ΑΝΟΙΕΣ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από το άρθρο των Andrew McKeon, Vanda A. Lennon, Sean J. Pittock, Continuum Lifelong Learning Neurology, 2010

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τίποτα δεν είναι πιο ευχάριστο για ένα γιατρό από το να θεραπεύσει έναν ασθενή, που αρχικά είχε διαγνωσθεί με νευροεκφυλιστική άνοια. Κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με νοητικά ελλείματα το κύριο ενδιαφέρον και συχνά πρόκληση είναι να καθοριστεί αν έχει μια ιάσιμη ή μια μη αναστρέψιμη (συχνά νευροεκφυλιστική) διαταραχή (**Πίνακας 1**). Ανάμεσα στις ταχέως εξελισόμενες αλλά πιθανώς αναστρέψιμες διαταραχές είναι οι αυτοάνοσες εγκεφαλοπάθειες (με παρουσία ντελιρίου) και οι αυτοάνοσες άνοιες (όπου δεν υπάρχει ντελίριο αλλά άλλα χαρακτηριστικά, που θεωρούνται άτυπα σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις). Συνήθως οι νευρολόγοι είναι διστακτικοί να δώσουν διάγνωση αυτοάνοσης νοητικής διαταραχής όταν δεν υπάρχει ντελίριο. Ωστόσο, κάποιες πρόσφατες σειρές περιστατικών και ορολογικά ευρήματα καταδεικνύουν ότι εμφανίζονται αυτοάνοσες νευρολογικές διαταραχές με χαρακτηριστικά άνοιας παρά ντελιρίου. Δυστυχώς αυτές οι πιθανώς αναστρέψιμες καταστάσεις μπορεί να διαγνωσθούν λανθασμένα ως εκφυλιστικές διαταραχές με καταστροφικές συνέπειες για τον ασθενή.

Οι ενδείξεις που βοηθούσαν πάντα τους κλινικούς να αναγνωρίσουν αυτοάνοσες άνοιες περιλαμβάνουν την αιφνίδια ή με διακυμάνσεις πορεία, την ανίχνευση παραγόντων φλεγμονής στο ΕΝΥ, την παρουσία συγκεκριμένου αντισώματος και κλινικά ή ορολογικά στοιχεία συνυπάρχουσας αυτοάνοσης κατάστασης (συγκεκριμένα, αυτοάνοση που να σχετίζεται με το θυροειδή). Για λόγους συντομίας θα αναφερόμαστε στην αυτοάνοση νοητική διαταραχή με ή χωρίς εγκεφαλοπάθεια ως *αυτοάνοση άνοια* σε όλο το κείμενο. Η επίπτωση των αυτοάνοσων ανοιών είναι άγνωστη, ωστόσο αυτοάνοσα και φλεγμονώδη αίτια ευθύνονται για το 20% περπτώσεων άνοιας σε ασθενείς κάτω των 45 ετών. Σχετικά πρόσφατα ταυτοποιήθηκαν αντινευρωνικά αυτο-αντισώματα που έχουν διευρύνει το φάσμα των αυτοάνοσων ανοιών. Ένα παράδειγμα είναι τα αντισώματα VGKG (Voltage gated potassium channel). Αυτό το πεδίο έρευνας είναι σε πολύ αρχικό στάδιο και τα δεδομένα που υπάρχουν περιορίζονται σε μελέτες μεμονωμένων περιστατικών ή μελέτες με μικρό δείγμα.

Πίνακας 1

Πιθανά Ιάσιμα Αίτια Νοητικής Διαταραχής

Πιθανά Ιάσιμα Αίτια Νοητικής Διαταραχής	Παραδείγματα
Αυτοάνοσες εγκεφαλοπάθειες και άνοιες	Διαταραχές υποτιθέμενης αυτοάνοσης αιτιολογίας που ανταποκρίινονται στην ανοσοθεραπεία. Κάποιες σχετίζονται με

	αντινευραδικά αντισώματα
Άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές του ΚΝΣ	Πολλαπλή σκλήρυνση, οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα, νευροσαρκοείδωση
Αγγειοπάθειες	Αγγειίτιδα του ΚΝΣ, οπίσθια αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια, υποσκληρίδιο αιμάτωμα
Νεοπλασματικά	Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ
Διαταραχές με κρίσεις	Επιληπτικό status χωρίς σπασμούς
Ιατρογενή	Βενζοδιαζεπίνες, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, αντιεπιληπτικά, αναλγητικά
Τοξικά	Αλκοόλ, οπιούχα, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, οργανικοί διαλύτες
Διατροφικά ελλείματα	Βιταμίνη Β12, θειαμίνη, φολικό οξύ
Ψυχιατρική διαταραχή	Άγχος, κατάθλιψη, ψύχωση
Λοίμωξη ΚΝΣ	Ιός απλού έρπητα, ανθρώπινος ερπητοϊός 6, HIV, μύκητας (π.χ. κρυπτόκοκκος), μυκοβακτηριακός, νόσος Whipple, νευροσύφιλη
Μεταβολικά	Αναπνευστική, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, υπνική άπνοια, μιτοχονδριακές διαταραχές
Ενδοκρινολογικά	Διαταραχές στην υπόφυση, θυροειδή, παραθυροειδείς, ενδοκρινολογική παγκρεατική ή στη λειτουργία των επινεφριδίων

ΟΡΙΣΜΟΙ

Οι αυτοάνοσες άνοιες έχουν κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με το όνομά τους (π.χ. σύνδρομο Morvan), ως σύνδρομα (π.χ. προϊούσα εγκεφαλομυελοπάθεια με ακαμψία και μυόκλονο), ορολογικά (π.χ. εγκεφαλοπάθεια σχετιζόμενη με VGKG αντισώματα), παθολογικά (π.χ. μη αγγειακή αυτοάνοση μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) ή ως συνδυασμός αυτών. Τόσο η εγκεφαλοπάθεια Hashimoto όσο και η εγκεφαλοπάθεια σχετιζόμενη με αυτοάνοση θυροειδίτιδα, η οποία ανταποκρίνεται στα στεροειδή, αναφέρονται σε μια τριάδα εγκεφαλοπαθειών, η οποία ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σε κάποιες διαταραχές υπάρχουν προεξάρχοντα μη νοητικά χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με ιστορικό εμφράκτων σε κλάδο της αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, απώλεια ακοής και νοητικά ελλείματα μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει σύνδρομο ενδοθηλιοπάθειας Susac, που ανταποκρίνεται στα στεροειδή. Κοινά πολυεστιακά συμπτώματα και σημεία στο σύνδρομο Susac είναι η κεφαλαλγία, ψυχιατρικές διαταραχές, απώλεια μνήμης και ταχέως εξελισόμενη άνοια. Άλλες διαταραχές του ΚΝΣ άγνωστης αιτιολογίας αλλά χαρακτηριζόμενες ως φλεγμονώδεις μπορούν να εμφανιστούν με ταχέως εξελισόμενη άνοια (**Πίνακας 1**).

