

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μικροβιακοί και ανοσολογικοί παράγοντες στην παθογένεση παιδιατρικών νευροψυχιατρικών διαταραχών

Κ. Προκοπάκη**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να συνοψίσει τις παραμέτρους που σχετίζονται με τις μεταστρεπτοκοκκικές νευροψυχιατρικές διαταραχές ώστε να διευκολυνθεί η διάγνωση, η έρευνα και η διεπιστημονική συνεργασία, στο σύνθετο μεν, αλλά και πολλά υποσχόμενο πεδίο των αυτοάνοσων μεταλοιμωδών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Πρόσφατα έχει περιγραφεί μία ομάδα παιδιατρικών ασθενών με προηγηθείσα λοίμωξη από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α, που παρουσιάζει ιδεοψυχαναγκαστικά και άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα και διαταραχές της κινητικότητας και στην οποία θεωρείται σημαντικός ο ρόλος της αυτοανοσίας. Η ομάδα αυτή επονομάστηκε PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with group A Streptococcal infection) και προσδιορίζεται από 5 διαγνωστικά κριτήρια. Τα παιδιά της ομάδας PANDAS αποτελούσαν μέχρι πρόσφατα διαγνωστικό γρίφο για τους ειδικούς και δεν ήταν σπάνιες οι παραπομπές από τη μία ειδικότητα στην άλλη, με ερωτηματικά ως προς τη διάγνωση. Αλλά ακόμη και όταν η διαταραχή θεωρείται αποτέλεσμα μεταστρεπτοκοκκικής αυτοανοσίας, δε γίνονται πάντα οι κατάλληλοι χειρισμοί ώστε να τεκμηριώνεται η διάγνωση με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια.

Η χορεία Sydenham, μία από τις εκδηλώσεις του ρευματικού πυρετού, θεωρείται ότι οφείλεται σε αυτοάνοση διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ αντιγόνων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και της στρεπτοκοκκικής μεμβράνης και παρουσιάζει πολλά κοινά σημεία με την ομάδα PANDAS, όπως ιδεοψυχαναγκαστικά και δυστονικά συμπτώματα, καθώς και αυξημένα αντινευρωνικά αντισώματα, κυρίως κατά των βασικών γαγγλίων. Σημαντικές διαφορές συνιστούν η απουσία καρδίτιδας, αρθρίτιδας και δερματικών εκδηλώσεων στην ομάδα PANDAS και η διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση. Έχει υποτεθεί ότι και οι δύο διαταραχές είναι αποτέλεσμα της ίδιας αυτοάνοσης διεργασίας και οι έρευνες στην πλειοψηφία τους επιβεβαιώνουν το ρόλο της μεταστρεπτοκοκκικής αυτοανοσίας στην αιτιοπαθογένειά τους. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2008, 55(4):341-357)**

Παιδοψυχίατρος
ΚΚΨΥΠ, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Υποβλήθηκε 8/5/07

Λέξεις ευρητηριασμού: αυτοανοσία, στρεπτόκοκκος, χορεία Sydenham, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, Tourette, PANDAS.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού απέναντι στις βλαπτικές περιβαλλοντικές επιδράσεις αποτελείται από μηχανικά μέσα (δέρμα, ΡΗ, βλεννογόνοι). Εάν ένας παθογόνος παράγοντας διαπεράσει τους μηχανικούς φραγμούς, έρχεται αντιμέτωπος με τους μηχανισμούς της εγγενούς και της επίκτητης ανοσίας. Εγγενής χαρακτηρίζεται η ανοσία που είναι παρούσα συγγενώς, πριν ακόμη ο οργανισμός εκτεθεί σ' έναν παθογόνο παράγοντα. Επίκτητη χαρακτηρίζεται η ανοσία που κατά την πρώτη επαφή με τον παθογόνο παράγοντα είναι απύσχα ή υποτυπώδης, αυξάνεται όμως δραματικά σε περίπτωση επαναλαμβανόμενης επαφής¹. Το ανοσοποιητικό σύστημα κάθε ατόμου εξελίσσεται συνεχώς σε συνάρτηση με το περιβάλλον και την εμπειρία.

