹, Iliana Michailidou ^{1,3}

¹ Laboratory of Experimental Neurology and Neuroimmunology, 2nd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

² Multiple Sclerosis Center, 2nd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

³ Master's Program in Neuroimmunology, Aristotle University of Thessaloniki & Democritus University of Thrace

Abstract

IgG4-related disease is a recently described systemic disease which affects a variety of organs and is characterized by infiltration of IgG4-positive cells within the parenchyma of the affected organ. Early treatment of IgG4-related disease is of major importance since chronic inflammation and fibrosis, the two histopathological hallmarks of this disease, may lead to blood vessel occlusion and therefore, to severe brain damage. In this review we explain the mode of action of therapeutic agents prescribed to patients with IgG4-related disease. Further, we discuss data from recent and key clinical trials testing the effect of current therapies on IgG4-related disease progression and outcome.

Key words: IgG4-related disease, therapy, corticosteroids, rituximab, methotrexate, azathioprine

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η IgG4-σχετιζόμενη νόσος (IgG4-related disease) είναι μία συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από ιστική βλάβη λόγω διήθησης του παρεγχύματος από IgG4 θετικά κύτταρα [1-5]. Η ιστοπαθολογία της IgG4-σχετιζόμενης νόσου χαρακτηρίζεται από φλεγμονή λόγω παρουσίας IgG4 θετικών κυττάρων στον προσβεβλημένο ιστό και στροβιλοειδή ίνωση, δηλαδή ούλωση με μορφή στροβίλου [6, 7]. Η εξέταση ιστού από βιοψία του επηρεασμένου οργάνου αποτελεί, συνήθως, προϋπόθεση για τη διάγνωση της νόσου. Επίσης, κλινικές, ακτινολογικές και ορολογικές εξετάσεις συντελούν στον εντοπισμό του προσβεβλη-

μένου οργάνου και την αναγνώριση της έκτασης της βλάβης [4]. Σημαντική παραμένει η ερώτηση εάν τα IgG4 αντισώματα συμμετέχουν στην παθογένεση της IgG4-σχετιζόμενης νόσου ή συνιστούν το παριστάμενο αποτέλεσμα υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών.

Η αντιμετώπιση των IgG4-σχετιζόμενων νευρολογικών παθήσεων συνήθως περιλαμβάνει τη χρήση κορτικοστεροειδών [8]. Άλλα φάρμακα που χορηγούνται συχνά είναι η ριτουξιμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τα B-κύτταρα [9], δηλαδή τις μονάδες παραγωγής των IgG4 αντισωμάτων, και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη και άλλα.



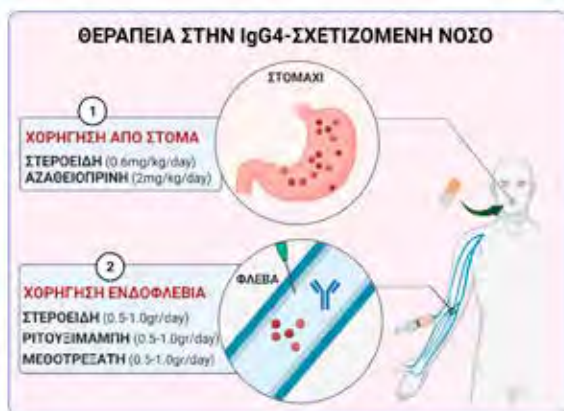


Figure: Θεραπευτικοί παράγοντες και οδοί χορήγησης στην IgG4-σχετιζόμενη νόσο. Η εικόνα δημιουργήθηκε με χρήση του software biorender.com.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για τη θεραπεία της IgG4-σχετιζόμενης νόσου χρησιμοποιούνται ανοσοκατασταλτικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Η υποκλινική πορεία της, κατά το αρχικό στάδιο της νόσου, συμβάλλει στην επέκταση τόσο της φλεγμονής όσο και της ίνωσης στο όργανο-στόχο. Επακολουθώντας, η παρουσία εκτεταμένης φλεγμονής ή/και ίνωσης μειώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση [10]. Καθώς η IgG4-σχετιζόμενη νόσος ανήκει στα σπάνια νοσήματα και ο επιπολασμός της παραμένει άγνωστος, δεν έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά στη θεραπεία της μέχρι και σήμερα [11]. Η ελλειπτική συχνότητα με την οποία εμφανίζεται η νόσος στο γενικό πληθυσμό σε συνδυασμό με την απουσία μεγάλης κλίμακας τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη περιορισμένου αριθμού δεδομένων, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών που χρησιμοποιούνται. Η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών αγωγών και σχημάτων, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της IgG4-σχετιζόμενης νόσου έχουν μελετηθεί περισσότερο σε ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα [autoimmune pancreatitis – AIP], καθώς αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση της νόσου.

Η περιγραφή μεμονωμένων κλινικών περιστατικών, όπου παρατηρήθηκε αυτόματη ύφεση της IgG4-σχετιζόμενης νόσου [12-14], έθεσε το ερώτημα εάν η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται άμεσα, κατά τη διάγνωση της νόσου ή αν θα πρέπει να προηγείται ένα διάστημα συστηματικής παρακολούθησης του ασθενούς, πριν τη λήψη της απόφασης αυτής [8]. Παρ'αυτά, η χορήγηση θεραπείας σε ασθενείς με προσβολή του νευρικού συστήματος, κεντρικού και περιφερικού, πρέπει να γίνεται άμεσα, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης βλάβης και να αποκατασταθούν τα όποια νευρολογικά ελλείμματα στο βέλτιστο δυνατό βαθμό [15].

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής και χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς ως θεραπεία επαγωγής της ύφεσης της νόσου, εφόσον δεν υπάρχει οποιαδήποτε αντένδειξη για τη χορήγησή τους [16, 17]. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι χαρακτηριστική για την IgG4-σχετιζόμενη νόσο [18, 19] και παρατηρείται κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή αξιολογείται από την κλινική εικόνα του ασθενούς, όπου συνήθως εμφανίζει ραγδαία βελτίωση, τις βιοχημικές εξετάσεις, στις οποίες σημαντικό εύρημα αποτελεί η μείωση του τίτλου IgG4 στον ορό και τον απεικονιστικό έλεγχο, με τη χρήση αξονικής (CT) και μαγνητικής (MRI) τομογραφίας εγκεφάλου [20]. Ωστόσο, η μείωση του τίτλου IgG4 στον ορό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή δεν είναι ειδική για την IgG4-σχετιζόμενη νόσο και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της νόσου [21, 22]. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, ο ασθενής χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, με σκοπό τον αποκλεισμό κάθε άλλης πιθανής διάγνωσης και ειδικότερα την ύπαρξη κακοήθειας [23]. Όπως προαναφέρθηκε, καθοριστικό ρόλο για το βαθμό ανταπόκρισης στη θεραπεία παίζει η έκταση της φλεγμονής, καθώς και της ίνωσης, όπου η χρήση FDG PET-CT μπορεί να συνδράμει σημαντικά στον καθορισμό της έκτασής της [24]. Ασθενείς με εκτεταμένη ίνωση παρουσιάζουν μειωμένες πιθανότητες ανταπόκρισης στη θεραπεία [25].

Παρότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με IgG4-σχετιζόμενη νόσο είναι εξαιρετικά αποτελεσματική για την επαγωγή της ύφεσης της νόσου, υποτροπές εμφανίζονται στο 40-60% των ασθενών [26]. Ως υποτροπή της IgG4-σχετιζόμενης νόσου ορίζεται η επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε συνδυασμό με την επανεμφάνιση των παθολογικών ακτινολογικών ευρημάτων, και/ή την αύξηση του τίτλου IgG4, IgE και ηωσινόφιλων στον ορό [27-29]. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία κατά την υποτροπή [16]. Ο ρυθμός υποτροπής μετά από διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή είναι αυξημένος, καθώς επίσης και κατά τα διαστήματα της σταδιακής μείωσης της δοσολογίας [tapering] και της λήψης θεραπείας συντήρησης [30]. Η συστηματική ανασκόπηση του Brito-Zéron και συν. ανέδειξε ότι ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ανέρχεται στο 97%, ο κίνδυνος υποτροπής υπολογίζεται στο 33% [31]. Η Ιαπωνική μελέτη των Kamisawa και συν. σε ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα σε έδαφος IgG4-σχετιζόμενης νόσου, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με κορτικοστεροειδή για την επαγωγή της ύφεσης της νόσου έδειξε ότι 377 ασθενείς από τους 459 (82% των ασθενών) έλαβαν κορτικοστεροειδή ως θεραπεία συντήρησης και ο ρυθμός υποτροπής των ασθενών αυτών αντιστοιχούσε σε 23% (63/273), ενώ ο ρυθμός υποτροπής των ασθενών οι οποίοι δεν



έλαβαν την αγωγή ήταν 34% (35/104; $P < 0.05$) [20]. Αντίστοιχα αποτελέσματα αναδείχθηκαν και από άλλες μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν στην Κορέα, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ, με αποτέλεσμα τη σύσταση για χρήση κορτικοστεροειδών σε χαμηλή δοσολογία (2.5-5 mg/day) ως θεραπεία συντήρησης για την αποτροπή της υποτροπής.

Μέχρι και σήμερα, δεν έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά τόσο στη δοσολογία όσο και στη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Η μελέτη των Kamisawa και συν. κατέδειξε ότι το 32% των ασθενών εμφάνισε υποτροπή εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, 56% εντός ενός έτους και 92% εντός 3 ετών [32]. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ώθησαν αρχικά τους κλινικούς ιατρούς στη χορήγηση κορτικοστεροειδών ως θεραπεία συντήρησης για 3 έτη. Παρότι τα μέχρι τώρα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα κορτικοστεροειδή αποτελούν μία αποτελεσματική θεραπεία για την αποτροπή της υποτροπής της νόσου, η μακροχρόνια χρήση τους, ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, σχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρών παρενεργειών. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η οστεοπόρωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε συμπιεστικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης και νέκρωση της κεφαλής του ισχίου, καθώς επίσης και λοιμώξεις, με συχνότερη την πνευμονία, αποτελούν τις σημαντικότερες παρενέργειες της μακροχρόνιας χορήγησης κορτικοστεροειδών. Καθώς η IgG4-σχετιζόμενη νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, συστήνεται η μείωση της δοσολογίας ή ακόμη και η διακοπή της θεραπείας εντός 3 ετών από την έναρξή της, εφόσον οι ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση της κλινικής τους εικόνας, αλλά και των απεικονιστικών και εργαστηριακών τους ευρημάτων [8].

Η θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να αποφασίζεται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή, ανάλογα με την ηλικία του, τα κλινικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζει, την έκταση της νόσου, την ενεργότητα της νόσου και την παρουσία παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με υποτροπές. Η αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου και του κινδύνου υποτροπής είναι απαραίτητη τόσο πριν από τη μείωση ή τη διακοπή της θεραπείας όσο και μετά, με σκοπό είτε την λήψη χαμηλής δοσολογίας κορτικοστεροειδών είτε τη χορήγηση κάποιας άλλης θεραπείας, για την αποτροπή υποτροπών. Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένη ενεργότητα της νόσου και η μείωση της δοσολογίας δεν μπορεί να επιτευχθεί, η χορήγηση ανοσοτροποποιητικής αγωγής, όπως η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινολική μοφετίλη, η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη και η 6-μερκαπτοπουρίνη, αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή [33-35]. Η αναδρομική μελέτη των Hart και συν. σε ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα σε έδαφος IgG4-σχετιζόμενης νόσου, οι οποίοι εμφάνισαν υποτροπές, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς ελεύθερους

υποτροπών οι οποίοι λάμβαναν κορτικοστεροειδή και σε αυτούς που λάμβαναν ανοσοτροποποιητική αγωγή [36]. Καθώς όμως δεν προέκυψαν αντίστοιχα αποτελέσματα από καμία άλλη μελέτη και σε συνδυασμό με τις παρενέργειες που μπορεί να προκληθούν από τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, πληθώρα συγγραφέων προτείνει τη διακοπή της αγωγής με κορτικοστεροειδή έπειτα από 3-6 μήνες και συστήνει τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικής αγωγής, ως θεραπεία συντήρησης.

Η απουσία σαφών κατευθυντήριων οδηγιών σε συνδυασμό με την πρόσφατη δημοσίευση των αποτελεσμάτων μετα-αναλύσεων και κλινικών μελετών οδήγησε στη συγκρότηση μιας ομάδας εννέα Ευρωπαίων κλινικών ιατρών, διαφορετικών ειδικοτήτων, με σημαντική εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με IgG4-σχετιζόμενη νόσο, στοχεύοντας στη δημιουργία ενός θεραπευτικού αλγόριθμου [37, 38]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μονοκεντρικής, ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης, η χρήση υψηλής δοσολογίας πρεδνιζολόνης (0.8-1.0 mg/kg/ημέρα) δεν υπερέιχε έναντι της χρήσης χαμηλότερης δοσολογίας (0.5-0.6 mg/kg/ημέρα) [39]. Βάσει των αποτελεσμάτων αυτών, οι ειδικοί συστήνουν τη χορήγηση χαμηλότερης δοσολογίας κορτικοστεροειδών. Παρόλο που η χορήγηση υψηλής δοσολογίας πρεδνιζολόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις και άπτεται της κρίσης του θεράποντος ιατρού, οι ειδικοί συμφώνησαν ότι και πάλι θα επέλεγαν τη χορήγηση χαμηλότερης δοσολογίας. Όσον αφορά στην ιδανική διάρκεια χορήγησης κορτικοστεροειδών με σκοπό την επαγωγή της ύφεσης της νόσου, πριν την έναρξη του tapering, οι διαθέσιμες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ταχείας μείωσης της δοσολογίας και του αυξημένου ρυθμού υποτροπών. Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι η χορήγηση της μέγιστης δοσολογίας, όπως αυτή έχει αποφασιστεί από τον κλινικό ιατρό και η οποία συνήθως αντιστοιχεί σε 30-40 mg/ημέρα, πρέπει να διαρκεί για 4 εβδομάδες και έπειτα να ακολουθεί το tapering της δοσολογίας, έως ότου να είναι ασφαλής για τον ασθενή η λήψη δοσολογίας ≤ 7.5 mg/ημέρα. Παρόλο αυτά, η ιδανική διάρκεια χορήγησης κορτικοστεροειδών με σκοπό την επαγωγή της ύφεσης της νόσου φαίνεται να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και η εξατομίκευση του θεραπευτικού σχήματος είναι απαραίτητη για την επίτευξη της βέλτιστης έκβασης. Το σχήμα tapering που προτείνεται αντιστοιχεί σε μείωση της δοσολογίας κατά 5 mg κάθε 2 εβδομάδες [38]. Πέρα από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ως μονοθεραπεία, έχει μελετηθεί και η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών και ανοσοτροποποιητικής αγωγής, όπως η αζαθειοπρίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η μυκοφαινολική, η μεθοτρεξάτη και η λεφλουνομιδίνη, για την επαγωγή της ύφεσης [40]. Μια μονοκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη η οποία εξέτασε τη συγχορήγηση μυκοφαινολικής





μοφετίλης 1.0-1.5 g/ημέρα με το προτεινόμενο σχήμα πρεδνιζολόνης για 4 εβδομάδες, με tapering της δοσολογίας αντίστοιχο με αυτό που περιγράφεται παραπάνω, έδειξε ότι οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν τη συγχορηγούμενη αγωγή ενώ είχαν ύφεση της νόσου τους σε μικρότερο χρονικό διάστημα (3 μηνών), δεν παρουσίαζαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το ρυθμό υποτροπής σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή [41]. Από την άλλη πλευρά, μια άλλη μονοκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη μεταξύ ασθενών οι οποίοι λάμβαναν λεφλουνομίδη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και αυτών που λάμβαναν μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή ανέδειξε ότι ενώ και τα δύο θεραπευτικά σχήματα επάγουν επιτυχώς την ύφεση της νόσου, η συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή οδήγησε σε μείωση του ρυθμού των υποτροπών [42]. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε και από την μετα-ανάλυση των Omar και συν., στην οποία έδειξαν ότι η συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση του ρυθμού υποτροπών έναντι της χορήγησης μονοθεραπείας, τόσο με κορτικοστεροειδή όσο και με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, αλλά και με τη χορήγηση ριτουξιμάμπης [43]. Οι ειδικοί, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα αυτά, συμφώνησαν ότι η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών με ανοσοτροποποιητική θεραπεία αποτελεί μία αποτελεσματική αγωγή για την επαγωγή της ύφεσης της νόσου και τη μείωση του ρυθμού υποτροπών [38].