Κάθε μια έχει καλά περιγεγραμμένα κλινικά, ακτινολογικά και παθολογικά διαγνωστικά κριτήρια, προτεινόμενες θεραπείες και χρειάζεται να αποκλειστεί, όταν υπάρχουν υποψίες για αυτοάνοση άνοια. Οι πιο συχνές περιπτώσεις περιλαμβάνουν αγγειίτιδα του ΚΝΣ, πολλαπλή σκλήρυνση και σαρκοείδωση. Η αγγειίτιδα του ΚΝΣ (γνωστή και ως πρωτογενής αγγειίτιδα του ΚΝΣ) χαρακτηρίζεται από πολυεστιακές αγγειακές φλεγμονές με προτίμηση στις μικρές αρτηρίες στις λεπτομήνιγγες. Κάποιοι ασθενείς έχουν ταυτόχρονα αμυλοειδική αγγειοπάθεια. Στα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται, κεφαλαλγία, ντελίριο και ταχέως εξελισόμενη άνοια. Σε μια υποτροπή στην πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να εμφανιστεί υποξεία νοητική έκπτωση με ντελίριο και ελλειματική προσοχή, τα οποία υποχωρούν μετά την ύφεση. Ασθένεια του ΚΝΣ μπορεί να είναι μια σοβαρή και πιθανά καταστροφική επιπλοκή της σαρκοείδωσης, η οποία είναι μια φλεγμονώδης πολυσυστημική διαταραχή, και επηρεάζει το ΝΣ 5-15% των ασθενών. Παρότι τα πιο κοινά συνπτώματα που σχετίζονται με το ΚΝΣ (κρανιακές νευροπάθειες και άσηπτη μηνιγγίτιδα) δεν αφορούν τις νοητικές λειτουργίες, μια υποκατηγορία ασθενών εμφανίζει αμνησία και άλλα νοητικά ελλείματα. Καθώς τα χαρακτηριστικά της ασθένειας είναι ευμετάβλητα η σαρκοείδωση του ΚΝΣ είναι δύσκολο να διαγνωσθεί χωρίς βιοψία εγκεφάλου.

Για λόγους απλότητας προτείνονται τα ακόλουθα ως η ουσία των αυτοάνοσων ανοιών:

1. Κλινικά, ακτινολογικά ή ορολογικά ευρήματα που να υποστηρίζουν αυτοάνοση αιτιολογία.
2. Αποκλεισμός άλλων αιτίων που προκαλούν αναστρέψιμη άνοια (**Πίνακας 1**) και
3. Μια αντικειμενικά τεκμηριωμένη θετική ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία.

ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ: ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

Διαγνωστικά Στοιχεία

Τα ακόλουθα χρειάζεται να ληφθούν υπόψη όταν υπάρχει υποψία άνοιας με αυτοάνοση αιτιολογία.

- Οι κλινικές εκδηλώσεις ενός νευρολογικού αυτοάνοσου νοσήματος είναι ποικίλες και συχνά πολυεστιακές.
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος ή οροθετικότητα αντισωμάτων κατά συγκεκριμένου ή μη οργάνου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αυτοάνοσης άνοιας.
- Η ανακάλυψη αντινευρωνικών αυτο-αντισωμάτων λειτουργεί ως δείκτης νευρολογικής αυτοανοσίας.
- Ένα ενημερωτικό προφίλ αντινευρωνικών αυτο-αντισωμάτων βοηθά στον εντοπισμό παρανεοπλασματικής αιτιολογίας αυτοάνοση άνοια.
- Η δοκιμή ανοσοθεραπείας μπορεί να λειτουργήσει ως πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο.

Οι κλινικές εκδηλώσεις νευρικής αυτοανοσίας είναι ποικίλες και συχνά πολυεστιακές. Ενώ κάποιες διαταραχές έχουν συσχετιστεί ως σύνδρομα με συγκεκριμένους δείκτες αυτοαντισωμάτων αναδύεται με την πάροδο του χρόνου ένα ευρύτερο νευρολογικό φάσμα, μέσω αναφορών μεμονομένων περιστατικών ή μέσω συστηματικής ορολογικής εκτίμησης μεγάλου αριθμού ασθενών, που δεν έχουν επιλεγεί με βάση κάποιο νευρολογικό σύνδρομο. Για πράδειγμα, τα αντισώματα VGKC αρχικά θεωρούνταν ότι σχετίζονταν με την αυτοάνοση μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα ή διαταραχές περιφερικής νευρικής υπερδιέγερσης αλλά με την πάροδο του χρόνου αναφέρθηκαν και άλλες καταστάσεις, όπως η ταχέως προϊούσα πορεία που μιμείται τη νόσο Creutzfeldt Jakob.