Τρεις βασικές ιδιότητες χαρακτηρίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα: 1) η ειδικότητα, δηλαδή η ικανότητα να διακρίνει και να απαντά σε έναν τεράστιο αριθμό μορίων-στόχων εξατομικευμένα, 2) η μνήμη, δηλαδή η δυνατότητα να διαπλάθεται από την εμπειρία και να αντιδρά με αυξημένη ταχύτητα και σθένος σε επαναλαμβανόμενη συνάντηση με έναν παθογόνο παράγοντα, 3) η διάκριση μεταξύ εαυτού και μη εαυτού, δηλαδή η ικανότητά του να αντιδρά σε εξωτερικά αντιγόνα και παράλληλα να «αγνοεί» τα αντιγόνα του οργανισμού στον οποίο ανήκει, ώστε να συνυπάρχει ειρηνικά με τις αμέτρητες πρωτεΐνες και άλλα οργανικά υλικά του εαυτού. Η διάκριση μεταξύ εαυτού και μη εαυτού δεν κληρονομείται αλλά «μαθαίνεται», μέσω μιας σύνθετης αλληλουχίας γεγονότων όπου ο θύμος αδένας διαδραματίζει κεντρικό ρόλο. Η ιδιότητα του ανοσοποιητικού να μη στρέφεται εναντίον αντιγόνων του εαυτού ονομάζεται αυτοανοχή και είναι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς που διατηρούνται στην αυτοανοσία². Αυτοανοσία προκαλείται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα λανθασμένα αναγνωρίζει πρωτεΐνες του οργανισμού ως ξένες και προσπαθεί να τις καταστρέψει^{3,4}.

Οι αυτοάνοσες παθήσεις αρχικά θεωρήθηκαν ως διάσπαση της λεμφοκυτταρικής ανοχής εξ' αιτίας ενός αντιγονικού ερεθίσματος. Σήμερα δε θεωρείται πιθανή η πρόκληση αυτοάνοσης διαταραχής από μία μεμονωμένη ανωμαλία, αλλά από συνδυασμό παραγόντων όπως: σύνθετοι γενετικοί παράγοντες κινδύνου που δημιουργούν ευπάθεια στη νόσο,

πολλαπλές ανωμαλίες στο ανοσοποιητικό σύστημα, ρόλος κυττάρων και ιστών εκτός ανοσοποιητικού συστήματος, ρόλος του μικροπεριβάλλοντος στο οποίο λαμβάνει χώρα η ανοσολογική απάντηση, παθογόνοι παράγοντες καθώς και τυχαίοι περιβαλλοντικοί παράγοντες⁵.

Υπάρχουν πάνω από 75 διαταραχές που έχουν χαρακτηριστεί αυτοάνοσες και μπορεί να προσβάλλουν σχεδόν κάθε σύστημα του οργανισμού. Περίπου 2,5% του πληθυσμού έχει διάγνωση μιας αυτοάνοσης διαταραχής. Οι αυτοάνοσες παθήσεις χαρακτηρίζονται από ετερογένεια στην κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα, στην πορεία και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Παρά τις εντατικές ερευνητικές προσπάθειες, δεν έχει διευκρινιστεί ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός, σε καμία από τις αυτοάνοσες παθήσεις. Πιθανός ρόλος λοιμογόνων οργανισμών μελετάται σε πολλές αυτοάνοσες παθήσεις π.χ. στον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη(ιοί coxsackie), στην αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (gram-αρνητικά βακτήρια), στο σύνδρομο Guillain-Barre (cambylobacter), στη μυασθένεια Gravis (ιός του έρπητος), στη σκλήρυνση κατά πλάκας (διάφοροι ιοί)⁴. Ο οξύς ρευματικός πυρετός αποτελεί κλασσικό παράδειγμα αυτοάνοσης διαταραχής και είναι επακόλουθο της στρεπτοκοκκικής λοίμωξης με β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α (GABS).

ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΣ ΟΜΑΔΑΣ Α

Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος, ή στρεπτόκοκκος της ομάδας Α είναι ένα gram-θετικό παθογόνο βακτήριο, υπεύθυνο για πυογόνες λοιμώξεις όπως φαρυγγίτιδα, οστρακιά, μολυσματικό κηρίο, καθώς και για μία σειρά μη πυογόνων επακόλουθων, όπως ρευματικό πυρετό, ρευματική καρδιοπάθεια, οξεία σπειραματονεφρίτιδα, αντιδραστική αρθρίτιδα. Λοιμώξεις με στρεπτόκοκκο της ομάδας Α έχουν συσχετιστεί πρόσφατα με νευροψυχιατρικές διαταραχές (ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, μωσπάσματα, διαταραχή Tourette και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας).

Η Μ πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης του στρεπτοκόκκου της ομάδας Α έχει χρησιμοποιηθεί στο διαχωρισμό του πυογόνου στρεπτόκοκκου σε ορότυπους. Πάνω από 80 διαφορετικοί ορότυποι της Μ πρωτεΐνης έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα. Οι Μ πρωτεΐνες ταξινομούνται στις κατηγορίες Ι και ΙΙ βάσει συγκεκριμένου επιτόπου (ακολουθία αμινοξέων με αντιγονικές ιδιότητες) της Μ πρωτεΐνης. Έχει αναφερθεί ισχυρός συσχετισμός ανάμεσα στα στελέχη που προκαλούν ρευματικό πυρετό και

στην Μ πρωτεΐνη της κατηγορίας Ι⁶. Ανοσία προς την Μ πρωτεΐνη είναι προστατευτική έναντι των λοιμώξεων με στρεπτόκοκκο της ομάδας Α και έχει οδηγήσει στη μελέτη για δημιουργία εμβολίων. Η ανοσία είναι εξειδικευμένη ως προς τον τύπο της Μ πρωτεΐνης, ώστε η έκθεση σ'έναν ειδικό για τον Μ τύπο επίτοπο, προκαλεί ανοσολογική απάντηση μόνο προς το συγκεκριμένο τύπο στρεπτοκόκκου. Εκτός από την Μ πρωτεΐνη και άλλα μόρια της επιφάνειας του στρεπτοκόκκου συμμετέχουν στην αμυντική αντίδραση του ξενιστή⁶.

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 σημειώθηκε αναζωπύρωση των λοιμώξεων με στρεπτόκοκκο της ομάδας Α, παρά τη χρήση πενικιλίνης, στην οποία ο στρεπτόκοκκος παραμένει ευαίσθητος. Παράλληλα σημειώθηκε έξαρση του ρευματικού πυρετού, με αυξημένη βαρύτητα και διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά απ'ότι στο παρελθόν. Την τελευταία δεκαετία η νόσος παρουσιάζεται με ηπιότερα συμπτώματα. Οι ενήλικες παρουσιάζουν σημαντικά λιγότερες λοιμώξεις απ'ότι τα παιδιά.

Η καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος είναι αξιόπιστη μέθοδος για την ανίχνευση του στρεπτόκοκκου της ομάδας Α στο φάρυγγα, αν και δε διακρίνει μεταξύ πρόσφατης λοίμωξης και κατάστασης χρόνιου φορέα. Όταν έχουν περάσει αρκετές ημέρες από τη λοίμωξη, το ποσοστό εντοπισμού μειώνεται⁷. Η ορολογική διάγνωση βασίζεται στην ανοσολογική απάντηση (στρεπτοκοκκικά αντισώματα) προς τα εξωκυτταρικά προϊόντα του στρεπτοκόκκου της ομάδας Α: στρεπτολυσίνη-Ο, DNάση Β, υαλουρονιδάση, NADάση και στρεπτοκινάση, τα οποία αυξάνονται επί στρεπτοκοκκικής λοίμωξης και προκαλούν ισχυρή ανοσολογική απάντηση στον ξενιστή. Κανένα από τα αντιγόνα του κυτταρικού τοιχώματος δε χρησιμοποιείται στο συνήθη διαγνωστικό έλεγχο. Η αντιστρεπτολυσίνη-Ο (ΑΣΟ) είναι η συχνότερα εξεταζόμενη ανοσολογική απάντηση. Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται ανάλογα με την ηλικία, την περιοχή και την εποχή. Τιμές άνω των 240 μονάδων αντιστρεπτολυσίνης-Ο και άνω των 640 μονάδων αντιDNάσης-Β, κινούν υποψία στρεπτοκοκκικής λοίμωξης. Τιμές άνω των 333 μονάδων ΑΣΟ σε μεμονωμένη μέτρηση, ή αυξανόμενος τίτλος σε διαδοχικές μετρήσεις με χρονική απόσταση 2-3 εβδομάδων μεταξύ τους, αποτελεί επιβεβαίωση λοίμωξης με στρεπτόκοκκο^{8,9,10}. Τα αντισώματα παραμένουν ανεβασμένα έως 3-4 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη και μειώνονται κατόπιν. Μπορεί να μην παρουσιάσουν άνοδο σε παιδιά ηλικίας 1-3 ετών.