Όσον αφορά στην θεραπεία συντήρησης, μία μικρή πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί κορτικοστεροειδή για την επαγωγή της ύφεσης, έδειξε ότι οι ασθενείς στους οποίους διακόπηκε η χορήγηση της αγωγής πριν την 24η εβδομάδα εμφάνισαν αυξημένο ρυθμό υποτροπών έναντι αυτών που έλαβαν πρεδνιζολόνη 5-7 mg/ημέρα για 3 έτη, ως θεραπεία συντήρησης [44]. Οι ειδικοί συμφώνησαν ότι τόσο η χορήγηση χαμηλής δοσολογίας κορτικοστεροειδών όσο και η χορήγηση ανοσοτροποποιητικής αγωγής ως θεραπεία συντήρησης είναι αποτελεσματική για την αποτροπή των υποτροπών. Σχετικά με τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικής θεραπείας ως θεραπεία συντήρησης, η πλειοψηφία των ειδικών προτείνει την έναρξή της ταυτόχρονα με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, για την επαγωγή της ύφεσης, και τη συνέχισή της για τουλάχιστον 2 έτη. Τέλος, σε περίπτωση υποτροπής κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας με ανοσοτροποποιητική αγωγή, οι περισσότεροι ειδικοί προτείνουν την έναρξη μιας άλλης ανοσοτροποποιητικής αγωγής, μετά την επαναχορήγηση κορτικοστεροειδών για την επαγωγή της ύφεσης ως καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης από ότι την αύξηση της δοσολογίας της ανοσοτροποποιητικής αγωγής την λάμβανε πρωτίτερα ο ασθενής [38].

Ριτουξιμάμπη [Rituximab]

Πρόκειται για ένα χιμαϊρικό anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα, που συντίθεται στο εργαστήριο με μεθόδους γενετικής μηχανικής και του οποίου οι σταθερές περιοχές είναι ανθρώπινες, ενώ οι μεταβλητές προέρχονται από γονιδίωμα μύος [45]. Στοχεύοντας το μόριο επιφανείας CD20, προκαλεί απαίσιση όλων των B-κυττάρων που εκφράζουν αυτήν τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη, δηλαδή από το στάδιο των πρόδρομων ή προ B- λεμφοκυττάρων (pre B- lymphocytes) έως και το στάδιο των πλάσμαβλαστών (plasmablasts) – πριν διαφοροποιηθούν σε πλάσματοκύτταρα ικανά να εκκρίνουν αντισώματα [9]. Η ριτουξιμάμπη αποτέλεσε σταθμό, καθώς υπήρξε η πρώτη εγκεκριμένη αντι-B κυτταρική αγωγή (26 Νοεμβρίου 1997 από τον FDA και 2 Ιουνίου 1998 από τον EMA) για τη θεραπεία non-Hodgkin λεμφώματος συνεργικά με χημειοθεραπεία [46].

Τα B-λεμφοκύτταρα κατέχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της IgG4-σχετιζόμενης νόσου μέσω έκκρισης αυτοαντισωμάτων, αλληλεπίδρασης με CD4+ T-λεμφοκύτταρα, αλλά και απευθείας συμβολής τους στη χαρακτηριστική ίνωση των ιστών [6, 47-50]. Επιπλέον, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με συστηματική IgG4-σχετιζόμενη νόσο παρουσιάζει υποτροπή της νόσου κατά το tapering ή τη διακοπή των κορτικοστεροειδών που αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής [26], ενώ πολλοί [ιδίως ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας] δεν ανέχονται τις επιπτώσεις της μακροχρόνιας αγωγής με κορτικοστεροειδή. Έτσι λοιπόν, η ριτουξιμάμπη, μια αντι-B θεραπεία που είχε ήδη αρχίσει να χρησιμοποιείται σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, θεωρήθηκε μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική στη θεραπεία της IgG4-σχετιζόμενης νόσου. Η επιτυχής χρήση της σημειώθηκε αρχικά σε αναφορές περιστατικών (case reports) [51-54] και σειρών περιστατικών (case series) [27, 55, 56]. Οι Khosroshahi και συν. [51, 55] έδειξαν μάλιστα ότι η ριτουξιμάμπη οδήγησε τόσο σε κλινική βελτίωση των ασθενών, όσο και σε ταχεία στοχευμένη μείωση των τίτλων IgG4 στον ορό, ενώ διαδοχικές εγχύσεις του μονοκλωνικού αντισώματος φάνηκε να επαναφέρουν εντός φυσιολογικών ορίων τις IgG4 συγκεντρώσεις στον ορό. Σύμφωνα με τη μελέτη των Wallace και συν. [27], τα αυξημένα επίπεδα αναφοράς IgG4 και IgE στον ορό και τα αυξημένα ηωσινοφίλη στο αίμα αποτελούν ανεξάρτητους προβλεπτικούς δείκτες υποτροπής της νόσου. Ακολούθησε μια προοπτική, ανοικτή δοκιμή (NCT01584388) [57] με 30 ασθενείς με ενεργό νόσο, στους οποίους χορηγήθηκαν 2 δόσεις ριτουξιμάμπης 1g ενδοφλεβίως, με μεσοδιάστημα 15 ημερών. 97% των περιπτώσεων απάντησε στη θεραπεία, με καλή ανεκτικότητα στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου [αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, λοιμώξεις], ενώ η ριτουξιμάμπη αναδείχθηκε αποτελεσματική ακόμα και χωρίς τη συγχορήγηση κορτικοστεροειδών. Δεδομένα από μια γαλλική, αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη [58]





συνηγορούν επίσης υπέρ της αποτελεσματικότητας της ριτουξιμάμπης ως θεραπείας επαγωγής της ύφεσης της νόσου, αλλά και ως θεραπείας των υποτροπών της. Ωστόσο, συχνές αναδείχθηκαν οι υποτροπές μετά την αποκατάσταση του αριθμού των Β- λεμφοκυττάρων. Ακόμη, οι συστηματικές εγχύσεις ριτουξιμάμπης ως θεραπεία συντήρησης συσχετίστηκαν με αυξημένο διάστημα ελεύθερο υποτροπών. Τα δεδομένα των Campochiaro και συν. [59] υποστήριξαν τη συστηματική χορήγηση ριτουξιμάμπης κάθε 6 μήνες ως θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών της νόσου με ένα σχετικά ασφαλές προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση [43] σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των κορτικοστεροειδών, των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών και της ριτουξιμάμπης, ως μονοθεραπείες ή σε συνδυασμό, στην IgG4-σχετιζόμενη νόσο, η ριτουξιμάμπη ως θεραπεία συντήρησης αναδείχθηκε ως ο καλύτερος τρόπος πρόληψης των υποτροπών της νόσου, ενώ η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμη σε όλες τις κατηγορίες θεραπειών. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί η ανάγκη για διεξαγωγή τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών για την ενίσχυση όλων των παραπάνω δεδομένων. Πολύ πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μια προσπάθεια σύνταξης ενός αλγορίθμου αντιμετώπισης της IgG4-σχετιζόμενης νόσου [38], σύμφωνα με τον οποίο τα κορτικοστεροειδή παραμένουν θεραπεία πρώτης γραμμής με επακόλουθο tapering, ενώ η ριτουξιμάμπη αποτελεί αποτελεσματική εναλλακτική για την επαγωγή της ύφεσης της νόσου. Η ριτουξιμάμπη αποτελεί το φάρμακο εκλογής των ειδικών ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με υψηλή ενεργότητα νόσου ή παράγοντες κινδύνου για υποτροπή της, με την πλειοψηφία αυτών (56%) να προτιμούν τις προγραμματισμένες επαναλαμβανόμενες εγχύσεις έναντι της χορήγησής του σε περίπτωση υποτροπής.

Μεθοτρεξάτη [MTX]

Η μεθοτρεξάτη [methotrexate, MTX, 4-άμινο-4-δεόξυ-N10-μεθυλ πτεροϋλγλουταμικό οξύ] είναι ένα ανάλογο της αμινοπτερίνης (4-άμινο-πτεροϋλγλουταμικό οξύ), ένας ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος και πρωτοπαρουσιάστηκε ως φαρμακευτική ουσία το 1948 για τη θεραπεία της οξείας λευχαιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η μεθοτρεξάτη μπορεί να χορηγηθεί *per os*, υποδορίως, ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως. Πολλοί μηχανισμοί δράσης έχουν προταθεί για την συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία. Ο πιο διαδεδομένος, όμως, σε περιπτώσεις φλεγμονωδών παθήσεων είναι η προαγωγή της απελευθέρωσης αδενοσίνης, η οποία ακολουθώντας προκαλεί μείωση της φλεγμονής [60]. Η μεθοτρεξάτη αναστέλλει πολλή ένζυμα του μονοπατιού του φυλλικού, το οποίο εμπλέκεται στην σύνθεση πουρινών και πυριμιδινών. Σε αυτά τα ένζυμα περιλαμβάνεται και η τρανσφορμιλάση της 5- αμινο-

ϊμιδαζόλη-4-καρβοξαμίδη-1-β-Δ-ριβοφουρανοσίδη ή τρανσφορμιλάση του AICAR. Έτσι, αναστέλλεται η σύνθεση *de novo* πουρινών και προάγεται η συσσώρευση AICAR. Το AICAR αναστέλλει τη δεαμινάση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας μονοφωσφορικής αδενοσίνης και την τελική αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης αδενοσίνης [61]. Τόσο σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, όσο και σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η μεθοτρεξάτη φαίνεται να προκαλεί την εξωκυτταρική έκκριση αδενοσίνης, η οποία δρα ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας μέσω ειδικών A2 υποδοχέων [62], οι οποίοι, επίσης, συμμετέχουν στη παθογένεση της ίνωσης του ήπατος [63]. Τέλος, η μεθοτρεξάτη έχει δείχθει πως δρα ανασταλτικά στον πολλαπλασιασμό των Τ-Λεμφοκυττάρων και επάγει την απόπτωση των ενεργοποιημένων Τ-Λεμφοκυττάρων [64, 65].

Κατά τη θεραπεία της IgG4-σχετιζόμενης νόσου, η μεθοτρεξάτη δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής. Σύμφωνα μάλιστα με τους A.F. Karim και συν. (2018), η μεθοτρεξάτη φαίνεται να μην έχει ιδιαίτερο θεραπευτικό όφελος στη θεραπεία της IgG4-σχετιζόμενης νόσου, παρά τη χαμηλή τοξικότητα του φαρμάκου, καθώς χορηγήθηκαν 15mg MTX την εβδομάδα σε 7 ασθενείς ως συμπληρωματική θεραπεία και αποδείχθηκε ότι μόνο 2 εξ αυτών είχαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα από τη χορήγηση MTX ενώ στις υπόλοιπες η πρόληψη υποτροπής της νόσου απέτυχε [66]. Ωστόσο, σύμφωνα με τους Della-Torre και συν. (2015), η μεθοτρεξάτη φαίνεται να αποτελεί πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τη διατήρηση της νόσου σε ύφεση μετά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, διότι από τους 10 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η MTX συμπληρωματικά κατά το tapering των κορτικοστεροειδών 2 ασθενείς δεν εκδήλωσαν υποτροπή και διατήρησαν τη νόσο σε ύφεση κατά την παρακολούθησή τους για 24 μήνες και άλλοι 3 για 36 μήνες [33]. Στην πρόσφατη προσπάθεια των Orozco-Galvez και συν. (2023) για τη δημιουργία αλγορίθμου θεραπευτικής διαχείρισης της IgG4-σχετιζόμενης νόσου, η μεθοτρεξάτη κατέχει σημαντική θέση και προτείνεται να χορηγείται σε ασθενείς με υποτροπή της νόσου μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή [38]. Με βάση, λοιπόν, την παγκόσμια βιβλιογραφία, η μεθοτρεξάτη αποτελεί πλέον μια θεραπευτική επιλογή σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή για την αποφυγή υποτροπών της νόσου, αλλά είναι απαραίτητη η έρευνα γύρω από την αποτελεσματικότητα της, ώστε να αποκλειστεί κάθε ενδεχόμενο απρόσφορης χορήγησης της.

Αζαθειοπρίνη [AZA]

Η αζαθειοπρίνη (azathioprine, AZA, 6-[(1-μεθυλ-4-νιτρο-1H-ιμιδαζόλη-5-υλ) σουλφονυλ]-7H-πουρίνη] είναι ένα νοσοτροποποιητικό αντιρευματικό φάρμακο.





Μετατρέπεται *in vivo* προς πουρινικό αντιμεταβολίτη, την 6-μερκαπτοπουρίνη. Αυτή με τη σειρά της, αφού ενεργοποιηθεί σε επίπεδο ριβονουκλεοτιδίων, ασκεί ανασταλτική δράση στην βιοσύνθεση των πουρινών. Σήμερα χρησιμοποιείται κατά τις μεταμοσχεύσεις οργάνων και σε αυτοάνοσα και αυτοφλεγμονώδη νοσήματα [67]. Η αζαθειοπρίνη χορηγείται *per os* [68].

Σύμφωνα με τους Campochiaro και συν. [69] η αζαθειοπρίνη αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο μεταξύ των υπόλοιπων νοσοτροποποιητικών φαρμάκων σε ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα σε έδαφος IgG4-σχετιζόμενης νόσου. Μάλιστα, σύμφωνα με τους de Pretis και συν. [70] η χορήγηση αζαθειοπρίνης φαίνεται να αποτρέπει την υποτροπή της χολαγγειίτιδας, της νεφρικής νόσου και της υποφυσίτιδας σε έδαφος IgG4-σχετιζόμενης νόσου, καθώς το 70% των ασθενών που έλαβαν AZA ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν εμφάνισαν καμία υποτροπή κατά την παρακολούθηση για 30 μήνες. Επιπλέον, σύμφωνα με τους Orozco Galvez και συν. [38] η αζαθειοπρίνη προτείνεται ως φάρμακο για την πρόληψη υποτροπών της IgG4-σχετιζόμενης νόσου μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, όπως φαίνεται από την μελέτη των Karim και συν. [66] η αζαθειοπρίνη αποτελεί καλή θεραπευτική επιλογή δευτέρας γραμμής, μετά από τα κορτικοστεροειδή, για τη διατήρηση της νόσου σε ύφεση χωρίς υποτροπές, στις υποπεριπτώσεις ασθενών με IgG4-σχετιζόμενη νόσο, η οποία προσβάλλει το πάγκρεας και όχι στην αντιμετώπιση του φαινομένου των υποτροπών σε ασθενείς με IgG4-σχετιζόμενη νόσο, όπου το πάγκρεας παραμένει ανέπαφο. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η αζαθειοπρίνη ανευρέθη αποτελεσματική μόνο σε μία περίπτωση ασθενούς, ο οποίος είχε εκδηλώσεις της νόσου στο πάγκρεας, ενώ οι υπόλοιπες 11 περιπτώσεις δεν ανέδειξαν κάποια σημαντική βελτίωση και αφορούσαν ασθενείς χωρίς εκδήλωση της νόσου από το πάγκρεας. Επίσης, υπάρχει έλλειψη βιβλιογραφικών αναφορών περί της τοξικότητας της αζαθειοπρίνης σε υψηλή δοσολογία.