Ὑπαρξη ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού αυτοάνοσου νοσήματος ή οροθετικότητα για αυτο-αντισώματα κατά συγκεκριμένου ή μη οργάνου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση αυτοάνοσης άνοιας. Ένας ασθενής μπορεί να εμφανίζει ταυτόχρονα διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα ενώ τα άτομα που εμφανίζουν ένα αυτοάνοσο νόσημα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν και δεύτερο. Για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με διαβήτη τύπου 1 μπορεί να εμφανισθεί και ρευματοειδής αρθρίτιδα, αντίστοιχα το ίδιο μπορεί να συμβεί σε έναν ασθενή με αυτοάνοση θυροειδίτιδα (πολύ κοινό αυτοάνοσο νόσημα). Έτσι η ύπαρξη αυτοάνοσης θυροειδίτιδας αντανακλά τον κίνδυνο εμφάνισης άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης και της αυτοάνοσης άνοιας. Η ανίχνευση αντισώματος κατά συγκεκριμένου οργάνου (π.χ. θυροειδής) ή μη συγκεκριμένου (π.χ. πυρηνικό ή απομονωνμένο αντιγόνο) σε έναν ασθενή με αυτοάνοση άνοια δε συνιστά απαραίτητα παθογένεια για το συγκεκριμένο αντίσωμα.

Η ανίχνευση νευρωνικών αυτο-αντισωμάτων λειτουργεί ως δείκτης νευρολογικού αυτάνοσου νοσήματος. Αντισώματα που κατευθύνονται σε αντιγόνα της κυτταρικής επιφάνειας μπορεί να είναι παθογενή (π.χ. VGKC αντισώματα) ενώ αντισώματα που κατευθύνονται σε ενδοκυτταρικά αντιγόνα (π.χ. αντινευραδικά πυρηνικά αντισώματα τύπου 1 ANNA 1 ή Anti-Hu) είναι πιο ισχυροί δείκτες ασθένειας, όπου μεσολαβούν τα Τ-κύτταρα.

Ἑνα πληροφοριακό προφίλ αντινευρωνικών αντισωμάτων βοηθά στην ανίχνευση παρανεοπλασματικής αιτιολογίας αυτοάνοσης άνοιας. Τα αντινευρωνικά αντισώματα έχουν ποικίλους βαθμούς σημαντικότητας ως δείκτες παρανεοπλασματικού συνδρόμου.

Η δοκιμή ανοσοθεραπείας μπορεί να λειτουργήσει ως ένα πολύτιμο «διαγνωστικό τεστ». Η διάγνωση αυτοάνοσης άνοιας εξαρτάται με έναν τρόπο από την κλινική βελτίωση που επιτυγχάνεται με την ανοσοθεραπεία. Για αυτό κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με πιθανή αυτοάνοση άνοια οι αρχικές αντικειμενικές κλινικές, ηλεκτροφυσιολογικές, ακτινολογικές και νευροψυχολογικές μετρήσεις λειτουργούν ως σημείο αναφοράς της βελτίωσης του ασθενούς μετά την ανοσοθεραπεία.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΑΝΟΙΑΣ

Οι ασθενείς με αυτοάνοσες άνοιες συνήθως εμφανίζουν οξεία ή υποξεία διαταραχή της μνήμης, της σκέψης ή της συμπεριφοράς. Είναι συχνή νοητική διαταραχή στα πλαίσια της μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας, η οποία εμφανίζεται με κατάσταση σύγχυσης με διακυμάνσεις και συνοδεύεται από ένα ή περισσότερα συμπτώματα απώλειας μνήμης, ταραχή, ψευδαισθήσεις και εστιακές κρίσεις. Έχει περιγραφεί ότι συνοδεύεται από ποικιλία αντισωμάτων (**Πίνακας 2**). Ωστόσο συναντώνται ένα ή περισσότερα τυπικά χαρακτηριστικά άνοιας, όπως διαταραχές στη μάθηση και διατήρηση νέων πληροφοριών, στο λόγο, στον προσανατολισμό, στη λογική, στην πράξη και δυσκολία στη διαχείριση σύνθετων έργων. Συχνά, αλλά όχι πάντα, παρουσιάζονται ελλείματα στην προσοχή και τη συνείδηση (ντελίριο). Επίσης συχνά υπάρχουν διακυμάνσεις στις γνωστικές δεξιότητες από τη μια μέρα στην άλλη, οι οποίες ωστόσο μπορεί να παρατηρηθούν και σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές άνοιες, συγκεκριμένα στην άνοια με σωμάτια Lewy. Αν και σπάνιο, αυθόρμητη ύφεση υποδεικνύει αυτοάνοση αιτιολογία ωστόσο ύφεση μπορεί να συμβεί σε γνωστικές διαταραχές λόγω τοξικής, μεταβολικής ή ψυχογενούς αιτιολογίας και στην κατάθλιψη.

Πίνακας 2

Εξειδικευμένα Αντισώματα στα Νευρικά Αντιγόνα τα οποία Συνοδεύουν Γνωστικές Διαταραχές, Άλλα Νευρολογικά Ευρήματα και Ογκολογικές Συσχετίσεις

Αντίσωμα	Γνωστικές Διαταραχές	Άλλα Νευρολογικά Ευρήματα	Συσχέτιση με Καρκίνο
VGKC	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, αμνησιακό σύνδρομο, επιτελική δυσλειτουργία, αλλαγές στην προσωπικότητα, άρση αναστολών	Διαταραχές του υποθαλάμου, εγκεφαλίτιδα στελέχους, αταξία, εξωπυραμιδικές διαταραχές, μυόκλονος, νευροπάθεια περιφερική και του αυτονόμου, υπερδιέγερση	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα, θύμωμα, αδενκαρκίνωμα μαστού, προστάτη
NMDA υποδοχέας	Αμνησιακό σύνδρομο	Άγχος, ψύχωση, κρίσεις, εξωπυραμιδικές διαταραχές, οψόκλονος, μυόκλονος	Τεράτωμα σύνηθως στις ωοθήκες
GAD65	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, άλλες εγκεφαλίτιδες	Stiff person syndrome, stiff person phenomena, αταξία, κρίσεις, εγκεφαλίτιδα στελέχους, οφθαλμοπληγία,	Θύμωμα, πνευμονικό καρκίνωμα