Η πενικιλίνη αποτελεί τη θεραπεία επιλογής για τη στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα και την πρόληψη

του ρευματικού πυρετού. Πρώιμη έναρξη της θεραπείας προλαμβάνει την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή προς τα στρεπτοκοκκικά αντιγόνα. Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τις κεφαλοσπορίνες, την ερυθρομυκίνη και την αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ.

ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

Η αναγνώριση του ρευματικού πυρετού ως νοσολογική οντότητα έχει μακροχρόνια ιστορία, καθώς διήρκεσε τέσσερις αιώνες! Σταδιακά, η αρχική κλινική εικόνα πολυαρθρίτιδας συνδέθηκε με την καρδιακή νόσο, τις δερματικές εκδηλώσεις, τη χορεία, τη φλεγμονή του λαιμού και τέλος με το στρεπτόκοκκο⁹.

Ρευματικός πυρετός μπορεί να παρουσιαστεί 1-5 εβδομάδες μετά από λοίμωξη με β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α. Το χρονικό αυτό διάστημα θεωρείται αναγκαίο για την ανάπτυξη της αυτοάνοσης αντίδρασης. Η διάγνωση του ρευματικού πυρετού γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια του Jones^{6,7,9}, που προϋποθέτουν την παρουσία είτε δύο κύριων, είτε μίας κύριας και δύο δευτερευόντων από μία ομάδα κύριων και μία ομάδα δευτερευόντων εκδηλώσεων. Οι κύριες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν καρδίτιδα, αρθρίτιδα, χορεία, υποδόρια οζίδια και ερύθημα marginatum. Οι δευτερεύουσες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν πυρετό, αρθραλγία, λευκοκυττάρωση, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και αυξημένο P-R διάστημα στο ΗΚΓ. Πρέπει παράλληλα να αποκλεισθούν άλλες διαγνώσεις που πιθανώς εκπληρούν τα κριτήρια π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος με συνυπάρχουσα στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Περίπου 1/3 των περιπτώσεων οξέως ρευματικού πυρετού έχουν ως αιτία ήπια ή αφανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη, που δεν επισημάνθηκε κλινικά⁹.

Η επιβεβαίωση προηγούμενης στρεπτοκοκκικής λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση στρεπτοκοκκικών αντισωμάτων, στην καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος ή σε ιστορικό πρόσφατης νόσησης από οστρακιά. Στο ρευματικό πυρετό, το 80% των ασθενών παρουσιάζουν αυξημένο τίτλο ASO (>200 μονάδες Todd), δύο μήνες μετά την έναρξη. Εάν συνεκτιμηθούν η αντι-DNase Β ή η αντιυαλουρονιδάση, το ποσοστό των ασθενών με ένα τουλάχιστον αντιστρεπτοκοκκικό ένζυμο φθάνει το 95%⁶. Αν και ο στρεπτόκοκκος της ομάδας Α παίζει κεντρικό ρόλο, άλλοι καθοριστικοί παράγοντες θεωρούνται η ευπάθεια του ξενιστή και η ευαισθησία του οργάνου-στόχου.