Έτσι, η αζαθειοπρίνη αποτελεί πολύτιμη υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για την αποφυγή υποτροπών αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας σε έδαφος IgG4-σχετιζόμενης νόσου, αλλά για να αποσαφηνισθεί ο θεραπευτικός της ρόλος στη IgG4-σχετιζόμενη νόσο γενικότερα πρέπει να μελετηθεί η δράση της εκτενέστερα και να συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα στην παγκόσμια βιβλιογραφία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προσβολή του ΚΝΣ σε έδαφος IgG4-σχετιζόμενης νόσου χρήζει άμεσης χορήγησης θεραπείας με ανοσοκατασταλτική ή/και ανοσοτροποποιητική αγωγή, με σκοπό την αποφυγή μη αναστρέψιμης βλάβης. Ο χαμηλός επιπολασμός της νόσου σε συνδυασμό με τον περιορισμένο αριθμό τυχαιοποιημένων κλινικών

μελετών δυσχεραίνουν την προσπάθεια θέσπισης σαφών κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Παράγοντες όπως η ηλικία, η κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, καθώς και η ενεργότητα της νόσου πρέπει να αξιολογούνται πριν τη χορήγηση της εκάστοτε θεραπείας. Επί του παρόντος, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, οι ειδικοί κατατάσσουν τα κορτικοστεροειδή ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την επαγωγή της ύφεσης της νόσου. Η χορήγησή τους συστήνεται σε μέτρια δοσολογία από του στόματος, ενώ σε περιπτώσεις όπου κρίνεται απαραίτητο μπορούν να χορηγηθούν σε υψηλή δοσολογία είτε *per os* είτε ενδοφλεβίως. Εναλλακτικά, για την επαγωγή της ύφεσης, είναι δυνατή η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών και ανοσοτροποποιητικής αγωγής, καθώς επίσης και η χορήγηση ριτουξιμάμπης ως μονοθεραπεία. Για την αποτροπή των υποτροπών, συστήνεται η σταδιακή μείωση της δοσολογίας των κορτικοστεροειδών και η χορήγηση θεραπείας συντήρησης. Ως θεραπεία συντήρησης μπορεί να χορηγηθεί χαμηλή δοσολογία κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητική αγωγή ή ριτουξιμάμπη, ως μονοθεραπείες. Η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, θα πρέπει να αποφεύγεται, λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών. Σε περίπτωση υποτροπής, συστήνεται η επαναχορήγηση κορτικοστεροειδών για την επαγωγή της ύφεσης και η χορήγηση νέας θεραπείας συντήρησης. Η απουσία κατευθυντήριων οδηγιών, ο περιορισμένος αριθμός δεδομένων, οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή καθώς και η πορεία της νόσου του εκάστοτε ασθενούς επιτρέπουν, σε μεγάλο βαθμό, την εξατομίκευση του θεραπευτικού σχήματος, αποσκοπώντας στην καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου. Περαιτέρω έρευνα, τόσο σε εργαστηριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο, είναι απαραίτητη για τη θέσπιση σαφών κατευθυντήριων οδηγιών και την δημιουργία στοχευμένης θεραπείας για την αντιμετώπιση της IgG4-σχετιζόμενης νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006;41[7]:613-25.
- [2] Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;68[8]:1310-5.
- [3] Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis





- and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*. 2011;46[3]:277-88.
- [4] Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64[10]:3061-7.
 - [5] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease [IgG4RD]: general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012;22[1]:1-14.
 - [6] Bledsoe JR, Della-Torre E, Rovati L, Deshpande V. IgG4-related disease: review of the histopathologic features, differential diagnosis, and therapeutic approach. *APMIS*. 2018;126[6]:459-76.
 - [7] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25[9]:1181-92.
 - [8] Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23[1]:67-71.
 - [9] Smith MR. Rituximab [monoclonal anti-CD20 antibody]: mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003;22[47]:7359-68.
 - [10] Della-Torre E, Mancuso G, Lanzillotta M, Ramirez GA, Arcidiacono PG, Capurso G, et al. Urgent manifestations of immunoglobulin G[4]-related disease. *Scand J Rheumatol*. 2021;50[1]:48-51.
 - [11] Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78[3]:406-12.
 - [12] Ohshima K, Sato Y, Yoshino T. A case of IgG4-related dacryoadenitis that regressed without systemic steroid administration. *J Clin Exp Hematop*. 2013;53[1]:53-6.
 - [13] Seki N, Yamazaki N, Kondo A, Nomura K, Himi T. Spontaneous regression of lung lesions after excision of the submandibular gland in a patient with chronic sclerosing sialadenitis. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39[2]:212-5.
 - [14] Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. *Pancreas*. 2005;30[1]:31-9.
 - [15] Takahashi H, Yamamoto M, Shinomura Y, Imai K. Long-term outcomes and necessity of early intervention for IgG4-related disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2013;36[6]:442-51.
 - [16] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67[7]:1688-99.
 - [17] Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71[6]:785-93.
 - [18] Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4[8]:1010-6; quiz 934.
 - [19] Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008;43[6]:403-8.
 - [20] Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58[11]:1504-7.
 - [21] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74[1]:14-8.
 - [22] Zhao EJ, Carruthers MN, Li CH, Mattman A, Chen LYC. Conditions associated with polyclonal hypergammaglobulinemia in the IgG4-related disease era: a retrospective study from a hematology tertiary care center. *Haematologica*. 2020;105[3]:e121-e3.
 - [23] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72[1]:7-19.
 - [24] Della Torre E, Bozzolo EP, Passerini G, Doglioni C, Sabbadini MG. IgG4-related pachymeningitis: evidence of intrathecal IgG4 on cerebrospinal fluid analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156[5]:401-3.
 - [25] Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. *Annu Rev Med*. 2022;73:545-62.
 - [26] Martinez-Valle F, Fernandez-Codina A, Pinal-Fernandez I, Orozco-Galvez O, Vilardell-Tarres M. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16[2]:168-72.
 - [27] Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology [Oxford]*. 2016;55[6]:1000-8.
 - [28] Zhang X, Zhang P, Li J, He Y, Fei Y, Peng L, et al. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. *Sci Rep*.





- 2019;9[1]:16483.
- [29] Zhou J, Peng Y, Peng L, Wu D, Li J, Jiang N, et al. Serum IgE in the clinical features and disease outcomes of IgG4-related disease: a large retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22[1]:255.
- [30] Kim HM, Chung MJ, Chung JB. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas*. 2010;39[5]:555-60.
- [31] Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine [Baltimore]*. 2016;95[26]:e4002.
- [32] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*. 2010;45[5]:471-7.
- [33] Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology [Oxford]*. 2015;54[10]:1934-6.
- [34] Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149[1]:39-51.
- [35] Moss HE, Mejico LJ, de la Roza G, Coyne TM, Galetta SL, Liu GT. IgG4-related inflammatory pseudotumor of the central nervous system responsive to mycophenolate mofetil. *J Neurol Sci*. 2012;318[1-2]:31-5.
- [36] Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013;62[12]:1771-6.
- [37] Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017;27[5]:849-54.
- [38] Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M, Ebbo M, Schleinitz N, Culver EL, et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmun Rev*. 2023;22[3]:103273.
- [39] Wu Q, Chang J, Chen H, Chen Y, Yang H, Fei Y, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2017;20[5]:639-46.
- [40] Fernández-Codina A, Orozco-Gálvez O, Martínez-Valle F. Therapeutic Options in IgG4-Related Disease. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2020;6[3]:191-204.
- [41] Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiaxin Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology [Oxford]*. 2019;58[1]:52-60.
- [42] Wang Y, Li K, Gao D, Luo G, Zhao Y, Wang X, et al. Combination therapy of leflunomide and glucocorticoids for the maintenance of remission in patients with IgG4-related disease: a retrospective study and literature review. *Intern Med J*. 2017;47[6]:680-9.
- [43] Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology*. 2019;59[4]:718-26.
- [44] Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66[3]:487-94.
- [45] Asano T, Suzuki H, Kaneko MK, Kato Y. Epitope Mapping of Rituximab Using HisMAP Method. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2022;41[1]:8-14.
- [46] Grillo-Lopez AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000;1[1]:1-9.
- [47] Della-Torre E, Bozzalla-Cassione E, Sciorati C, Ruggiero E, Lanzillotta M, Bonfiglio S, et al. A CD8alpha- Subset of CD4+SLAMF7+ Cytotoxic T Cells Is Expanded in Patients With IgG4-Related Disease and Decreases Following Glucocorticoid Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70[7]:1133-43.
- [48] Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145[3]:968-81 e14.
- [49] Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, Bozzolo E, Bozzalla-Cassione E, Rovati L, et al. Effects of glucocorticoids on B-cell subpopulations in patients with IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118[3]:159-66.
- [50] Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan V, Ganesh G, et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143[2]:736-45 e6.
- [51] Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62[6]:1755-62.
- [52] McMahon BA, Novick T, Scheel PJ, Bagnasco





- S, Atta MG. Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Case Report and Review of the Literature. *Medicine* [Baltimore]. 2015;94[32]:e1366.
- [53] Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, Pulido JS, Levy MJ, Kamath PS, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6[3]:364-6.
- [54] Zaidan M, Cervera-Pierot P, de Seigneux S, Dahan K, Fabiani B, Callard P, et al. Evidence of follicular T-cell implication in a case of IgG4-related systemic disease with interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26[6]:2047-50.
- [55] Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine* [Baltimore]. 2012;91[1]:57-66.
- [56] Wu A, Andrew NH, Tsirbas A, Tan P, Gajdatsy A, Selva D. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye* [Lond]. 2015;29[1]:122-8.
- [57] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74[6]:1171-7.
- [58] Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017;12[9]:e0183844.
- [59] Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, Bozzolo E, Baldissera E, Milani R, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med*. 2020;74:92-8.
- [60] Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28[5 Suppl 61]:S21-3.
- [61] Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993;92[6]:2675-82.
- [62] Montesinos MC, Desai A, Delano D, Chen JF, Fink JS, Jacobson MA, et al. Adenosine A2A or A3 receptors are required for inhibition of inflammation by methotrexate and its analog MX-68. *Arthritis Rheum*. 2003;48[1]:240-7.
- [63] Chan ES, Montesinos MC, Fernandez P, Desai A, Delano DL, Yee H, et al. Adenosine A_{2A} receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis. *Br J Pharmacol*. 2006;148[8]:1144-55.
- [64] Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest*. 1998;102[2]:322-8.
- [65] Mirabet M, Herrera C, Cordero OJ, Mallol J, Lluís C, Franco R. Expression of A2B adenosine receptors in human lymphocytes: their role in T cell activation. *J Cell Sci*. 1999;112 [Pt 4]:491-502.
- [66] Karim AF, Bansie RD, Rombach SM, Paridaens D, Verdijk RM, van Hagen PM, et al. The treatment outcomes in IgG4-related disease. *Neth J Med*. 2018;76[6]:275-85.
- [67] Daniel LL, Dickson AL, Chung CP. Precision medicine for rheumatologists: lessons from the pharmacogenomics of azathioprine. *Clin Rheumatol*. 2021;40[1]:65-73.
- [68] Pozdzik AA, Brochérou I, Demetter P, Matos C, Delhay M, Devière J, et al. Azathioprine as successful maintenance therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Kidney J*. 2012;5[3]:225-8.
- [69] Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol*. 2016;45[2]:135-45.
- [70] de Pretis N, Amodio A, Bernardoni L, Campagnola P, Capuano F, Chari ST, et al. Azathioprine Maintenance Therapy to Prevent Relapses in Autoimmune Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8[4]:e90.





ΜΕΤΑΠΤΩΣΗ ΙΣΟΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΤΙ ΜΑΣ ΔΙΔΑΣΚΕΙ Ο ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ SARS-COV-2;

Χάρης Αλεξόπουλος¹

¹ Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σε πρόσφατο άρθρο τους στο έγκριτο περιοδικό Science Immunology με τίτλο «Class switch toward non-inflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination» οι Irrgang και συνεργάτες [1] παρουσίασαν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι αρκετούς μήνες μετά τον δεύτερο εμβολιασμό με mRNA εμβόλιο για την νόσο COVID, τα ειδικά για τον SARS-CoV-2 αντισώματα αποτελούνταν όλο και περισσότερο από μη φλεγμονώδη IgG4, τα οποία ενισχύθηκαν περαιτέρω από έναν τρίτο εμβολιασμό με mRNA και/ή από επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις της παραληλαγής SARS-CoV-2. Τι μας διδάσκουν αυτά τα δεδομένα για τα IgG4-σχετιζόμενα νευρολογικά νοσήματα;

Στα αρχικά στάδια της επίκτητης ανοσοολογικής απόκρισης, τα παρθένα B λεμφοκύτταρα εκφράζουν δύο τύπους μεμβρανικών υποδοχέων, τους IgM και IgD, που λειτουργούν σαν αντιγονικοί υποδοχείς. Τα παρθένα αυτά κύτταρα ενεργοποιούνται κατά κύριο λόγο από τα αντιγόνα. Αυτή η ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων καταλήγει στον πολλαπλασιασμό ειδικών για το αντιγόνο κυττάρων, που ονομάζεται κλωνική επέκταση, τα οποία μετά την διαφοροποίησή τους σε δραστικά κύτταρα εκκρίνουν καταρχήν IgM αντισώματα. Τα εκκρινόμενα αντισώματα έχουν την ίδια ειδικότητα με τους μεμβρανικούς υποδοχείς των παρθένων B κυττάρων οι οποίοι αναγνώρισαν το αντιγόνο. Στη διάρκεια της διαφοροποίησής τους τα B κύτταρα παράγουν και αντισώματα με διαφορετικές τάξεις βαριών αλυσίδων (ισοτύπους IgG), τα οποία εμπλέκονται σε διαφορετικές ανοσοολογικές δράσεις με εξειδίκευση στην καταπολέμηση λοιμώξεων από διαφορετικούς τύπους μικροοργανισμών. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται μεταστροφή ή μετάπτωση τάξης (ή ισοτύπου) της βαριάς αλυσίδας (heavy chain class – isotype – switching). Η επανειλημμένη έκθεση σε ένα πρωτεϊνικό αντιγόνο έχει επιπρόσθετα ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων με αυξανόμενη συγγένεια για το αντιγόνο. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ωρίμανση συγγένειας (affinity maturation), και οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων με βελτιωμένη ικανότητα να προσδένονται και να εξουδετερώνουν μικρόβια και τοξίνες.

Για παράδειγμα, ένας σημαντικός αμυντικός μηχανισμός κατά των περισσότερων βακτηρίων και ιών είναι η επικάλυψη τους με αντισώματα (οψωνινοποίηση)

με αποτέλεσμα τη φαγοκυττάρωσή τους από ουδετερόφιλα και μακροφάγα. Τον μηχανισμό αυτό εξυπηρετούν καλύτερα τάξεις αντισωμάτων, όπως η IgG1 και η IgG3 (στους ανθρώπους), οι οποίες συνδέονται με τους υψηλής συγγένειας Fc υποδοχείς των μακροφάγων. Σε αντίθεση, οι IgG2 και IgG4 αποκρίσεις διαμεσολαμβάνουν κυρίως μη φλεγμονώδεις ή ακόμη και αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες λόγω μειωμένων Fc-διαμεσολαβούμενων λειτουργιών δράσης των αντισωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της εξαρτώμενης από τα αντισώματα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης (ADCP), της εξαρτώμενης από τα αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (ADCC) και της εξαρτώμενης από τα αντισώματα εναπόθεσης του συμπληρώματος (ADCD) [2].

Η πορεία αυτή, πέρα από τις φυσικές λοιμώξεις ακολουθείται και κατά την αλληλεπίδραση ενός εμβολιασμού, ειδικά εάν υπάρχουν ενισχυτικές δόσεις. Αρχικά, κατά τον εμβολιασμό με mRNA εμβόλιο κατά του ιού SARS-CoV-2 δείχτηκε ότι η συνάφεια (avidity) των αντισωμάτων αυξήθηκε μετά τον εμβολιασμό με ενισχυτικές δόσεις γεγονός που εξηγείται εν μέρει από την παρατεταμένη ενεργοποίηση βλαστικών κέντρων (GC) και τη συνεχιζόμενη ωρίμανση των B κυττάρων. Το mRNA και η πρωτεΐνη spike του εμβολίου SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκαν ακόμη και αρκετές εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό [3]. Η ανάληψη των B κυττάρων μνήμης αποκάλυψε σωματικές υπερμεταλλάξεις (SHM) στα GCs για έως και 6 μήνες, οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα τη διεύρυνση και διαφοροποίηση του ρεπερτορίου των B κυττάρων μνήμης καθώς και τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας έναντι μεταλλαγμένων στελεχών του ιού [4]. Το ένζυμο activation-induced cytidine deaminase (AID), είναι υπεύθυνο για την επαγωγή των υπερμεταλλάξεων και κατά συνέπεια για την μετάπτωση ισοτύπου και την έκφραση των IgG1, IgG2 και IgG4 ισοτύπων. Παράλληλα, και ειδικά για την παραγωγή IgG4 στον άνθρωπο είναι σημαντικός και ο ρόλος των κυτταροκινών IL-4 και IL-10 [5].