		παρκινσονισμός, μυελοπάθεια	
Υποδοχέας AMPA	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Νυσταγμός, κρίσεις	Όγκοι του θύμου αδένα, πνευμονικό καρκίνωμα, καρκίνωμα του μαστού
Υποδοχέας $GABA_B$	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Στοματογλωσσική δυσκινησία	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα, άλλες νευροενδοκρινολογικές νεοπλασίες
ANNA-1 (anti-Hu)	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Εγκεφαλίτιδα στελέχους, νευροπάθειες του αυτονόμου, αισθητική νευροπάθεια, αισθητικοκινητική νευροπάθεια	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα, νευροβλάστωμα, θύμωμα
ANNA-2 (anti-Ri)	Άνοια, μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Εγκεφαλίτιδα στελέχους, μυελοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα ή αδενοκαρκίνωμα του μαστού
ANNA-3	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Εγκεφαλίτιδα στελέχους, μυελοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα
AGNA (SOX-1)	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Νευροπάθεια, σύνδρομο Lambert-Eaton	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα
PCA-2	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Αταξία, εγκεφαλίτιδα στελέχους, σύνδρομο Lambert- Eaton, περιφερικές και αυτόνομες νευροπάθειες	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα
CRMP-5 (anti-CV2)	Άνοια με υποξεία έναρξη	Κατάθλιψη, χορεία, αταξία, μυελοπάθεια, ριζοπάθεια, νευροπάθεια, κρανιακή νευροπάθεια, σύνδρομο Lambert-Eaton	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα, θύμωμα
Amphiphysin	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα, αφασία, άλλες άνοιες με υποξία έναρξη	Stiff person phenomena, μυελοπάθεια, νευροπάθεια	Αδενοκαρκίνωμα του μαστού, μικροκυτταρικό καρκίνωμα
Πρωτεΐνες Ma/Ta	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα	Διαταραχές του υποθαλάμου, εγκεφαλίτιδα στελέχους,	Όρχεις, μικροκυτταρικό καρκίνωμα, άλλοι καρκίνοι οργάνων
NMO-IgG	Αναφορές για εγκεφαλοπάθειες σε παιδιά	Οπτική νευρίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα	Κάποιες αναφορές θυμώματος, και άλλων συμπαγών όγκων

ΑΤΟΜΙΚΟ Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ Η ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ

Οι πληροφορίες αυτές είναι χρήσιμες ως βάση για να τεθεί διάγνωση αυτοάνοσης άνοιας. Ένας μη διαγνωσμένος καρκίνος, νέος ή επανεμφανιζόμενος μπορεί να εκδηλωθεί νευρολογικά ως αυτοάνοση άνοια (π.χ. ασθενείς οροθετικοί για VGKC αντισώματα ή αντισώματα NMDA υποδοχέα NMDAR). Ιστορικό καπνίσματος και άλλα συστημικά συμπτώματα (π.χ. απώλεια βάρους, αλλαγές στη λειτουργία του εντέρου) μπορούν πιθανά να δώσουν πληροφορίες.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η κλινική εξέταση των νοητικών λειτουργιών, όπως με το MMSE ή το Kokmen Short Test of Mental Status, πιθανότατα θα δείξει ελλείματα σε μια ή περισσότερες κατηγορίες, όπως προσοχή, μνήμη, λογική, υπολογισμούς και πράξη. Η παρουσία πολυεστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων είναι πολύ χρήσιμα στοιχεία για πιθανότητα αυτοάνοσης άνοιας. Ταχεία εξέλιξη γνωστικής διαταραχής συνοδευόμενης από επιληψία, αταξία, παρκινσονισμό, σημεία από το στέλεχος, μυελοπάθεια ή διαταραχή του περιφερικού νευρικού συστήματος θα πρέπει να θέτουν σκέψεις για αυτοάνοση άνοια καθώς και τοξικά, διατροφικά, μεταβολικά αίτια ή κάποιες άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές (**Πίνακας 1**). Προσεκτική καταγραφή των αντικειμενικών ανωμαλιών δίνουν ένα σημείο αναφοράς για σύγκριση όταν επαναξιολογείται ο ασθενής μετά την ανοσοθεραπεία.

ΕΞΕΤΑΣΗ

Τα τέσσερα σημεία εξέτασης σε έναν ασθενή με υποψία αυτοάνοσης άνοιας είναι:

1. Αποκλεισμός άλλων αιτίων νοητικής έκπτωσης, ειδικά άλλες ιάσιμες διαταραχές.
2. Αντικειμενική καταγραφή των νοητικών και άλλων νευρολογικών ανωμαλιών.
3. Εξέταση για περαιτέρω στοιχεία που να υποδεικνύουν αυτοάνοση (ιδιοπαθή ή παρανεοπλασματική) διάγνωση.
4. Εξέταση για καρκίνο.

Αποκλεισμός άλλων αιτίων νοητικής έκπτωσης, ειδικά άλλες ιάσιμες διαταραχές

Πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλα αίτια νοητικής έκπτωσης, όπως εκφυλιστικές διαταραχές, φλεγμονώδεις διαταραχές, αγγειοπάθειες, νεοπλασίες, διαταραχές με επιληπτικές κρίσεις, επιπτώσεις φαρμάκων, διατροφικά ελλείματα, μολύνσεις, μεταβολικές και ενδοκρινολογικές διαταραχές (**Πίνακας 1**).

Αντικειμενική καταγραφή των νοητικών και άλλων νευρολογικών ανωμαλιών

Αυτές οι αξιολογήσεις διευκολύνουν το χαρακτηρισμό των πολυεστιακών συνοδευόμενων συμπτωμάτων της αυτοάνοσης άνοιας, για ένα συγκεκριμένο ασθενή, και δίνουν ένα σημείο αναφοράς για τη θεραπεία.

Νευροψυχολογική εκτίμηση

Παρότι δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση αυτοάνοσης άνοιας, η λεπτομερής αξιολόγηση των νοητικών ελλειμμάτων παρέχει αντικειμενικά στοιχεία για το πού βρίσκονται ήπια ελλείματα, τα οποία δεν ανιχνεύονται στην κλινική εξέταση και μπορεί επίσης να αποκαλύψει συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως η κατάθλιψη.