Λίγο μετά τη χορήγηση δύο δόσεων του mRNA εμβολίου για τον ιό SARS-CoV-2 διαπιστώθηκε ότι οι IgG1 και IgG3 αποκρίσεις ήταν οι κυρίαρχες, ενώ οι αποκρίσεις IgG2 ήταν σπάνιες και οι αποκρίσεις IgG4 ήταν σχεδόν μη ανιχνεύσιμες [6,7]. Στην συγκεκριμένη μελέτη που παρουσιάζουμε, και μετά την τρίτη δόση εμβολιασμού με mRNA, η IgG3 παρέμεινε





σε χαμηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με τη χρονική στιγμή λίγο μετά τον δεύτερο εμβολιασμό ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση μετά την τρίτη δόση σχεδόν σε όλους τους εμβολιαζόμενους. Μέχρι εκείνη την χρονική στιγμή, κανένας από τους συμμετέχοντες δεν ανέφερε επεισόδιο ροιμώξεως από SARS-CoV-2, και επίσης δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι των νουκλεοπρωτεϊνών του ιού σε κανένα από τα δείγματα. Οι οροί που ελήφθησαν μετά τον τρίτο εμβολιασμό και κανονικοποιήθηκαν ως προς την ποσότητα των αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης-ακίδας (spike) έδωσαν σημαντικά χαμηλότερη λειτουργικότητα φαγοκυττάρωσης από ό,τι οι οροί από τους ίδιους δότες μετά από δύο εμβολιασμούς. Επιπλέον, η ADCD σε μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με ακίδα μειώθηκε επίσης σημαντικά μετά την επώαση με ορούς που ελήφθησαν μετά τον τρίτο εμβολιασμό. Από κοινού, τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι οι IgG2 και IgG4 που αντιδρούν στην πρωτεΐνη spike παρουσιάζουν μειωμένες λειτουργίες δραστηριότητας με τη μεσολήβηση της Fc, όπως ήταν μάλλον αναμενόμενο.

Οι συγγραφείς αναφέρουν, ότι γενικά, οι απαντήσεις IgG4 έχουν παρατηρηθεί σπάνια ακόμη και μετά από επανειλημμένους εμβολιασμούς ή ροιμώξεις. Για να το επιβεβαιώσουν, ανέλυσαν τις αποκρίσεις των ειδικών αντισωμάτων κατά του τετάνου σε 23 εθελοντές που είχαν λάβει αρκετές δόσεις (2 έως 16, διάμεσος 6) εμβολίου κατά του τοξίνης του τετάνου (TT). Οι οροί εξετάστηκαν για ειδικά TT αντισώματα IgG ή IgG4 με ELISA. Η ειδική για την TT IgG4 ήταν ανιχνεύσιμη σε 9 από τους 23 ορούς, αν και σε πολύ χαμηλά επίπεδα, και δεν βρέθηκε συσχέτιση με τον αριθμό των εμβολιασμών που έγιναν. Επιπλέον, εξέτασαν 10 άτομα για την παρουσία αντισωμάτων έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV), ενός αναπνευστικού παθογόνου που προκαλεί τακτικά επαναμοιρύνσεις στον άνθρωπο. Παρόλο που βρέθηκαν αντισώματα IgG1 ειδικά για την πρωτεΐνη RSV-F σε όλους τους εξετασθέντες ορούς, δεν ανιχνεύθηκε IgG4. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι η αλληλαγή τάξης σε IgG4 δεν είναι γενική συνέπεια της επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε αντιγόνο με τη μορφή εμβολιασμών ή/και ροιμώξεων.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη, μελετήθηκε προοπτικά η αντισωματική απάντηση σε εθελοντές που εμβολιάστηκαν με δύο ή τρεις δόσεις mRNA εμβολίου για περίοδο τουλάχιστον 8 μηνών μετά τον πρώτο εμβολιασμό. Βρέθηκε μια επέκταση των B κυττάρων μνήμης που εκφράζουν IgG4 σε απάντηση στον εμβολιασμό mRNA. Ανιχνεύθηκαν ειδικά αντισώματα IgG4 σε περίπου στα μισά από τα δείγματα ορού που συλλέχθηκαν 5 έως 7 μήνες μετά τον δεύτερο εμβολιασμό, τα οποία δεν εμφάνιζαν καθόλου IgG4 σε προηγούμενες χρονικές στιγμές. Για όλες τις άλλες υποκατηγορίες IgG, παρατηρήθηκε μείωση κατά την ίδια περίοδο. Επιπλέον, μετά τον τρίτο εμβολιασμό, τα επίπεδα IgG4 αυξήθηκαν σημαντικά και έγιναν ανι-

χνεύσιμα σε όλους σχεδόν τους εμβολιαζόμενους.

Τι μας διδάσκει αυτή η εργασία για τις IgG4-συσχετιζόμενες νευρολογικές παθήσεις; Τι ιδιαίτερο έχει ο μηχανισμός αυτό-ανοσοποίησης; Στα περισσότερα γνωστά νευρολογικά νοσήματα που σχετίζονται με αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων επιφανείας, η πηγή του αυτοαντιγόνου είναι άγνωστη και σε μόνο ορισμένες περιπτώσεις έχει τεκμηριωθεί ότι αυτή είναι μια υποκείμενη νεοπλασία που εκφράζει το αυτοαντιγόνο [8]. Θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι σε τέτοιες περιπτώσεις, και σε αναλογία με την μελέτη που παρουσιάσαμε, μπορεί να υπάρχει επαναλαμβανόμενη έκθεση στο αυτοαντιγόνο λόγω μιας νεοπλασίας χωρίς σαφή κλινική εκδήλωση και άρα αυτό να οδηγεί σε τελικές IgG4 αποκρίσεις. Πειραματικά, αυτή η υπόθεση εργασίας, θα μπορούσε να ελεγχθεί σε ασθενείς με τα λεγόμενα «κλινικά» παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπου γνωρίζουμε ότι τα αυτοαντισώματα (π.χ. anti-Hu) ανιχνεύονται στον ορό για πολλά χρόνια και επίσης γνωρίζουμε ότι πάντα υπάρχει υποκείμενη νεοπλασία π.χ. ένας μικροκυτταρικός όγκος του πνεύμονα. Άραγε, σε τέτοιους ασθενείς έχουμε κατά την πορεία του χρόνου αύξηση ή μετάπτωση σε IgG4 αποκρίσεις;

Ένα άλλο ερώτημα που προκύπτει είναι εάν προϋπάρχουν και IgG1/IgG3 αντισώματα σε πρωθύστερα στάδια των IgG4 νοσημάτων τα οποία όμως δεν είναι λειτουργικά; Αυτό χρήζει προοπτικής ή και αναδρομικής μελέτης (αν υπάρχουν αρχεία βιολογικού υλικού), αν και το ερώτημα που αβίαστα προκύπτει είναι το γιατί σε μια τέτοια περίπτωση δεν παρατηρούμε και κλινικό φαινόμενο που να σχετίζεται με την δράση των IgG1/IgG3.

Επίσης, στους ασθενείς με IgG4 νόσο τι τύπου αντίδραση βλαστικού κέντρου υπάρχει και σε ποιο βαθμό ενεργοποίηση του ενζύμου AID; Υπάρχουν άραγε γενετικοί πολυμορφισμοί του ενζύμου που να ευνοούν την IgG4 ενεργοποίηση; Πιθανά και αυτό χρήζει περαιτέρω μελέτης. Η σχετικά καλή απόκριση αυτών των ασθενών σε αντί-B θεραπείες επίσης είναι αξιοσημείωτη και πιθανά να σημαίνει ότι ο ρόλος του B-λεμφοκυττάρου και ως αντιγόνου-παραρυστικού κυττάρου (ας μην ξεχνάμε ότι οι αντί-B θεραπείες δεν αφορούν τα πλάσματοκύτταρα) σχετίζεται με τις IgG4 αποκρίσεις που τελικά παρατηρούμε.

Συμπερασματικά, τα ερωτήματα που προκύπτουν είναι σημαντικά και κυρίως ακόμα αναπάντητα. Η απάντησή τους, πέρα από την άμεση βοήθεια των πασχόντων, θα μας βοηθήσει αποφασιστικά και στην κατανόηση των μηχανισμών αυτό-ανοσοποίησης των αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] P. Irrgang, J. Gerling, K. Kocher, D. Lapuente, P. Steininger, K. Habenicht, M. Wytopil, S. Beileke, S. Schäfer, J. Zhong, G. Ssebyatika, T. Krey, V.





- Falcone, C. Schüle, A.S. Peter, K. Nganou-Makamdop, H. Hengel, J. Held, C. Bogdan, K. Überla, K. Schober, T.H. Winkler, M. Tenbusch, Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol* Jan 27;8(79): eade2798. (2023).
- [2] G. Vidarsson, G. Dekkers, T. Rispens, IgG subclasses and allotypes: From structure to effector functions. *Front. Immunol.* 5, 520 (2014)
- [3] K. Röltgen, S. C. A. Nielsen, O. Silva, S. F. Younes, M. Zaslavsky, C. Costales, F. Yang, O. F. Wirz, D. Solis, R. A. Hoh, A. Wang, P. S. Arunachalam, D. Colburg, S. Zhao, E. Hara-guchi, A. S. Lee, M. M. Shah, M. Manohar, I. Chang, F. Gao, V. Mallajosyula, C. Li, J. Liu, M. J. Shoura, S. B. Sindher, E. Parsons, N. J. Dash-dorj, N. D. Dashdorj, R. Monroe, G. E. Serrano, T. G. Beach, R. S. Chinthrajah, G. W. Charville, J. L. Wilbur, J. N. Wohlstadter, M. M. Davis, B. Pulendran, M. L. Troxell, G. B. Sigal, Y. Natku-nam, B. A. Pinsky, K. C. Nadeau, S. D. Boyd, Immune imprinting, breadth of variant recogni-tion, and germinal center response in human SARS CoV-2 infection and vaccination. *Cell* 185, 1025–1040.e14 (2022).
- [4] F. Muecksch, Z. Wang, A. Cho, C. Gaebler, T. Ben Tanfous, J. DaSilva, E. Bednarski, V. Ramos, S. Zong, B. Johnson, R. Raspe, D. Schaefer-Babajew, I. Shimeliovich, M. Daga, K.-H. Yao, F. Schmidt, K. G. Millard, M. Turroja, M. Jankovic, T. Y. Oliveira, A. Gazumyan, M. Caskey, T. Hatzioannou, P. D. Bieniasz, M. C. Nussenzweig, Increased memory B cell potency and breadth after a SARS-CoV-2 mRNA boost. *Nature* 607, 128–134 (2022).
- [5] P. Jeannin, S. Lecoanet, Y. Delneste, J. F. Gau-chat, J. Y. Bonnefoy, IgE versus IgG4 produc-tion can be differentially regulated by IL-10. *J. Immunol.* 160, 3555–3661 (1998).
- [6] I. Farkash, T. Feferman, N. Cohen-Saban, Y. Avraham, D. Morgenstern, G. Mayuni, N. Barth, Y. Lustig, L. Miller, D. S. Shouval, A. Biber, I. Kirgner, Y. Levin, R. Dahan, Anti-SARS-CoV-2 antibodies elicited by COVID-19 mRNA vaccine exhibit a unique glycosylation pattern. *Cell Rep.* 37, 110114 (2021).
- [7] S. Tejedor Vaquero, L. de Campos-Mata, J. M. Ramada, P. Díaz, J. Navarro-Barriuso, C. Ri-bas- Llauro, N. Rodrigo Melero, C. Carolis, A. Cerutti, R. Gimeno, G. Magri, The mRNA-1273 vaccine induces cross-variant antibody responses to SARS-CoV-2 with distinct profiles in individuals with or without pre-existing im-munity. *Front. Immunol.* 12, 737083 (2021).
- [8] H. Alexopoulos, M.C. Dalakas, The immunobi-ology of autoimmune encephalitides. *J Autoim-mun.* Nov; 104:102339 (2019).



ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 9ου ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΕΛΛ.Α.ΝΑ

«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, κλημάκων 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»

P27

Ο ΑΠΛΟΤΥΠΟΣ BAFF ΤΤΤ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΟΪΟΥΣΑΣ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗΣ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΝΑΤΑΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ

Σκαρλής Χ.¹, Παπαδόπουλος Β.², Μαυραγάνη Κ.^{1,3}, Ευαγγελιοπούλου Μ.²

1 Εργαστήριο Φυσιολογίας, Μονάδα Μοριακής Φυσιολογίας και Κλινικών Εφαρμογών ΕΚΠΑ,

2 Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο, 3Δ' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ Αττικών

Εισαγωγή: Η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), που οφείλεται στον ιό John Cunningham, αποτελεί την σημαντικότερη επιπλοκή της θεραπείας με Ναταλιζουμάμπη των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ). Η διαστρωμάτωση του κινδύνου ανάπτυξης PML σε αυτούς τους ασθενείς βασίζεται στην μέτρηση των τίτλων των αντί-JCV αντισωμάτων ελλείψει άλλων αξιόπιστων προγνωστικών βιοδεικτών.

Σκοπός της μελέτης: Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου του ενεργοποιητή των Β-λεμφοκυττάρων (BAFF) και των γονιδιακών πολυμορφισμών του με την ανάπτυξη PML σε ασθενείς με ΠΣ υπό αγωγή Ναταλιζουμάμπης.

Μέθοδοι: Συμπεριλήφθηκαν 138 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ (RRMS) και 220 υγιείς μάρτυρες. Τα αντί-JCV αντισώματα μετρήθηκαν στον ορό ασθενών, προ-θεραπείας, 12 και 24 μήνες μετά την έναρξη Ναταλιζουμάμπης. DNA και RNA απομονώθηκαν από περιφερικό αίμα ασθενών και μαρτύρων. Η γονιδιακή έκφραση του BAFF προσδιορίστηκε με RT-PCR μετά τη σύνθεση cDNA από RNA. Ο γονότυπος των πολυμορφισμών του BAFF rs9514827, rs1041569 και rs9514828 προσδιορίστηκε με RFLP-PCR.

Αποτελέσματα: Η γονιδιακή έκφραση του BAFF σχετίζεται θετικά με τον τίτλο των αντί-JCV αντισωμάτων ($r=0.35$, $p=0.01$), ενώ παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του απλοτύπου TTT στους JCV θετικούς άνδρες με ΠΣ σε σύγκριση με τους JCV αρνητικούς, τόσο προ-έναρξης Ναταλιζουμάμπης (23.9% vs 5.7%, OR [95% CI]: 5.04 [1.4-18.15], $p=0.008$) όσο και μετά από 12 μήνες (22.5% vs 6.3%, OR [95% CI]: 4.25 [1.81-15.28] $p=0.02$) και 24 μήνες θεραπείας (19.5% vs 6.9%, OR [95% CI]: 3.20 [0.91-11.20], $p=0.06$).

Συμπεράσματα: Ο απλότυπος BAFF TTT μπορεί να αποτελέσει έναν προγνωστικό βιοδείκτη για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης PML σε ασθενείς με ΠΣ υπό θεραπεία με Ναταλιζουμάμπη.



P08

SMALL FIBER INVOLVEMENT, NEUROPATHIC PAIN AND MACROPHAGE-DEPENDENT AXONAL PATHOLOGY IN THE RAT MODEL OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE NEURITIS

Renk P.¹, Sgodzai M.¹, Blusch A.¹, Grüter T.¹, Motte J.¹, Pedreiturria X.¹, Gebel J.², Gobrecht P.², Fischer D.², Gold R.¹, **Pitarokoili K.**¹

¹ Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr University Bochum, Germany,

² Department of Cell Physiology, Faculty of Biology and Biotechnology, Ruhr University Bochum, Germany

Experimental autoimmune neuritis (EAN) is a common animal model for acute human immune-mediated polyneuropathies. Although already established 1955 and widely studied a majority of pathophysiological mechanism still remain unknown. Therefore, we provide an extensive characterization of EAN progression in Lewis rats, including new insights into aspects such as the integrity of small nerve fibers, neuropathic pain and macrophage subtypes. Acute EAN was induced with P253-78 peptide and consequently investigated using the CatWalk XT, electrophysiological and histopathological analyses, qPCR, dorsal root ganglia outgrowth studies as well as the von Frey hair and Hargreaves test. For the longitudinal set up, rats were sacrificed at d10 (onset), d15 (peak), d26 (recovery), d29 (late recovery). We confirmed the classical T-cell and macrophage driven inflammation and the primarily demyelinating nature of the EAN. The dual role of macrophages in EAN is implicated by the high number of remaining macrophages throughout the disease progression. Furthermore, different subpopulations of macrophages were identified. In addition, a modulation of the sensory system in EAN was detected. An increased innervation of small fiber in the plantar skin at onset and peak of the EAN, the development of an acute hyperalgesia and the involvement of the transient receptor potential vanilloid 1 were evident.

Our data depict the EAN as a primary demyelinating disease with implicated axonal damage, affected by sensory impairments throughout the disease progression course and the pivotal role of macrophages in P30 the effector and the recovery stage.





P30

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ OCRELIZUMAB ΣΤΙΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ: ΜΕΛΕΤΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΟΝΚ «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»

Αγγέλογλου Σ., Γκαντζός Α., Παναγιωτόπουλος Ν., Παπαδάκη Α., Βαλεοντή Τ., Μείντοπούλου Ε., Τσιτσιρίδη Ε., Μαλιτζού Μ.
ΓΟΝΚ Οι Άγιοι Ανάργυροι

Σκοπός: Το Ocrelizumab είναι ένα μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα που εγκρίθηκε για τη θεραπεία της Υποτροπιάζουσας Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Π.Σ.) καθώς και της Πρωτοπαθώς Προϊούσας Π.Σ. στην Ελλάδα το 2019. Ανήκει στην υποτάξη 1 της ανοσοσφαιρίνης G (IgG1) και επηρεάζει τόσο την χυμική όσο και την κυτταρική ανοσία. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει το αποτέλεσμα μετά από 2 χρόνια χορήγησης Ocrelizumab στις ανοσοσφαιρίνες και τη συσχέτισή του με εκδήλωση σοβαρών λοιμώξεων.

Υλικά και μέθοδοι: Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν 43 ασθενείς της Νευρολογικής Κλινικής του Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι» που λαμβάνουν Ocrelizumab από τον Φεβρουάριο του 2021 έως και σήμερα. Έγινε ποσοτική μέτρηση ανοσοσφαιρινών IgG, IgM και IgA στον ορό των ασθενών πριν την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου και στη συνέχεια ανά 6 μήνες, πριν την προγραμματισμένη επόμενη δόση.

Αποτελέσματα: Από τους 43 ασθενείς, οι 26 ήταν γυναίκες και οι 17 άνδρες με μέσο όρο ηλικίας τα 52 έτη (35-67 έτη). Η παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε από 6 έως 21 μήνες, ενώ 17 ασθενείς έλαβαν 4 δόσεις του φαρμάκου, 19 ασθενείς 3 δόσεις και 7 ασθενείς 2 δόσεις. Από το σύνολο των ασθενών 5 (11,6%) εμφάνισαν χαμηλή τιμή IgM και όλοι μετά την 3η δόση του Ocrelizumab. Στους 3 από τους 5 η IgM είχε πτώση πάνω από 10% με βάση τα όρια του εργαστηρίου. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της αγωγής με Ocrelizumab.

Συμπεράσματα: Φαίνεται ότι ένα μικρό ποσοστό των ασθενών μας εμφανίζει χαμηλή IgM μετά τη λήψη Ocrelizumab και μάλιστα μετά την τρίτη χορήγηση. Το γεγονός αυτό δε συσχετίστηκε με αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας συμβαδίζουν με διεθνή δεδομένα κάτι που κατά τη γνώμη μας καθιστά αναγκαία την ποσοτική μέτρηση ανοσοσφαιρινών στους ασθενείς που λαμβάνουν Ocrelizumab και την στενή παρακολούθησή τους για πιθανή εκδήλωση σοβαρής λοίμωξης.





P10

TESTING OF ANTI-LINGO-1 AND ANTI-NOGO-A AND PREPARATION OF INNOVATIVE FORMULATIONS FOR THEIR TARGETED AND CONTROLLED ADMINISTRATION IN CUPRIZONE-INDUCED DEMYELINATION MODEL

Kalafatakis I.¹, Papagianni F.², Christodoulou E.³, Koumentakou I.³, Theodorakis K.¹, Bikiaris D.³, Karagogeos D.¹

¹ Institute of Molecular Biology and Biotechnology-FORTH, Department of Neuroscience University of Crete, Heraklion, Greece, ² Department of Biology, University of Crete, Heraklion, Greece, ³ Department of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Introduction: Neurodegenerative disorders, including multiple sclerosis, are currently on the rise. The development of therapeutic agents that could enhance remyelination or prevent degeneration is a major challenge for neuroscientists. Recently, antibodies to two myelin-derived neuronal regeneration inhibitors have been developed, more specifically Nogo-A and LINGO-1. The inhibition of the above proteins has beneficial effects on demyelinating animal models and specific antibodies are used in clinical studies aimed at remyelination and neuroprotection. In this context, effective and targeted administration with suitable biocompatible polymeric carriers is a feasible goal for the production of new and innovative pharmaceutical formulations. The polymers are widely used as active pharmaceutical drug delivery vehicles and almost all the novel formulations currently produced contain biocompatible polymers. Aim of the study: The aim of this work is to test these 2 antibodies with proven beneficial effects regarding demyelination and to prepare novel pharmaceutical formulations for their targeted and controlled administration to give new directions and tools in the fight of neurodegenerative disorders.

Material and methods: For our experiments, high amounts of these 2 antibodies were produced through immunization and tested for their specificity. Then, they were encapsulated in synthesized Polyglycolic-co-lactic acid/ Polyethylene adipic acid (PEAd-co-PLGA) copolymers, which were used as our nanocarriers.

Results: After administration of these nanocarriers to mice undergoing cuprizone-induced demyelination, there was increased levels of myelin density and increased numbers of oligodendrocytes in lesion area during demyelination.

Conclusion: Our results propose a new successful tool in effective administration of promising antibodies through the use of nanoparticles.





P31

LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF EFGARTIGIMOD IN PATIENTS WITH GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS: INTERIM RESULTS OF THE ADAPT+ STUDY

Howard Jr J.¹, Bril V.^{2,3}, Vu T.⁴, Karam C.⁵, Peric S.⁶, De Bleecker J.⁷, Murai H.⁸, Meisel A.⁹, Beydoun S.¹⁰, Pasnoor M.¹¹, **Rocca F.**¹², Guglietta A.¹², T'joen C.¹², Utsugisawa K.¹³, Mantegazza R.¹⁴

1 Department of Neurology, The University of North Carolina, Chapel Hill, USA,

2 Ellen & Martin Prosserman Centre for Neuromuscular Diseases, University Health Network, Toronto, Canada,

3 University of Toronto, Canada,

4 Department of Neurology, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, USA,

5 Penn Neuroscience Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA,

6 Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Serbia,

7 Ghent University Hospital, Belgium,

8 Department of Neurology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Tokyo, Japan,

9 Department of Neurology and NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany,

10 Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, USA,

11 The University of Kansas Medical Center, Kansas City, USA,

12 argenx, Ghent, Belgium,

13 Department of Neurology, Hanamaki General Hospital, Japan,

14 Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy

Purpose: Efgartigimod is a human IgG1 antibody Fc-fragment that reduces pathogenic IgG autoantibody levels through neonatal Fc receptor blockade. Positive efficacy results have been reported in the phase 3 ADAPT study. Patients completing ADAPT were eligible to enroll in the 3-year open-label extension, ADAPT+. Objective: To evaluate safety and efficacy of efgartigimod in patients with generalized Myasthenia Gravis enrolled in ADAPT+.

Methods: Efgartigimod (10 mg/kg IV) was administered in cycles of once-weekly infusions for 4 weeks, with subsequent cycles initiated based on clinical evaluation. MG Activities of Daily Living (MG-ADL) and Quantitative MG (QMG) scales assessed efficacy.

Results: Ninety percent of ADAPT patients (151/167) entered ADAPT+. As of February 2021, 106 anti-acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) positive and 33 AChR-Ab- patients had received ≥ 1 dose of efgartigimod (including 66 receiving placebo during ADAPT). Patients received a mean 5.1 cycles (20.5 infusions) over a median (range) study duration of 371 (50–586) days, resulting in 138 patient-years of total observation. The mean cycle duration was 61.4 days (40.4 days between cycles). The most common adverse events were headache (22.3%; 31/139), nasopharyngitis (10.8%; 15/139), and diarrhea (8.6%; 12/139), which were mostly mild or moderate. In cycle 1, a mean change (mean [SE]) of -5.1 (0.32) in MG-ADL and -4.8 (0.36) in QMG were observed, with similar results during each cycle (≤ 10 cycles). Repeated reductions in total IgG and AChR-Abs were observed across all cycles. Updated data analyses will be presented.

Conclusions: These analyses suggest long-term efgartigimod treatment results in consistent decrease in IgG antibodies and repeatable improvement in function and strength.





P12

RNA EDITING ALTERATIONS IN MICROGLIAL POPULATIONS ASSOCIATED WITH THE PROGRESSION OF SPORADIC CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE

Karagianni K.¹, Pettas S.¹, Moreno A.³, Kanata E.², Papadimitriou A.¹, Xanthopoulos K.², Torres J.³, Dafou D.¹, Sklaviadis T.²

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

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

³ Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA), Madrid, Spain

The primary objective of this study is to investigate the role of RNA editing alterations in neurodegeneration, emphasizing on the effects of immunoregulation throughout Creutzfeldt-Jakob's disease (CJD) initiation and progression. Our central hypothesis is that altered RNA editing in microglial cells provides post-transcriptional changes representing a novel mechanism contributing to sequence and subsequent translational diversity leading to deregulated immunomodulatory signals towards sustained neuroinflammation and neurodegeneration. Microglia are key regulators of the inflammatory response in the brain. Therefore, microglia were isolated from a humanized CJD animal model during different disease stages, to establish RNA transcriptome and editome signatures specifically related to the disease progression.

We utilized Tg340-PRNP129MM mice infected with postmortem material from sCJD patients of the most susceptible genotype (MM1), a sCJD model that faithfully recapitulates the molecular and pathological alterations of the human disease. Hu-sCJD-Tg340 mice and corresponding aged-matched controls, were sampled in four critical time points (0, 60, 120 & 180 days post-infection). Microglia were isolated using magnetic CD11b antibody-coupled microbeads column-free isolation method. Whole RNA sequencing data were subjected to an advanced "in-house" QC pipeline, followed by gene expression and RNA editing analyses based on the DESeq and REDIttools/SPRINT algorithms.

Global microglial RNA editomes were established in different disease stages. RNA editing events mediated by both ADAR (A-I) and APOBEC (C-U) were identified. Reduced global RNA editing was also detected during disease progression. Differential RNA editing identified microglial altered transcripts during disease progression. Distinct profiles of edited RNAs in homeostatic (M0) and activated (M1/M2) microglia were involved in metabolism, cellular processes, and neurodegenerative disease-related pathways.

These findings identify a distinct A-I and C-U epitranscriptome in microglia, which may serve as novel and useful regulator during pro-inflammatory and anti-inflammatory response of microglia during sCJD progression.





P25

ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΓΛΩΣΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΠΣ)

Γρηγοριάδης Π.¹, Μπακιρτζής Χ.², Ντελή Ε.², Σταυρακάκη Σ.³

¹ ΔΠΜΣ Νευροεπιστήμες, Νευρογλωσσολογία και Εφαρμογές ΑΠΘ,

² Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ,

³ Τμήμα Ιταλικής Γλώσσας και Φιλολογίας, Φιλοσοφική Σχολή ΑΠΘ

Σκοπός: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που προκαλεί πληθώρα νευρολογικών συμπτωμάτων. Παρόλο που τα γλωσσικά ελλείμματα δεν είναι συνήθη σε ανθρώπους με ΠΣ, πρόσφατες έρευνες έχουν καταδείξει ότι είναι πιθανή τόσο η εμφάνισή τους όσο και η συνύπαρξή τους με δυσκολίες γνωστικής φύσεως.

Στόχος της παρούσας έρευνας είναι η εξέταση των γλωσσικών και γνωστικών ικανοτήτων των ασθενών με ΠΣ, καθώς και η διερεύνηση προβλεπτικών δεικτών. Συγκεκριμένα διερευνάται κατά πόσο οι γλωσσικές ικανότητες μπορούν να προβλεφθούν από γνωστικούς δείκτες και ποιους, αλλιώς και η προβλεπτική αξία της διάρκειας της νόσου.

Υλικό και μέθοδοι: Εξετάστηκαν συνολικά 51 ασθενείς και 27 υγιείς συμμετέχοντες. Η εξέταση των γλωσσικών ικανοτήτων πραγματοποιήθηκε στη βάση των ακόλουθων δοκιμασιών:

- **Δοκιμασία Παραγωγής Αορίστου:** Εξετάζονται οι μορφολογικές ικανότητες.
- **Δοκιμασία Συντακτικής Κατανόησης:** Εξετάζονται οι συντακτικές ικανότητες.
- Οι γνωστικές δεξιότητες των ατόμων με ΠΣ εξετάστηκαν στη βάση της **BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis)**, η οποία απαρτίζεται από τις εξής δοκιμασίες:
- **Symbol Digit Modalities Test (SDMT):** Εξετάζεται η ταχύτητα επεξεργασίας των εισερχομένων πληροφοριών.
- **Greek Verbal Learning Test (GVLТ):** Εξετάζεται η λεκτική εργαζόμενη μνήμη.
- **Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMТ-R):** Εξετάζεται η οπτικοχωρητική μνήμη.

Αποτελέσματα και συμπεράσματα: Συγκριτική ανάλυση των επιδόσεων των ομάδων έδειξε (α) αξιοπρόσεκτες διαφορές στις επιδόσεις των υγιών συμμετεχόντων έναντι ατόμων με ΠΣ και (β) διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών με ΠΣ, όπου διαπιστώθηκαν εμφανώς καλύτερες επιδόσεις στους ασθενείς με επανεμφανιζόμενη σε σχέση με εκείνους που έπασχαν από προϊούσα ΠΣ. Επιπροσθέτως, μέσω γραμμικής παλινδρόμησης διερευνήθηκε πώς επιδρούν γνωστικοί παράγοντες στις γλωσσικές επιδόσεις των ατόμων με ΠΣ, καθώς επίσης και ο βαθμός στον οποίο παίζει ρόλο η διάρκεια της νόσου στην πρόβλεψη των επιδόσεων στις δοκιμασίες που εφαρμόστηκαν. Διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια της νόσου αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για τις επιδόσεις των ασθενών στην οπτικοχωρητική μνήμη. Από την άλλη, η ταχύτητα επεξεργασίας των εισερχομένων πληροφοριών (SDMT) αναδείχθηκε σε προβλεπτικό παράγοντα για τις επιδόσεις των ασθενών στην δοκιμασία του ομαλού-σιγματικού αορίστου. Τα αποτελέσματα αυτά συζητούνται υπό το πρίσμα θεωρητικών προσεγγίσεων για τις διαδικαστικές γνωστικές δεξιότητες.