Νευροαπεικόνιση

Στη μαγνητική τομογραφία μπορεί να εμφανισθούν ανωμαλίες στην Τ2 ακολουθία, μη συμβατές με νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Συνήθως εμφανίζονται ανωμαλίες στους έσω κροταφικούς λοβούς, ειδικά σε ασθενείς με VGKC αυτο-αντισώματα. Ωστόσο, μερικές φορές, παρατηρούνται μεγάλες ανωμαλίες εξωκροταφικά. Μπορεί να εμφανιστεί ήπια ελικόμορφη ενίσχυση της λευκής ουσίας ή των ελίκων ωστόσο, αν είναι έντονη, εγείρει υποψίες για πρωτοπαθή όγκο (συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος ΚΝΣ), σαρκοείδωσης ή αγγειίτιδας του ΚΝΣ. Οι τυπικές ανωμαλίες στην Τ2 ακολουθία στο σύνδρομο Susac περιλαμβάνουν το κεντρικό μεσολόβιο. Μεγάλες Τ2 ανωμαλίες, οι οποίες υποστρέφουν γρήγορα εγείρουν υποψίες για μιτοχονδριακή μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξείδωση και επεισόδια που μοιάζουν με εγκεφαλικό (MELAS). Ανωμαλίες που δεν ενισχύονται με σκιαγραφικό στην Τ2 ακολουθία προϊδεάζουν για προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. Σπανιότερες αλλά πολύ έντονες ανωμαλίες έχουν συσχετιστεί με τη νόσο Creutzfeldt-Jakob και ελικόμορφες αλλαγές έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με VGKC αντισώματα.

Λειτουργική απεικόνιση: Το PET ή το SPECT μπορεί να εμφανίσουν περιοχές μη φυσιολογικού μεταβολισμού, οι οποίες αντιστοιχούν στα κλινικά συμπτώματα. Σε ασθενείς με νεοεμφανιζόμενη συνυπάρχουσα διαταραχή με κρίσεις μπορεί να γίνει η λανθασμένη υπόθεση ύπαρξης κακοήθους νεοπλάσματος του ΚΝΣ, ειδικά σε ασθενείς με VGKC αυτοανοσία.

Ηλεκτροφυσιολογική εξέταση: Παρότι οι ανωμαλίες που ανιχνεύονται στο ΗΕΓ δεν είναι συγκεριμένες για κάποια αυτοάνοση αιτιολογία, όπως και στη λειτουργική απεικόνιση, μπορεί να βοηθήσουν στο χαρακτηρισμό της διαταραχής για ένα συγκεκριμένο ασθενή και να παράσχουν ένα αρχικό σημείο. Κοινές ανωμαλίες που ανιχνεύονται στο ΗΕΓ περιλαμβάνουν εστιακή ή γενικευμένη επιβράδυνση ή αιχμές και επιληπτικόμορφες αργών κυμάτων εκφορτίσεις. Παρατηρούνται συχνά ανωμαλίες στους έσω κροταφικούς λοβούς στις αυτοάνοσες άνοιες ενώ έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες περιοχές. Η εξαφάνιση ανωμαλιών στο ΗΕΓ, στη μαγνητική τομογραφία και στη λειτουργική απεικόνιση μετά την ανοσοθεραπεία λειτουργεί ως αντικειμενικός δείκτης στηρίζοντας τις υποκειμενικές παρατηρήσεις βελτίωσης).

Εξέταση για περαιτέρω στοιχεία που να υποδεικνύουν αυτοάνοση (παρανεοπλασματική ή ιδιοπαθή) διάγνωση

Εξέταση αυτοαντισωμάτων: Ανεύρεση αυτοαντισωμάτων στον ορό ή στο ΕΝΥ ενισχύουν τις πληροφορίες που αποκτήθηκαν από το κλινικό ιστορικό. Ένα ενημερωτικό προφίλ αυτοαντισωμάτων μπορεί να περιλαμβάνει αντινευραδικούς και μη δείκτες ανοσοσφαιρίνης. Οροθετικότητα για μη αντινευραδικά αυτοαντισώματα δεν επιβεβαιώνει διάγνωση αυτοάνοσης άνοιας, ωστόσο υποστηρίζει υποψίες για αυτοάνοση παθογένεση, και μπορεί να οδηγήσει σε λεπτομερέστερη ορολογική αξιολόγηση και ανοσοθεραπεία. Για παράδειγμα, ανίχνευση αυτοαντισωμάτων κατά θυροπεροξειδάσης ή θυροαιμοσφαιρίνης σε έναν ασθενή με νοητικά ελλείματα δεν επιβεβαιώνει μια διάγνωση αυτοάνοσης γνωστικής διαταραχής (γνωστή ως εγκεφαλοπάθεια Hashimoto) αλλά είναι ένα υποστηρικτικό εύρημα. Ένας ασθενής που εμφανίζει γνωστικά ελλείματα, οροθετικότητα για αντιπυρηνικά αντισώματα και αντισώματα κατά της διπλής έλικας DNA υπάρχει η υποψία ότι μπορεί να έχει λύκο του ΚΝΣ, μια ελάχιστα κατανοητή διαταραχή, στην κατηγορία του νευροψυχιατρικού λύκου (που περιλαμβάνει ποκίλες διαγνώσεις από ΑΕΕ έως περιφερική νευροπάθεια στα πλαίσια συστηματικού ερυθηματώδους λύκου). Το 25% των νευρολογικών προβλημάτων συσχετίζονται με λύκο του ΚΝΣ. Συχνά εμφανίζονται κεφαλαλγία, κρίσεις και μνημονικά ελλείματα ενώ έχουν αναφερθεί και κινητικές διαταραχές (παρκινσονισμός και μυόκλονος). Παρότι υπάρχουν κάποιες βιβλιογραφικές αναφορές, δεν έχει βρεθεί κάποιος δείκτης αυτοαντισωμάτων που να επιβεβαιώνει αξιόπιστα ποιοι ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο θα αναπτύξουν εγκεφαλίτιδα. Αυτοάνοση άνοια μπορεί να παρουσιαστεί στα πλαίσια άλλου αυτοάνοσου νοσήματος, που δε σχετίζεται με συγκεκριμένο όργανο, όπως το σύνδρομο Sjögren. Παρόμοια δεν έχει ταυτοποιηθεί καποιος συγκεκριμένος βιολογικός δείκτης για ασθένειες του ΚΝΣ σε αυτό το πλαίσιο.