P14

THE ROLE OF OLIGODENDROCYTIC CONNEXIN 47 IN DE- AND RE-MYELINATION STUDIED IN MOUSE MODELS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Theophanous S., Sargiannidou I., Kleopa K.
Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus

Aim: Multiple Sclerosis (MS) is the commonest demyelinating neurodegenerative inflammatory disease of the central nervous system (CNS) that affects young adults. Previous studies have shown the importance of glial gap junction coupling in the myelination process. The present study aims to investigate the role of the oligodendrocytic gap junction Connexin 47 (Cx47) in de- and re-myelination in the cuprizone experimental model of multiple sclerosis. The use of a toxic model will allow a clear assessment of Cx47 involvement, without the presence of immune cells in the demyelination process.

Methods: 300mg/kg/day of cuprizone was administered to seven to eight-week old Cx47 knock-out (KO) mice via oral gavage for 3 and 7 weeks. After sacrifice with 4% paraformaldehyde (PFA), frozen tissue sections were examined via immunohistochemistry for the myelin proteolipid protein (PLP) in various areas of the brain, i.e. corpus callosum, cortex, thalamus and hippocampus. Additionally, the degree of inflammation and the oligodendrocyte precursor cells (OPCs) proliferation was studied.

Results: Ablation of Cx47 seemed to have a protective effect over cuprizone-induced demyelination, as there was absence or decreased demyelination. The corpus callosum (CC), the area that normally shows demyelination in WT, was unaffected in the Cx47KO mice, both medially and laterally, while the cortex and thalamus showed decreased PLP expression. Additionally, there is profound microgliosis at 3 weeks at the lateral CC, thalamus and cortex, that, even with continual administration of cuprizone, returns to normal levels at 7 weeks. Astrogliosis and OPC proliferation is evident in all parts of the brain studied.

Conclusion: The Cx47KO mice behave differently in response to cuprizone-induced demyelination compared to the already known WT, and there is a clear involvement of Cx47 that needs to be investigated further.





P34

QUANTIFICATION OF COMPLEMENT PROTEINS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS TO ASSESS THEIR ROLE IN THE NEUROINFLAMMATORY RESPONSE

Pafiti A.^{1,3}, Krashias G.^{2,3}, Ganglia E.¹, Chrystodoulou C.², Pantzaris M.^{1,3}, Lambrianides A.^{1,3}

¹ Neuroimmunology Department, The Cyprus Institute of Neurology And Genetics, Nicosia, Cyprus,

² Molecular Virology Department, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus,

³ The Postgraduate School of the Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus

Objectives: Multiple Sclerosis (MS) is characterized by demyelination within the central nervous system (CNS), which is thought to be caused by an underlying immune-mediated, inflammatory disruption. Growing evidence suggests the complement system, key component of innate immunity, has a physiological role but also aberrant complement component activation in the brain may lead into marked neuroinflammatory response and development of neurodegenerative diseases. Studies have shown complement protein disposition in and around demyelinating plaques highlighting the involvement of complement in MS. Our study aims to evaluate the role of the complement system in MS through quantification of complement proteins in serum of patients.

Methods: Complement proteins C1q, C2, C3, C3a, C3b/C3i, C4, C4b, C5, C5a, SC5b9, C9, mannose-binding, factors D, B, H, and I were quantified in serum samples of 48 MS patients, 11 SPMS, 37 RRMS, and 30 healthy controls (HC). Commercially available ELISA and Luminex kits were followed.

Results: Higher concentrations of C2, C5, C9, Factor D and I ($p < 0.05$) were detected in MS compared to HCs while no difference was observed with mannose-binding, C5a, C1q, C3, C3a, C4, Factor B and H. In the cases of C4b, C3b/C3i and SC5b9 significant difference was found with HCs having higher concentrations than MS patients. No correlation was found between EDSS or type of MS and the complement proteins. Despite the small sample size, higher mean concentration in 10/16 proteins studied was observed in SPMS.

Conclusion: Our findings have shown an increase in some complement proteins in MS patients in comparison to HC. Further evaluation with a larger sample size is required to support that complement activation is involved in progressive forms of MS, with inclusion of PPMS. With the current data suggesting a role of the complement system in MS, development of complement modulating therapies for MS may be appealing.





P38

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

Σαλλαμώτας Η.^{1,3}, Χατζηνευστρατιάδου Α.^{1,3}, Καραφουλίδου Ε.¹, Θεοτόκης Π.¹, Κεσίδου Ε.^{1,2}, Τουλούμη Ο.¹, Σπάνδου Ε.², Συμεωνίδου Κ.², Γρηγοριάδης Ν.¹, Μποζίκη Μ.¹

1 Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Νευρολογική Πανεπιστημιακή Κλινική ΑΠΘ, ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ,

2 Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ,

3 Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών & Τεχνολογιών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σκοπός: Η πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ) αποτελεί πειραματικό μοντέλο της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ). Η μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση του ανοσοτροποποιητικού ρόλου αντιγόνων των μικροοργανισμών *Escherichia coli* (*E. coli*) και ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ) και της συνεισφοράς των μικροβιακών αντιγόνων στην εγκαθίδρυση και εξέλιξη της ΠΑΕ.

Υλικά & μέθοδοι: Σε θηλυκούς μύες φυλής C57BL/6 χορηγήθηκαν συστηματικά αντιγόνα από ΕΠ, *E.coli* ή μόνο PBS και πραγματοποιήθηκε επαγωγή της ΠΑΕ. Σε παρασκευάσματα παραφίνης ΚΝΣ, εντέρου και σπλήνα πραγματοποιήθηκαν τεχνικές διπλού ανοσοφθορισμού και μελέτη έκφρασης γονιδίων με τεχνική RT-PCR.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκαν διαφορές στον αριθμό των TMEM119+MHC-II+ κυττάρων μικρογλοίας μεταξύ των ομάδων ΠΑΕ+PBS (42.67 ± 3.12), ΠΑΕ+*E.coli* (28.36 ± 2.53) και ΠΑΕ+ΕΠ (15.88 ± 2.77). Παρόμοιο μοτίβο παρατηρήθηκε και στην έκφραση MHC-II από διηθούμενα μακροφάγα στο ΚΝΣ (αριθμός Ly6C+MHC-II+ κυττάρων) ως εξής: για την ομάδα ΠΑΕ+PBS (78.46 ± 4.47), για την ομάδα ΠΑΕ+*E.coli* (42.13 ± 5.37) και για την ομάδα ΠΑΕ+ΕΠ (13.23 ± 1.89). Στην ποσοτική ανάλυση του πληθυσμού μακροφάγων που εκφράζουν MHC-II στον σπλήνα (αριθμός F4/80+MHC-II+ κυττάρων) παρατηρήθηκε μείωση, με την ομάδα ΠΑΕ+PBS (64.99 ± 6.046) να διαφέρει σημαντικά με την ΠΑΕ+ΕΠ (31.83 ± 5.116) και λιγότερο με την ομάδα ΠΑΕ+*E.coli* (55.71 ± 10.02). Παρόμοιο μοτίβο παρατηρήθηκε και στην ποσοτικοποίηση των MHC-II+ B λεμφοκυττάρων. Αναφορικά με την έκφραση γονιδίων μορίων συν-παρουσίασης στον εγκέφαλο ανιχνεύεται μείωση για τις ομάδες ΠΑΕ+ΕΠ (CD80: 0.08-fold, CD86: 0.2-fold) και ΠΑΕ+*E.coli* (CD80: 0.25-fold, CD86: 0.38-fold) σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων ΠΑΕ+PBS. Στο έντερο η έκφραση των CD80, CD86 της ομάδας ΠΑΕ+ΕΠ είναι αυξημένη σε σχέση με την ομάδα μάρτυρα (CD80: 6.34-fold, CD86: 17.16-fold) ενώ για την ομάδα ΠΑΕ+*E.coli* εμφανίζεται σε παρόμοια επίπεδα με την ομάδα μάρτυρα (CD80: 1.61-fold, CD86: 0.53-fold).

Συμπεράσματα: Η ελεγχόμενη συστηματική χορήγηση μικροβιακών αντιγόνων δύναται να παρέχει σχετική προστατευτική δράση στους μύες με ΠΑΕ. Συγκεκριμένα, η δράση αυτή φαίνεται ότι διαφέρει και εξαρτάται από το αντιγόνο χορήγησης, ενώ ασκείται έμμεσα μέσω παρεμβολής στη διαδικασία αντιγονοπαρουσίασης.





P35

THE ROLE OF NICOTINAMIDE AND RESVERATROL IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM RE/MYELINATION

Κανθάνης Σ.^{1,2}, Κτενά Ν.^{1,2}, Λυγεράκη Α.^{1,3}, Καφφέ Δ.^{1,3}, Σαββάκη Μ.², Καραγωγέως Δ.^{1,2,3}

1 Ιδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο, Κρήτης,

2 Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο,

3 Τμήμα Βιολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο

The purpose of this study is to investigate the mechanism of action of Nicotinamide (NAM) and Resveratrol (RSV), two natural inducers of autophagy which mimic caloric restriction, in CNS re/myelination, as well as their possible use as therapeutic molecules against demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS). Caloric restriction induces autophagy, a key catabolic pathway that plays an important role in myelinating glia. Pilot data in our laboratory support the role of these CRMs in the proliferation and/or differentiation of oligodendrocyte precursors under both normal and remyelinating conditions. For this study we used three different approaches: a) in vitro primary cultures of oligodendrocytes, b) ex vivo brain slice cultures and c) in vivo experiments. For in vitro studies we used postnatal day 2 mice, focusing on the effect of both substances on differentiation of oligodendrocyte progenitors cells to mature oligodendrocytes. For ex vivo studies we used brain slices from postnatal four mice focusing at the motor cortex area and we are investigate the effect of CRMs both in normal and demyelinating condition. After colocalization analysis we concluded that both NAM and RSV enhance myelination of axons during development, while also increase the level of remyelination after LPC demyelination in motor cortex area. For in vivo studies we used three moth old mice in which LPC was injected stereotactically in the corpus callosum. The level of remyelination was evaluated seven and fourteen days after injection. Enhanced remyelination observed in the in vivo model when LPC injection was followed by intraperitoneal administration of NAM or RSV. Overall our data support that both RSV and NAM treatment increase the remyelination after LPC demyelination, while also enhance myelination during development. More experiments have been designed to further elucidate the mechanism of action of these CRMs and their promising role as agents against demyelinating diseases.





P36

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ OCT ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Μακρή Ε.¹, Ντόντη Π.², Κιαμέλλιδης Ε.¹, Τσαλκίδης Δ.¹, Κιτμερίδου Σ.¹, Μαυράκη Ε.¹, Τερζούδη Α.¹, Λαμπίρης Γ.², Ηλινόπουλος Ι.¹

1 Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης,

2 Οφθαλμολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή: Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) επιτρέπει την αξιολόγηση διακριτών στρωμάτων του αμφιβληστροειδούς, τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην κλινική αξιολόγηση ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ). Οι υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπείες εφαρμόζονται για την επίτευξη σταθερότητας της ΠΣ και υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για την ανεύρεση βιοδεικτών της εξέλιξης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, ιδιαίτερα στη υποομάδα ασθενών με υψηλή ενεργότητα.

Υλικό-Μέθοδος: Στην παρούσα μελέτη υποβλήθηκαν σε OCT 16 ασθενείς (μo) ηλικίας 34,6 (μo), με ιστορικό νόσου διάρκειας 12,5 (μ.ο) έτη και EDSS 4,5 (μo). Η χορήγηση θεραπείας (ocrelizumab και natalizumab) είχε διάρκεια 3,5 (μo) έτη. Σε κάθε οφθαλμό αξιολογήθηκαν οι καταγραφές από το RNFL, το GCC, η περιθηλαία και η παραωχρική αγγειακή πυκνότητα.

Αποτελέσματα-Συζήτηση: Παρουσιάζονται οι παράμετροι της OCT και η συσχέτιση τους με τις παραμέτρους του NEDA-3. Η εφαρμογή OCT για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, φαίνεται να αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση των ασθενών με ΠΣ και ιδιαίτερα αυτών που δεν παρουσιάζουν αλλαγές στο NEDA-3.





P40

ΜΕΛΕΤΗ ΜΗ ΝΕΥΡΩΝΙΚΩΝ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΝΩΤΙΑΙΑΣ ΜΥΪΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ

Καραφουλίδου Ε.¹, Κωνσταντίνου Χ.¹, Νέλλη Μ.¹, Κασιλά Ε.¹, Πολυζωίδου Ε.¹, Θεοτόκης Π.¹, Κερίδου Ε.^{1,2}, Χατζησωτηρίου Α.², Μποζίκη Μ.¹, Γρηγοριάδης Ν.¹

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Νευρολογική Πανεπιστημιακή Κλινική ΑΠΘ, ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ,
² Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ

Σκοπός: Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (NMA) αποτελεί μια σπάνια νευρομυϊκή διαταραχή και οφείλεται στην ελαττωμένη σύνθεση της πρωτεΐνης SMN (Survival Motor Neuron Protein). Οι μη νευρωνικοί κυτταρικοί πληθυσμοί του ΚΝΣ δύνανται να διαμορφώνουν το (μικρο)περιβάλλον δράσης των νευρώνων. Η παρούσα μελέτη διερευνά τη συμβολή μη νευρωνικών κυτταρικών πληθυσμών σε πειραματικό μοντέλο NMA.

Υλικά-Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκαν διαγονιδιακοί μύες FVB.Cg-Grm7Tg(SMN2)89Ahmb Smn1tm1Msd Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb/J. Ακολούθησε συλλογή ΚΝΣ. Κατόπιν, πραγματοποιήθηκαν ιστοχημικές χρώσεις και μικροσκοπία φθορισμού για τη μελέτη κυττάρων μικρογλίας και αστροκυττάρων. Ακόμα διεξήχθη ανοσοστύπωμα κατά Western για τη μελέτη έκφρασης της πρωτεΐνης SMN.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε αύξηση στα Iba1+ κύτταρα μικρογλίας στην ομάδα Smn1-/- SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (87,5±5,43) έναντι της ομάδας Smn1+/+ SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (60,1±4,17), $p<0,05$ και για κύτταρα με φαινότυπο M1 (iNOS+) στην ομάδα Smn1-/- SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (26 ± 0,656) έναντι της ομάδας Smn1+/+ SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (15,9 ± 0,229), $p<0,0001$. Αναφορικά με τα αστροκύτταρα παρατηρήθηκε αύξηση GFAP+ κυττάρων στην ομάδα Smn1-/- SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (233±9,29) συγκριτικά με την ομάδα Smn1+/+ SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (43,5±5,75), $p<0,0001$. Αναφορικά με τα αστροκύτταρα A1 φαινοτύπου (C3+) υπήρξε αύξηση στην ομάδα Smn1-/- SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (20,4±0,363) συγκριτικά με την ομάδα Smn1+/+ SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (15,2±0,657), $p<0,0001$. Τα δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή μο ± τσφμο. Η έκφραση της πρωτεΐνης SMN στο ΚΝΣ ελέγχθηκε με ανοσοστύπωμα κατά Western και ποσοτικοποιήθηκε ως σχετική έκφραση στον εγκέφαλο για την ομάδα Smn1-/- SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (0,247± 0,0584) έναντι της ομάδας Smn1+/+ SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (1±0), $p<0,05$ και στον νωτιαίο μυελό αντίστοιχα για την ομάδα Smn1-/- SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (0,255± 0,0347) έναντι της ομάδας Smn1+/+ SMN2+/+ SMNΔ7+/+ (1±0), $p<0,05$.

Συμπεράσματα: Από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα παρουσιάζεται η αυξημένη ενεργοποίηση της αστρογλίας και μικρογλίας με επιζήμιο φαινότυπο. Παράλληλα επιβεβαιώνεται η δραματική μείωση της έκφρασης πρωτεΐνης SMN στο ΚΝΣ.

Η τρέχουσα μελέτη χρηματοδοτείται από τον Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων Έρευνας Α.Π.Θ. (Κωδ. Έργου 71613).