Η ανίχνευση ενός αντινευρωνικού αντισώματος στον ορό ή στο ΕΝΥ (**Πίνακας 2**) βοηθά τη διαγνωστική διαδικασία (1) εγείροντας υποψίες για αυτοάνοση νευρολογική διαταραχή και (2) αυξάνοντας τις πιθανότητες παρανεοπλασματικού αιτίου για για τη συγκεκριμένη αυτοάνοση διαταραχή. Κλινικά σύνδρομα που αναγνωρίζονται μέσω συγκεκριμένων δεικτών αντισωμάτων περιλαμβάνουν τη μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα με VGKC αντισώματα ANNA-1 (anti-Hu) και α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) αντισώματα κατά των υποδοχέων, ημιπληγία κυμαινόμενης βαρύτητας με πλήρη ανάρρωση και θυροειδικά αυτοαντισώματα και πρώιμες ψυχιατρικές διαταραχές (άγχος, διέγερση, ακουστικές και οπτικές ψευδαισθήσεις) με αντισώματα NMDA υποδοχέων. Ωστόσο ο κλινικός φαινότυπος που σχετίζεται με οποιοδήποτε αντινευραδικό αυτο-αντίσωμα είναι συχνά πιο ευρύς από αυτό που «συνήθως» περιγράφεται.

Η θετική προγνωστική αξία για ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου (και καρκινικού τύπου) ποικίλουν από 33% για VGKC αντισώματα (διάφοροι τύποι καρκίνου) έως 80% για ANNA-1 (σχεδόν πάντα μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα). Μια

περιεκτική εξέταση για αντινευραδικά αυτοαντισώματα παρέχει περισσότερες πληροφορίες από την εξέταση για μεμονωμένα αντισώματα διότι οι νευρολογικές εκδηλώσεις παρανεοπλασματικού χαρακτήρα είναι ευμετάβλητες και δεν περιορίζονται σε αναφορές μελέτης περίπτωσης. Το ατομικό προφίλ ενός ασθενούς με συνυπάρχοντα αυτοαντισώματα μπορεί να έχει υψηλή προβλεπτική αξία για ένα συγκεκριμένο καρκίνο. Για παράδειγμα το αντίσωμα κατά amphiphysin σε μια γυναίκα μπορεί να σχετίζεται με καρκίνωμα του μαστού ή μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, είτε εντός είτε εκτός αυτού αρχικά. Οι εξετάσεις αντισωμάτων που γίνονται μόνο στον ορό είναι συχνά επαρκώς ενημερωτικές αλλά η εξέταση του ΕΝΥ αυξάνει τις διαγνωστικές δυνατότητες. Στην περίπτωση των NMDAR αντισωμάτων το ΕΝΥ μπορεί να δώσει περισσότερες πληροφορίες σε σχέση με τον ορό και για αυτό προτείνεται.

Άλλες παράμετροι του ΕΝΥ: Στην εξέταση του ΕΝΥ μπορούν να βρεθούν περισσότερα στοιχεία που να οδηγούν σε αυτοάνοσης αιτιολογίας γνωστική διαταραχή. Αυξημένη συγκέντρωση πρωτεϊνών (μεγαλύτερη από 100mg/dL), ήπια πλειοκύττωση, μη φυσιολογικές τιμές ολιγοκλωνικών δεματίων, ειδικά για το ΕΝΥ, και υψηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης όλα υποστηρίζουν αυτοάνοση αιτιολογία. Αυτά τα ευρήματα στο ΕΝΥ απαντώνται στο 7% των ασθενών με παθολογικές πρωτογενείς νευροεκφυλιστικές διαταραχές και στο 4% των ασθενών με νόσο Creutzfeldt-Jakob.

Εξέταση για καρκίνο

Μπορεί να υπάρχουν υποψίες για παρανεοπλασματικό αίτιο αυτοάνοσης γνωστικής διαταραχής λόγω παραγόντων κινδύνου στο ιστορικό (π.χ. κάπνισμα ή ιστορικό καρκίνου στην οικογένεια) ή επειδή ένα ή περισσότερα αντισώματα που έχουν ανιχνευθεί έχουν γνωστή συσχέτιση με καρκίνο. Σε αυτά τα πλαίσια επιβάλλεται εξέταση για καρκίνο. Πέρα από την κλινική εξέταση θα πρέπει να γίνουν αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και πυέλου σε όλους τους ασθενείς, μαστογραφία στις γυναίκες, υπέρηχος όρχεων και εξέταση PSA στους άνδρες. Κάποια αντισώματα που σχετίζονται με καρκίνο (π.χ. NMDAR αντίσωμα και τεράτωμα) μπορούν να ξεκαθαρίσουν περαιτέρω τη διαγνωστική διαδικασία. Στις παρανεοπλασματικές νευρολογικές διαταραχές η απλή απεικόνιση με PET ή σε συνδυασμό με ανατομικά δεδομένα (PET-CT), αυξάνουν τη διαγνωστική ακρίβεια κατά 20% όταν όλες οι συνήθεις εξετάσεις (π.χ. ολόσωμη αξονική τομογραφία) δεν έχουν δώσει ξεκάθαρα αποτελέσματα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν έχει τεκμηριωθεί αντικειμενικά η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στις αυτοάνοσες άνοιες. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από γνώμες ειδικών, ανασκοπήσεις από σειρές περιστατικών και μελέτες περιστατικών. Μια προοπτική ανοικτή μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας σε 20 ασθενείς με παρανεοπλασματικές νευρολογικές διαταραχές, από τους οποίους οι πέντε είχαν νοητικά ελλείματα. Εμφανίστηκε βελτίωση σε δύο από τους τρεις που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη από το στόμα και έκαναν πλασμαφαίρεση ενώ δεν

εμφανίστηκε βελτίωση στους ασθενείς που έκαναν πλασμαφαίρεση και συμβατική χημειοθεραπεία. Παρά το μικρό αριθμό επίσημων στοιχείων, μια λογική θεραπευτική προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί χρησιμοποιώντας θεραπείες που μπορεί να ήταν επιτυχείς σε διάφορες αυτοάνοσες διαταραχές. Οι συγγραφείς χρησιμοποιούν τυπικά ένα πρωτόκολο, το οποίο χωρίζεται στην οξεία (θεραπευτική) και τη χρόνια φάση. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση προκύπτει από το συνδυασμό κλινικής εμπειρίας στη θεραπεία άλλων αυτοάνοσων διαταραχών, ωστόσο δε βασίζεται σε τεκμηριωμένα στοιχεία (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3