P47

ΡΙΒΟΣΩΜΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΣΤΗΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΙΟΥ - ΞΕΝΙΣΤΗ: ΕΝΑ ΚΟΙΝΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ, ΝΟΣΩΝ ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ ΚΑΙ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Βαβουγιός Γ., **Αγκαστινιώτη Ε.**, Αχιλλέως Α., Ντέβερος Α., Λιάμπας Α., Αργυροπούλου Χ., Μότκοβα Ι., Ιωαννίδης Π., Χιρμπάκη Ρ., Καλαμποκίνη Σ., Μπαργιώτας Π., Αρτεμιάδης Α., Χατζηγεωργίου Γ.
Πανεπιστήμιο Κύπρου

Εισαγωγή: Οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί ως συμπαράγοντες στην μετέπειτα εξέλιξη νευροφλεγμονής και νευροεκφύλισης. Οι ριβοσωμικές πρωτεΐνες αποτελούν έναν απαραίτητο στόχο για τον ενδοκυττάριο κύκλο των ιών. Στόχος της μελέτης μας ήταν η ανάδειξη διαταραχών της έκφρασης των ριβοσωμικών πρωτεϊνών μεταξύ της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ), των νόσων Αλτσχάιμερ (ΝΑ) και Πάρκινσον (ΝΠ). Παράλληλα, επιπρόσθετος στόχος αποτέλεσε ο περαιτέρω βιολογικός χαρακτηρισμός τους.

Μέθοδος: Αξιοποιήθηκαν δεδομένα γονιδιακής έκφρασης περιφερικών μονοκύρηνων κυττάρων από μελέτες ασθενών έναντι μαρτύρων για έκαστη νόσο. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις επισημείωσης βιολογικών λειτουργιών και μονοπατιών μέσω του Genetrait 3.0. Γονίδια ριβοσωμικών πρωτεϊνών τα οποία βρέθηκαν να είναι κοινά μεταξύ των τριών νοσημάτων χρησιμοποιήθηκαν για περαιτέρω αναλύσεις μέσω της υπηρεσίας Enrichr, με στόχο την ανάδειξη βιολογικών λειτουργιών και ειδικότερα την εμπλοκή τους σε ιογενείς λοιμώξεις. Για όλες τις αναλύσεις, τιμές False Discovery Rate (FDR) <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα: Μεταξύ των τριών νοσημάτων, ανευρέθηκαν ποικίλα κοινά γονιδιακά μονοπάτια σχετιζόμενα με ριβοσωμικές πρωτεΐνες και την λειτουργία τους. Ενδεικτικά, το μονοπάτι "Ribosome" από την βάση δεδομένων KEGG ήταν στατιστικά σημαντικό και για τα τρία νοσήματα (FDR για ΠΣ: 2.18×10^{-10} , ΝΑ: 1.24×10^{-4} , ΝΠ: 7.97×10^{-6}). Η υπογραφή 131 γονιδίων που αφορούσε το εν λόγω μονοπάτι αναλύθηκε περαιτέρω μέσω του Enrichr. Πολλαπλές ιογενείς λοιμώξεις εμφάνισαν στατιστικά σημαντική επισημείωση, με χαρακτηριστικές την λοίμωξη από SARS-CoV-2, EBV και Epstein Barr (FDR<0.5), ενώ οι ενώ αξιοσημείωτες περαιτέρω λειτουργίες αποτελούν οι συμμετοχή των αντίστοιχων πρωτεϊνών στην ιική πρωτεϊνοσύνθεση.

Συζήτηση: Η μελέτη μας υποστηρίζει έναν αναμενόμενο αλλά μη επαρκώς διερευνηθέντα ρόλο για τις ριβοσωμικές πρωτεΐνες και της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ), των νόσων Αλτσχάιμερ (ΝΑ) και Πάρκινσον (ΝΠ). Δεδομένου ότι τόσο οι ιοί όσο και η δράση των ιντερφερονών δύναται να έχει επίπτωση στην ομοιότητα του πρωτεώματος, οι εν λόγω πρωτεΐνες δύναται να αποτελέσουν στόχους για περαιτέρω μεταφραστικές έρευνες.





P50

ΦΙΓΚΟΛΙΜΟΔΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ – ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΔΥΟ ΚΕΝΤΡΩΝ

Γιώργη Μ.¹, Κορώνα Α.², Ζιάκα Β.², Στεφανίδη Α.¹, Σταμάτη Α.², Σπανού Μ.¹, Βούδρης Κ.², Βάρτζελης Γ.², Ντινόπουλος Α.¹, Κυθλιτηρέας Κ.³

1 ΠΓΝΑ Αττικών,

2 ΓΝ Παιδων Αθηνών Π. & Α. Κυριακού,

3 ΕΚΠΑ

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι σπάνια στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες. Η πρόωμη έναρξη ανοσοτροποιοτικής αγωγής συμβάλλει στη βελτίωση της απώτερης έκβασης και τη μείωση της αναπηρίας στην ενήλικη ζωή. Οι διαθέσιμες εγκεκριμένες θεραπείες είναι ελάχιστα στα παιδιά. Η φιγκολιμόδη εγκρίθηκε ως ανοσοτροποιοτική αγωγή σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ το 2017, καθιστώντας τη ως μία από τις βασικές θεραπευτικές επιλογές.

Υλικό-Μέθοδος: Μελετήθηκαν 11 παιδιά με ΠΣ, που παρακολουθούνται στα Νευρολογικά Ιατρεία των Νοσοκομείων Παιδων «Π.&Α. Κυριακού» και Π.Γ.Ν. «Αττικών», οι οποίοι έλαβαν φιγκολιμόδη ως θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, η διάρκεια θεραπείας, οι κλινικές και απεικονιστικές υποτροπές και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ήταν τα 13 έτη (10-15.5 έτη), εκ των οποίων 6 ήταν κορίτσια. 8 παιδιά έλαβαν τη φιγκολιμόδη ως πρώτο φάρμακο, ενώ οι υπόλοιποι 3 μετά από χορήγηση ιντερφερόνης ή γλιτιραμέρης. Η μέση διάρκεια θεραπείας με φιγκολιμόδη ήταν 25 μήνες (5-53 μήνες). Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε κλινική υποτροπή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ 3 παρουσίασαν νέα απομυελινωτική εστία (2 στο πρώτο έτος αγωγής, 1 μετά από 2 έτη), για την οποία δεν χρειάστηκε αλλαγή της αγωγής. Όλοι οι ασθενείς ανέχτηκαν καλώς τη φιγκολιμόδη και δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες, πέραν της αναμενόμενης λευκοπενίας/θρομβοπενίας. 5 παιδιά νόσησαν με SARS-COV2, χωρίς ανάγκη νοσηλείας ή εμφάνιση επιπλοκών. Όλοι οι ασθενείς συνεχίζουν τη θεραπεία με φιγκολιμόδη έως την παρούσα φάση, με διευρυμένη κλίμακα αναπηρίας (EDSS) μηδέν.

Συμπεράσματα: Η φιγκολιμόδη φαίνεται να αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή στην παιδιατρική ΠΣ. Παρόλο που η εμπειρία μας σε νέα ανοσοτροποιοτικά φάρμακα στα παιδιά συνεχώς αυξάνεται, εξακολουθεί να είναι περιορισμένη. Μεγαλύτερος αριθμός παιδιών και μακροχρόνια διάρκεια παρακολούθησης χρειάζονται, ώστε να κατανοήσουμε καλύτερα την άμεση, αλλα και απώτερη επίδρασή τους στον ιδιαίτερο αυτό πληθυσμό.





P42

Η ΜΕΤΑΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (ΚΜΣ) Η/ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ - ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ (ΥΔΠΣ) ΕΝΑΝΤΙ ΑΤΟΜΩΝ ΥΔΠΣ ΜΕΤΑΓΕΝΕΣΤΕΡΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Ρούσкас Κ.², Συντήλα Σ.¹, Παντούρα Μ.², Γκουέλα Μ.², Κυρίτση Μ.², Μουχταροπούλου Ε.², Κεσίδου Ε.¹, Μπακιρτζής Χ.¹, Κωνσταντινίδου Ν.¹, Θεοτόκης Π.¹, Γρηγοριάδης Ν.¹, Αργυρίου Α.^{2,3}, Μποζίκη Μ.¹

1 Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ,

2 Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογίας Ανάπτυξης, Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, Θεσσαλονίκη,

3 Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Μύρινα, Λήμνος

Εισαγωγή: Πρόσφατες μελέτες έχουν συσχετίσει τις διαφορές στο προφίλ του μικροβιώματος του εντέρου με την εκδήλωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) καθώς και με το βαθμό ενεργότητας νόσου.

Σκοπός: η μελέτη της συμβολής της μεταγονιδιωμικής ανάλυσης κοπράνων στη διάκριση μεταξύ ατόμων με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο σε έδαφος Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου (ΚΜΣ) ή/και Υποτροπιάζουσας - Διαλείπουσας Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΥΔΠΣ) έναντι ατόμων με ΥΔΠΣ σε μεταγενέστερα στάδια νόσου.

Μεθοδολογία: πραγματοποιήθηκε σύγκριση του εντερικού μικροβιώματος 30 υγιών μαρτύρων (74% γυναίκες, μ.ο ηλικίας 38 έτη) και 42 ατόμων (53% γυναίκες, μ.ο ηλικίας 40 έτη) είτε με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο σε έδαφος ΚΜΣ ή/και ΥΔΠΣ (πρώιμη ΥΔΠΣ), είτε με ιστορικό ΥΔΠΣ. Το μικροβίωμα αναλύθηκε σε δείγματα κοπράνων με την τεχνική αλληλοδούχισης του 16S rRNA.

Αποτελέσματα: το πλήθος μικροβιακών στελεχών [αριθμός Ταξινομικών Λειτουργικών Μονάδων (OTUs)] ήταν σημαντικά μειωμένο στα άτομα με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (μ.ο 257 OTUs στους υγιείς μάρτυρες έναντι 219 OTUs στα άτομα με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο, $p=0,013$). Ο δείκτης β-diversity διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς με ΥΔΠΣ και τους υγιείς μάρτυρες ($p=9.9e-04$), αλλά όχι ανάμεσα στα άτομα με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο και σε αυτά με ιστορικό ΥΔΠΣ ($p=0,63$). Συγκριτικά με την ομάδα των υγιών μαρτύρων στα άτομα με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο παρατηρήθηκε μείωση της σχετικής συχνότητας βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, όπως Roseburia (μ.ο υγιείς μάρτυρες= 5,11% έναντι 3,09% στους ασθενείς με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο). Επιπλέον, στα άτομα με ιστορικό ΥΔΠΣ παρατηρήθηκε μείωση της σχετικής συχνότητας των βακτηρίων γένους Faecalibacterium (μ.ο 5,59% σε άτομα με ιστορικό ΥΔΠΣ έναντι 9,21% σε άτομα με ΚΜΣ και πρώιμη ΥΔΠΣ, $p=0,0089$) καθώς και μία τάση αύξησης του αριθμού των βακτηρίων γένους Blautia (μ.ο 4,45% σε άτομα με ιστορικό ΥΔΠΣ έναντι 3,10% σε ασθενείς με ΚΜΣ και πρώιμη ΥΔΠΣ, $p=0,074$), συγκριτικά με τους ασθενείς με πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο.

Συμπέρασμα: η παρούσα μελέτη παρέχει ενδείξεις ότι οι αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα χαρακτηρίζουν διαφορετικά στάδια της νόσου, τονίζοντας έτσι τη σημασία της μεταγονιδιωμικής ανάλυσης στη διερεύνηση της ποικιλομορφίας του πρώτου απομυελινωτικού επεισοδίου σε έδαφος ΚΜΣ ή/και ΥΔΠΣ.



P04

ΟΨΙΜΗ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ ΩΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΩΝ: ΣΕΙΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Παλαιοδότης Λ.^{1,2}, Μπακόλα Ε.¹, Παπαγιαννοπούλου Γ.¹, Λάγιος Κ.², Αρχοντάκης Ε.³, Θεοδώρου Α.¹, Κατσάνος Α.⁴, Τριανταφύλλου Σ.¹, Ζούβελη Β.⁵, Λάχανης Σ.⁶, Τζανετάκος Δ.¹, Τζάρτος Ι.¹, Γιαννόπουλος Σ.¹, Τσιβγούλης Γ.¹

1 Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ Αττικών,

2 Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας και Νευροακτινολογίας, 251ΓΝΑ,

3 Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας, ΓΝΑ Κοργιαλένιο – Μπενάκειο-Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός,

4 Division of Neurology, McMaster University/Population Health Research Institute, Hamilton, Canada,

5 Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αιγινήτειο,

6 Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας, Διαγνωστικό Κέντρο Ιατρόπολης, Αθήνα

Σκοπός: Η ενδοαγγειακή θεραπεία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση των ενδοκράνιων ανευρυσμάτων και η χρήση της έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Σπάνιες επιπλοκές από την ενδοαγγειακή αντιμετώπιση, όπως είναι ο περιφερικός εμβολισμός τμημάτων των μεταλλικών σπειραμάτων που χρησιμοποιούνται, με αποτέλεσμα όψιμη φλεγμονώδη αντίδραση και λευκοεγκεφαλοπάθεια, θα πρέπει να αναγνωρίζονται.

Υλικό & μέθοδοι: Η κλινική εικόνα, τα νευρο-απεικονιστικά ευρήματα και η αντιμετώπιση τριών ασθενών που εμφάνισαν όψιμη λευκοεγκεφαλοπάθεια έπειτα από ενδοαγγειακή αντιμετώπιση ενδοκράνιων ανευρυσμάτων παρουσιάζονται ως σειρά περιστατικών.

Αποτελέσματα: Τρεις ασθενείς (γυναίκες, με μέση ηλικία 62 ετών) εμφάνισαν 6-12 μήνες μετά την ενδοαγγειακή αντιμετώπιση ενδοκράνιων ανευρυσμάτων (τοποθέτηση ενδοαγγειακού σπειράματος σε ανεύρυσμα της οπίσθιας αναστοματικής στις δύο περιπτώσεις, αυτοεκπυσσόμενο πρόθεμα εκτροπής ροής στην υπερκλινοειδή μοίρα της έσω καρωτίδας στην τρίτη περίπτωση) εστιακή νευρολογική σημειολογία με υποξεία εγκατάσταση. Τα νευρο-απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών συνοψίζονται στην εμφάνιση αγγειογενούς οιδήματος και λευκοεγκεφαλοπάθειας, με στικτές περιοχές σκιαγραφικής ενίσχυσης και περιοχές με χαμηλό σήμα στις ακολουθίες μαγνητικής επιδεκτικότητας, ενδεικτικές για παρουσία παραμαγνητικού υλικού. Στη μία περίπτωση πραγματοποιήθηκε βιοψία και παθολογοανατομική μελέτη εγκεφαλικού ιστού, η οποία ανέδειξε χρόνια νεκρωτική κοκκιωματώδη φλεγμονή. Και στις τρεις περιπτώσεις χορηγήθηκε θεραπεία με στεροειδή με καλή ανταπόκριση στην αγωγή τόσο κλινικά όσο και απεικονιστικά. Ωστόσο, η σταδιακή μείωση των στεροειδών οδήγησε στην υποτροπή των συμπτωμάτων σε δύο ασθενείς.

Συμπεράσματα: Η συχνότητα της λευκοεγκεφαλοπάθειας έπειτα από ενδοαγγειακή αντιμετώπιση ενδοκράνιων ανευρυσμάτων έχει περιγραφεί μεταξύ 0,5-1,3% των ασθενών σε διάφορες μελέτες κοόρτης. Οι πιθανοί παθολογοφυσιολογικοί μηχανισμοί αυτής της ανοσολογικής αντίδρασης μπορεί να είναι εμβολισμός ξένου σώματος από την υδρόφιλη επικάλυψη των συσκευών που χρησιμοποιούνται, εγκεφαλοπάθεια λόγω χορήγησης μεγάλων δόσεων σκιαγραφικής ουσίας ή αντίδραση στο νικέλιο ή το πολυγλυκολικό/πολυγαλακτικό οξύ που περιέχουν ορισμένα σπειράματα. Η τακτική παρακολούθηση και η αυξημένη κλινική υποψία σε ασθενείς μετά από ενδοαγγειακή αντιμετώπιση ενδοκράνιων ανευρυσμάτων απαιτείται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτής της επιπλοκής.