Κάποιες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις για τις Αυτοάνοσες Άνοιες

Φάρμακο	**Δοσολογία**	**Συχνότητα**	**Κάποιες Συχνές και Σοβαρές Παρενέργειες**	**Θεραπευτική Φάση**
Μεθυλπρεδνιζολόνη	500mg έως 1000mg ή 15mg/kg έως 30mg/kg	Καθημερινά για 3 έως 5 ημέρες στη συνέχεια εβδομαδιαία για 4 έως 8 εβδομάδες	Αϋπνία, αυξημένη όρεξη, ψυχιατρικά ενοχλήματα, σύνδρομο Cushing, λέπτυνση δέρματος, διαβήτης, καταρράκτης, συχνές μολύνσεις, οστεοπόρωση, νέκρωση ισχίου.	Οξεία και χρόνια και στη συνέχεια μείωση
Ανοσοσφαιρίνη	0,4g/kg	Καθημερινά για 3 ημέρες μετά κάθε δεύτερη εβδομάδα για 6-8 εβδομάδες	Κεφαλαλγία, άσηπτη μηνιγγίτιδα, φλεβοθρόμβωση, αναφυλαξία, νεφρική ανεπάρκεια	Οξεία και χρόνια
Αζαθειοπρίνη	1mg/kg/d έως 2mg/kg/d	Δύο δόσεις ανά ημέρα	Υπερευαισθησία, εξάνθημα, μυελοτοξικότητα,	Χρόνια
Μυκοφαινολική μοφετίλη	500mg/d έως 2000mg/d	Δύο δόσεις ανά ημέρα	Διάρροια, υπέρταση, μυελοτοξικότητα, λέμφωμα του ΚΝΣ, νεφρική ανεπάρκεια	Χρόνια
Κυκλοφωσφαμίδη	500mg/m^2/mo (IV) έως 1000mg/m^2/mo (IV) 1mg/kg/d έως 2mg/kg/d (PO)	Μηνιαία (IV) Ημερήσια (PO)	Αλωπεκία, βλεννογονίτιδα, χρόνια στειρότητα, μυελοτοξικότητα, αιμορραγική κυστίτιδα	Χρόνια

Οξεία θεραπεία – Διαγνωστικό τεστ

Η ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία στην οξεία φάση έχει διαγνωστική αλλά και θεραπευτική σημασία. Οι συγγραφείς συνήθως ξεκινούν με υψηλή δόση ενδοφλεβίων κορτικοστεροειδών (**Πίνακας 3**). Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη είναι μια χρήσιμη εναλλακτική, σε σχέση με τις εγχύσεις κορτικοστεροειδών, σε ασθενείς που δεν μπορούν να τα ανεχθούν, έχουν διαβήτη ή έχουν υψηλό ρίσκο για διαβήτη (π.χ. ασθενείς οροθετικοί για GAD65 ή IA-2 αντισώματα, τα οποία είναι δείκτες ευαισθησίας για αυτοάνοσο διαβήτη τύπου 1). Εναλλασόμενη εβδομαδιαία δοσολογία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη είναι λογική δεδομένου ότι ο χρόνος της ημι-ζωής της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης είναι περίπου 2-3 εβδομάδες. Η πλασμαφαίρεση είναι επίσης χρήσιμη θεραπεία για ταχεία αναστροφή νοητικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με αυτοάνοση άνοια αλλά γενικά περιορίζεται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση ή όταν δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανέχονται τα κορτικοστεροειδή.

Μετά από δοκιμαστική θεραπεία 4-8 εβδομάδων ο ασθενής πρέπει να επαναξιολογηθεί για υποκειμενικά και αντικειμενικά στοιχεία από τον ίδιο γιατρό και στην ίδια δομή για να επιβεβαιωθεί η εγκυρότητα εξέτασης – επανεξέτασης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην αξιολόγηση της νοητικής κατάστασης και στη νευροψυχολογική εκτίμηση καθώς τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία μπορεί να διαφέρουν σε κάθε δομή. Σε ασθενείς που αναφέρουν υποκειμενική βελτίωση μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να μην υπάρχουν αντικειμενικά ευρήματα βελτίωσης. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί να ξαναγίνει δοκιμή με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και περαιτέρω επαναξιολόγηση.

Σε πρόσφατη μελέτη οι συγγραφείς αξιολόγησαν την κλινική πορεία και προβλεπτικούς δείκτες βελτίωσης σε 75 ασθενείς με υπερισχύουσα γνωστική διαταραχή, οι οποίοι έλαβαν ανοσοθεραπεία καθώς ο θεράπων γιατρός έλαβε υπόψη την πιθανότητα αυτοάνοσης αιτιολογίας. Καταγράφηκε βελτίωση στο 65% των περιπτώσεων. Στατιστκά σημαντικοί προβλεπτικοί δείκτες βελτίωσης με την ανοσοθεραπεία περιελάμβαναν την υποξεία έναρξη, μικρότερη καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας, ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων κατά διαύλους καλίου (VGKC, δίαυλοι ασβεστίου, γαγγλιονικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης) και ευρήματα ανεβασμένων πρωτεϊνών, πάνω από 100 mg/dL ή πλειωκύττωση στο ΕΝΥ.

Χρόνια Θεραπεία

Αντικειμενική βελτίωση, η οποία μεταφράζεται σε βελτίωση της λειτουργικότητας (μνήμη, σκέψη, επιστροφή στην εργασία ή αυτονομία στις καθημερινές δραστηριότητες), θα πρέπει να θέσει τη σκέψη για μακροχρόνια ανοσοθεραπεία καθώς τα συμπτώματα τείνουν να υποτροπιάζουν στους περισσότερους ασθενείς, μετά τη διακοπή της οξείας θεραπείας. Οι γενικές θεραπευτικές αρχές περιλαμβάνουν τη διατήρηση της ύφεσης και μείωσης της εξάρτησης από τα κορτικοστεροειδή ή την ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, όταν είναι εφικτό. Ο τελευταίος στόχος μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση αναστολέα που διατηρεί τα στεροειδή στο μεταβολισμό των πουρινών (**Πίνακας 3**) είτε από το στόμα

(αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολική μοφετίλη, κυκλοφωσφαμίδη ή μεθοτρεξάτη) ή με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη. Οι συγγραφείς θεωρούν την αζαθρειοπίνη και τη μυκοφαινολική μοφετίλη φάρμακα επιλογής επειδή χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία αυτοάνοσων νευρολογικών ασθενειών, όπως η βαριά μυασθένεια.

Μπορεί να χρειαστεί μέσο- έως μακροπρόθεσμη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη σε ασθενείς με αυτοάνοσες γνωστικές διαταραχές αναγνωρίζοντας τις πολλαπλές και συχνά σοβαρές παρενέργειες της χρόνιας λήψης κορτικοστεροειδών από το στόμα (**Πίνακας 3**). Τα πιθανά πλεονεκτήματα της μακροπρόθεσμης εβδομαδιαίας ή λιγότερο συχνής ενδοφλέβιας χορήγησης κορτικοστεροειδών σε σχέση με τη λήψη από το στόμα μπορεί να είναι οι λιγότερες παρενέργειες και η ασφαλέστερη διακοπή του φαρμάκου.

Η πρακτική των συγγραφέων είναι να αυξάνουν τα διαστήματα μεταξύ των εγχύσεων των κορτικοστεροειδών ή της ανοσοσφαιρίνης για μια περίοδο 4-6 μηνών από μια την εβδομάδα σε μία ανά 15 ημέρες, ανά τρεις εβδομάδες και τέλος μηνιαία. Σε αυτό το σημείο, αν ο ασθενής δεν εμφανίσει επιδείνωση ή βελτίωση που να συμπίπτει με τις ημέρες πριν και μετά την έγχυση, είναι λογικό να σταματήσει η θεραπεία και να παραμείνει μόνο η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών από το στόμα.

Ταχύτερη διακοπή της ενδοφλέβιας θεραπείας τείνει να οδηγεί σε υποτροπές των γνωστικών δυσλειτουργιών ειδικά αν δε χορηγούνται ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες διατήρησης στεροειδών. Κάποιοι ασθενείς παραμένουν εξαρτημένοι από τη χορήγηση, ανά διαστήματα, ενδοφλεβίων κορτικοστεροειδών ή ανοσοσφαιρίνης παρά τη βελτιστοποίηση της ανοσοθεραπείας από το στόμα. Όταν χορηγείται πρεδνιζόνη από το στόμα συνίσταται να γίνεται μείωση της δοσολογίας από 60mg ημερησίως σε διάστημα μηνών.

Απαιτείται κάποια αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και τα από του στόματος ανοσοκατασταλτικά που διατηρούν τα στεροειδή για περίπου 12 εβδομάδες, όσο αφορά την αζαθειοπρίνη και λιγότερες για τη μυκοφαινολική μοφετίλη (6-8 εβδομάδες). Η χρήση της μυκοφαινολάτης είναι περιορισμένη λόγω υψηλού κόστους. Απαιτείται τακτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα με αιματολογικές εξετάσεις, παρακολούθηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας εβδομαδιαία για τον πρώτο μήνα, κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους επόμενους δύο και κάθε μήνα μετέπειτα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την κατάλληλη διάρκεια της χρόνιας ανοσοκαταστολής στις αυτοάνοσες άνοιες είτε με χορήγηση κορτικοστεροειδών είτε με παράγοντες που διατηρούν τα στεροειδή. Κάποιοι ασθενείς έχουν αυθόρμητες υφέσεις ενώ άλλοι εξαρτώνται ισόβια από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Σε γενικές γραμμές, οι συγγραφείς ξεκινούν σταδιακά τη διακοπή των ανοσοκατασταλτικών μετά από δύο με τρία χρόνια.

Το «American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis» συνιστά τη διατήρηση της πρόσληψης ασβεστίου στα 1000-1500mg/d και της βιταμίνης D στα 800 IU/d (μέσω διατροφής ή συμπληρωμάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια κορτικοστεροειδή. Συνίσταται επίσης προφύλαξη από πνευμονία από pneumonocystis carinii (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη). Η διακοπή της χρόνιας χρήσης κορτικοστεροειδών από το στόμα πρέπει να γίνεται προσεκτικά με την καθοδήγηση ενδοκρινολόγου για την αποφυγή ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση για τις αυτοάνοσες άνοιες ποικίλει από πλήρη ύφεση με επιτυχή διακοπή της ανοσοθεραπείας έως εμφάνιση υποτροπών ανά διαστήματα και χρόνια εξάρτηση από τα κορτικοστεροειδή. Παρότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι βιολογικοί δείκτες που να προβλέπουν την εξέλιξη, η έγκαιρη επιθετική ανοσοθεραπεία (μέσα σε 4 μήνες) φαίνεται να βελτιώνει την πρόγνωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται μια νοητική διαταραχή ως αυτοάνοση, η οποία συνεπώς θα ανταποκρίνεται στην ανοσοθεραπεία, καθώς διαφορετικά οι ασθενείς κατά κανόνα εμφανίζουν δυσμενή και συχνά ταχεία έκπτωση. Η κλινική, νευροφυσιολογική, ακτινολογική, ηλεκτροφυσιολογική, ορολογική και εγκεφαλονωταία εξέταση επιτρέπει την εξακρίβωση των νευρολογικών ελλειμάτων, των ανοσολογικών ανωμαλιών και τον κίνδυνο για πιθανό υποκείμενο καρκίνο. Θετική ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία βοηθά στη διάγνωση και μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες για βελτίωση. Η χρονιότητα των συμπτωμάτων (παρότι απαιτείται συχνή παρακολούθηση) μπορεί να επιτρέψει μακροπρόθεσμη ύφεση. Η θεραπεία των αυτοάνοσων ανοιών παραμένει εμπειρική. Απαιτούνται ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες για να καθοριστούν οι βέλτιστες θεραπείες, δοσολογίες και διάρκεια της θεραπείας.