P20

AUTOPHAGY DEGRADES MYELIN PROTEINS AND IS ESSENTIAL FOR MAINTAINING CNS MYELIN HOMEOSTASIS AND PREVENTING AXONAL DEGENERATION

Ktena N.^{1,2}, Kaplanis S.^{1,2}, Kolotuev I.⁴, Georgilis A.², Kallergi E.³, Stavroulaki V.², Nikolettou V.³, Savvaki M.^{1,2}, Karagogeos D.^{1,2}

¹ IMBB-FORTH, Heraklion, Greece,

² School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece,

³ Department of Fundamental Neurosciences (DNF), University of Lausanne, Switzerland,

⁴ Electron Microscopy Facility (PME), University of Lausanne, Switzerland

(Macro)autophagy comprises a major lysosome-dependent degradation mechanism which engulfs, removes and recycles unwanted cytoplasmic material, including damaged organelles and toxic protein aggregates. Although a few studies implicate autophagy in CNS demyelinating pathologies, its role, particularly in mature oligodendrocytes and CNS myelin, remains poorly studied. Here, using both pharmacological and genetic inhibition of the autophagic machinery, we provide evidence that autophagy is an essential mechanism for oligodendrocyte maturation in vitro. Our study reveals that two core myelin proteins, namely proteolipid protein (PLP) and myelin basic protein (MBP) are incorporated into autophagosomes in oligodendrocytes, resulting in their degradation. Furthermore, we ablated atg5, a core gene of the autophagic machinery, specifically in myelinating glial cells in vivo by tamoxifen administration (plp-CreERT2; atg5 f/f) and showed that myelin maintenance is perturbed, leading to PLP accumulation. Significant morphological defects in myelin membrane such as decompaction accompanied with increased axonal degeneration are observed. As a result, the mice exhibit behavioral deficits. In summary, our data highlight that the maintenance of adult myelin homeostasis in the CNS requires the involvement of a fully functional autophagic machinery, defining autophagy as a potential therapeutic target for CNS demyelinating pathologies.

We acknowledge funding from the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI), the National Multiple Sclerosis Society (NMSS, pilot Research Grant) and from The Company of Biologists (Travelling Fellowship). We are grateful to Dr. Irina Kolotueva for expert assistance at the EM Facility of UNIL.





P51

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΝΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Gouzouasis V.^{1,2}, Evangelopoulos M.E.³, Tastsoglou S.^{4,5}, Dagkonaki A.¹, Anagnostouli M.³, Karathanasis D.³, Markoglou N.³, Kambas K.¹, Hatzigeorgiou A.^{4,5}, Giannakakis A.^{2,6}, Probert L.¹

¹ Department of Immunology, Laboratory of Molecular Genetics, Hellenic Pasteur Institute, Athens,

² Department of Molecular Biology & Genetics, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis,

³ Department of Neurology, National and Kapodistriakon University of Athens, Eginitio Hospital, Athens,

⁴ DIANA-Lab, Department of Computer Science and Biomedical Informatics, University of Thessaly,

⁵ DIANA-Lab, Hellenic Pasteur Institute, Athens,

⁶ University Research Institute of Maternal and Child Health and Precision Medicine, and UNESCO Chair on Adolescent Health Care, National and Kapodistrian University of Athens, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens

Σκοπός: Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια ετερογενής αυτοάνοση νόσος για την οποία η διάγνωση βασίζεται στην υποκειμενική κλινική κρίση και σε μια σειρά από μοριακές και απεικονιστικές δοκιμές. Έπειτα από την πρόσφατη συσχέτιση της ασθένειας με ιογενή λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr virus (EBV), στην παρούσα μελέτη εξετάζουμε την πιθανή συσχέτιση 13 αντιικών κυτταροκινών στο πλάσμα ασθενών ελληνικής ιθαγένειας με διαφορετικές μορφές ΠΣ.

Υλικά και μέθοδοι: Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από 30 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν με ένα κλινικό επεισόδιο. 23 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (ΥΔΠΣ), 3 ασθενείς με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (ΚΑΣ), 4 με πρωτοπαθή προϊούσα ΠΣ (ΠΠΠΣ) και 5 δείγματα μαρτύρων (αναθεωρημένα κριτήρια McDonald 2017). 10-15 ml φρέσκου περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν σε EDTA σωληνάρια για απομόνωση πλάσματος και μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος. Για την ταυτόχρονη ανίχνευση 13 αντιικών κυτταροκινών στο πλάσμα με κυτταρομετρία ροής, χρησιμοποιήθηκε το kit LEGENDplex™ HU Anti-Virus Response Panel, Biolegend (13-plex: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN-α2, IFN-β, IFN-γ, IFN-λ1, IFN-λ2/3, IFN-γ, TNF-α, IP-10, GM-CSF). Πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης κατά Spearman για ανάδειξη σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων των κυτταροκινών με ποσοτικές κλινικές/δημογραφικές μεταβλητές. Για τη μελέτη διαφορικής αφθονίας των κυτταροκινών μεταξύ κλάσεων των κατηγορικών μεταβλητών, πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι κανονικότητας (απεικονίσεις Q-Q και Shapiro-Wilk tests) και έπειτα τα μη παραμετρικά tests Kruskal-Wallis (έλεγχος άνω των δύο κλάσεων) και Mann Whitney U (έλεγχος ανά ζεύγη). Πραγματοποιήθηκε διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις κατά Benjamini-Hochberg και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 0.1 FDR (False Discovery Rate).

Αποτελέσματα: Οι κυτταροκίνες IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-12p70, IFN-λ2/3, IFN-γ και IP-10 βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένες στο γυναικείο φύλο με RRMS σε σύγκριση με το αντρικό. Οι κυτταροκίνες IL-12p70 και IFN-γ βρέθηκαν να συσχετίζονται αρνητικά ($\rho=-0.45$ και $\rho=-0.41$ αντίστοιχα, $FDR<0.1$) με την κλίμακα EDSS των ατόμων. Η κυτταροκίνη IL-1β, IL-6 και IFN-λ1 βρέθηκαν αυξημένες σε έναν ασθενή με ενεργή ιική λοίμωξη από EBV (θετικός για IgM αντισώματα) και αναμένονται περαιτέρω μετρήσεις στους υπόλοιπους ασθενείς για στατιστική διερεύνηση.

Συμπεράσματα: Τα επίπεδα των αντιικών κυτταροκινών IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN-α2, IFN-β, IFN-λ1, IFN-λ2/3, IFN-γ, TNF-α, IP-10 και GM-CSF στο αίμα ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση μοριακά ευρήματα. Στο μέλλον σκοπεύουμε να πραγματοποιήσουμε μακροπρόθεσμες αναλύσεις αντιικών κυτταροκινών στο πλάσμα ασθενών με ΠΣ και να τις συσχετίσουμε με κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα, με το ανοσοπροφίλ του πλάσματος και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και με δείκτες ιογενούς λοίμωξης, τα οποία αναμένεται να παρέχουν περαιτέρω πληροφορίες για την παθογένεια της νόσου και να αναδείξουν νέους διαγνωστικούς και προγνωστικούς βιοδείκτες.

Η παραπάνω έρευνα χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας (ΕΛΛ.Α.ΝΑ.) με τίτλο: «Human multiple sclerosis CNS microenvironment immunoprofiling» (10/09/2019), and co-financed with European Union and Greek national funds by the Hellenic Ministry of Development and Investments, through the Operational Program Competitiveness, Entrepreneurship and Innovation, under the call RESEARCH – CREATE – INNOVATE (project code T1EDK-01859; acronym AKESO).





P52

Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ «ΠΕΡΙΠΛΑΝΗΣΗ» ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

Γρηγοριάδου Ε.¹, Στυλιάδης Χ.², Μπακρτζής Χ.¹, Ντελή Ε.¹, Πολυζωίδου Ε.¹, Κεσίδου Ε.¹, **Κωνσταντινίδου Ν.¹**, Σταυροπούλου Ντε Λορέντζο Σ.¹, Συντήλα Α.-Σ.¹, Θεοτόκης Π., Βρυενίου Α.³, Γρηγοριάδης Ν.^{1,4}, Παπαζήσης Γ.⁵, Μπαμίδης Π.², Μποζίκη Μ.Κ.¹

1 Β' Νευρολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ,

2 Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής και Ψηφιακής Καινοτομίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ,

3 Πανελλήνια Ομοσπονδία Ατόμων με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΠΟΑμΣΚΠ),

4 Ελληνική Ακαδημία Νευροανοσολογίας (ΕΛΛΑΝΑ),

5 Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, τόσο ως προς τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά, όσο και ως προς τα εξατομικευμένα προγνωστικά χαρακτηριστικά. Η έγκαιρη διάγνωσή της είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς σχετίζεται με ευνοϊκότερη μακροπρόθεσμη έκβαση της νόσου.

Σκοπός: Η μελέτη της διαγνωστικής περιπλάνησης (diagnostic wandering), του μονοπατιού διερεύνησης ατόμων έως τη διάγνωση της ΠΣ, ο υπολογισμός των καθυστερήσεων στη διάγνωση, καθώς και η αναγνώριση των παραγόντων που συνέβαλαν στη καθυστέρηση της διάγνωσης της νόσου.

Υλικό – Μέθοδος: Ένα διαδικτυακό ερωτηματολόγιο αναρτήθηκε στον ιστότοπο της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας (ΕΛΛΑΝΑ), το οποίο περιλάμβανε τα δημογραφικά στοιχεία, τον καθοριζόμενο από τους ασθενείς βαθμό αναπηρίας νόσου (patient determined disease steps – PDDS score), το έτος διάγνωσης, την καθυστέρηση της διάγνωσης και τον αριθμό των ιατρικών ειδικοτήτων που ενεπλάκησαν πριν τη διάγνωση από Νευρολόγο.

Αποτελέσματα: Ογδόντα πέντε άτομα με ΠΣ (ΑμΠΣ) (α:θ 24:61, μέση ηλικία $\pm$ τυπικό σφάλμα μέσης τιμής: 41.32 ± 1.17) έλαβαν μέρος. Η διάγνωση της ΠΣ τοποθετήθηκε από το 1980 έως το 2021. Η μέση καθυστέρηση διάγνωσης ήταν 7.04 ± 1.71 μήνες [εύρος 0.5-84]. Ακόμη, προέκυψε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του έτους διάγνωσης και της καθυστέρησης στη διάγνωση (Spearman's rho: -0.244; $p=0.026$). Είκοσι δύο ΑμΠΣ (26%) επισκέφθηκαν ιατρούς τουλάχιστον 2 διαφορετικών ιατρικών ειδικοτήτων πριν παραπεμφθούν σε Νευρολόγο. Τέλος, η διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση ανέδειξε ότι η αρχική εξέταση από ιατρούς άλλων ιατρικών ειδικοτήτων πέραν των Νευρολόγων συσχετίστηκε με καθυστέρηση της διάγνωσης ίση ή μεγαλύτερη των 6 μηνών (για το συνολικό μοντέλο δείκτης R^2 : 0.167, $p=0.061$, για την αρχική εξέταση από άλλες ειδικότητες $p=0.035$).

Συμπεράσματα: Βάσει των παραπάνω στοιχείων, υποδεικνύεται μια συνολικότερη μείωση στην καθυστέρηση της διάγνωσης της ΠΣ με την πάροδο των ετών. Ωστόσο, η αυξημένη κλινική υποψία της ΠΣ κατά την αρχική εξέταση των ασθενών από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων είναι εξαιρετικά σημαντική για την έγκαιρη παραπομπή τους σε Νευρολόγο.





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

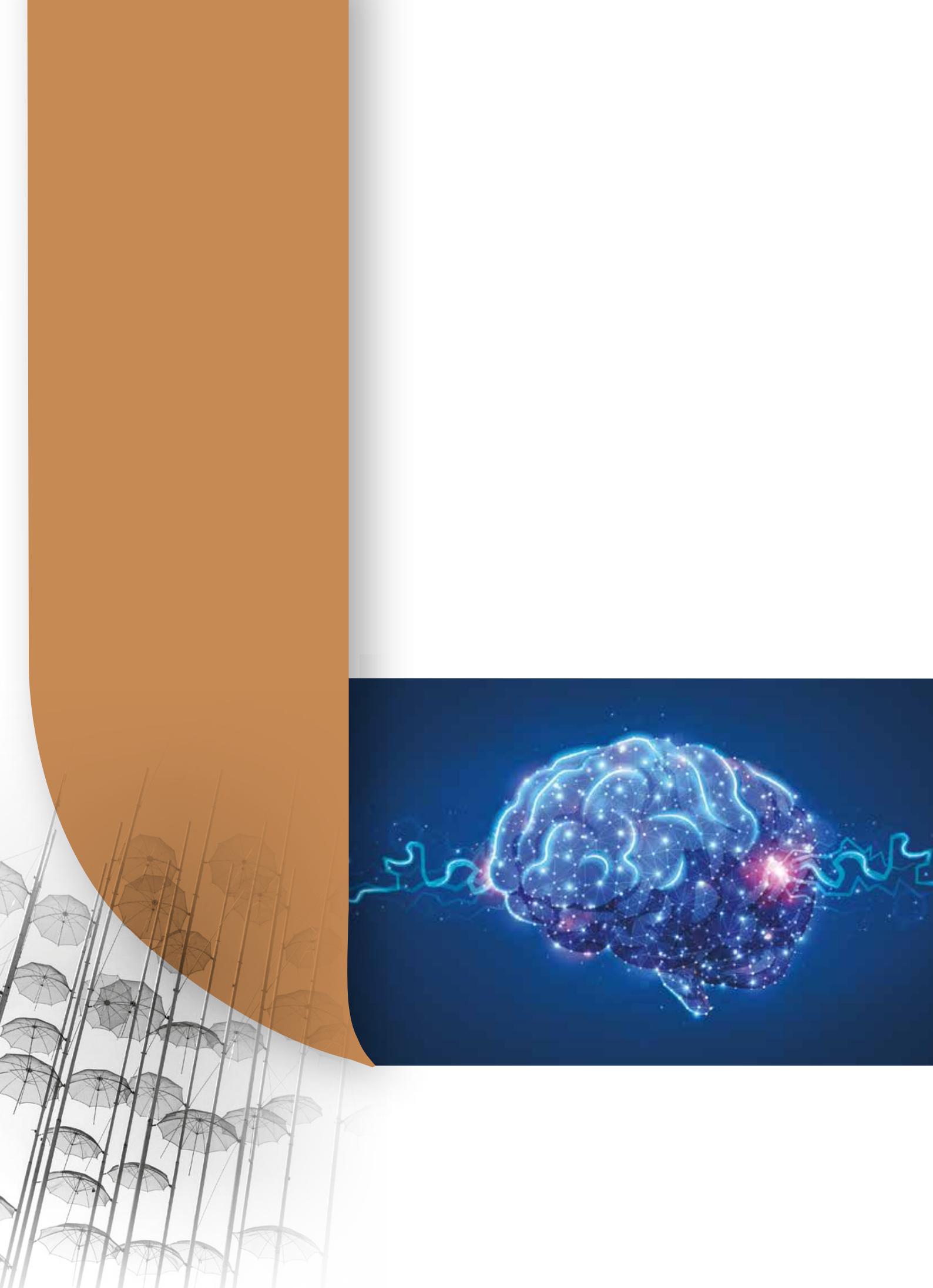
ΤΗΛ.: FAX:

ΚΙΝΗΤΟ:

☐ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

.....







Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Ύλη 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, ανακοινώσεις 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 εικόνων 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:

1. Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στο περιοδικό: *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*.
2. Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.
3. Δηλώνω υπεύθυνα ότι δεν υπάρχει θέμα υποκλοπής πνευματικής ιδιοκτησίας (σε περίπτωση εικόνων, πινάκων ή υλικού από άλλη δημοσίευση έχει ζητηθεί και ληφθεί η νόμιμη άδεια η οποία και συνυποβάλλεται).
4. 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)