Παρά την αυξημένη επίπτωση στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας στο γενικό πληθυσμό, μόνο ένα μικρό ποσοστό παρουσιάζει ρευματικό πυρετό¹¹. Ο

ρευματικός πυρετός είναι σπάνιος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, η συχνότητά του κορυφώνεται κατά την παιδική ηλικία και μειώνεται στην εφηβεία. Σχεδόν όλα τα παιδιά έχουν αναπτύξει προστατευτική ανοσία στην ηλικία των 12-13 ετών¹².

Η πιθανότητα νόσησης αυξάνεται κατά 50% σε άτομα στα οποία έχει προηγηθεί επεισόδιο ρευματικού πυρετού. Η ευπάθεια του ξενιστή φαίνεται ότι σχετίζεται επίσης με γενετικούς παράγοντες, αν και δεν έχουν εντοπιστεί τα υπεύθυνα γονίδια. Οικογενειακό ιστορικό ρευματικού πυρετού αναφέρεται σε 5%-18% των ασθενών¹³. Οι ρευματικές και αυτοάνοσες παθήσεις έχουν προ πολλού συσχετιστεί με την έκφραση ενός ειδικού φαινότυπου του Μείζονος Συμπλέγματος Ισοσυμβατότητας (MHC). Μελέτες για τον εντοπισμό ατόμων με προδιάθεση στο ρευματικό πυρετό εντόπισαν ένα non-HLA δείκτη των Β λεμφοκυττάρων, γνωστό ως 883 ή D8/17, ο οποίος αναγνωρίστηκε στο 100% ενός δείγματος ασθενών με ρευματικό πυρετό^{6,14} και σε σημαντικά υψηλό ποσοστό στα αδέλφια των ασθενών¹⁰.

Δεν έχουν όλα τα στελέχη GABS την ικανότητα να προκαλέσουν επεισόδιο ρευματικού πυρετού. Διαφορετικοί ορότυποι, όπως οι Μ τύποι 1,3,5,6,14,18,19, έχουν συσχετιστεί με στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα και ρευματικό πυρετό. Είναι γενικά αποδεκτό ότι μόνον η στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα οδηγεί σε ρευματικό πυρετό. Στρεπτοκοκκικά στελέχη που προκαλούν λοιμώξεις του δέρματος δε σχετίζονται με το ρευματικό πυρετό, αλλά με την οξεία σπειραματονεφρίτιδα^{6,12}.

Ως προς την ευαισθησία ενός οργάνου στόχου προς το ρευματικό πυρετό, είναι πιθανόν στους ιστούς να εκφράζονται ιδιαίτεροι παράγοντες, που προδιαθέτουν σε αντιδράσεις αυτοανοσίας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας Α, μέσω πολυλειτουργικών πρωτεϊνών της κυτταρικής επιφάνειας, αισθάνεται το περιβάλλον (ξενιστή) και τροποποιεί κατάλληλα τη λοιμογόνο του δύναμη⁶.

Ο ρευματικός πυρετός αποτελέσει στο παρελθόν σημαντική αιτία θνησιμότητας και εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα σε μη ανεπτυγμένες χώρες. Αν και η αντιβίωση εκριζώνει το στρεπτόκοκκο, δεν είναι γνωστό εάν μπορεί ν' αλλάξει την πορεία του ρευματικού πυρετού, αφού έχει ξεκινήσει η φλεγμονώδης διεργασία. Σε άτομα υψηλού κινδύνου απαιτείται προφύλαξη με αντιβιοτικά για αρκετά χρόνια και ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου¹⁵.

ΧΟΡΕΙΑ SYDENHAM

Η χορεία Sydenham αποτελεί μία από τις κύριες

εκδηλώσεις του ρευματικού πυρετού και είναι από μόνη της αρκετή για να τεθεί η διάγνωση πρώτης προσβολής ρευματικού πυρετού (σύμφωνα με την τροποποίηση του 1992 των κριτηρίων του Jones)^{7,16}.

Η χορεία μπορεί να εμφανιστεί 1-7 μήνες μετά τη στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Όταν η χρονική απόσταση είναι μεγάλη, δεν ανιχνεύονται πλέον τα αντιστρεπτοκοκκικά αντισώματα. Τότε η διάγνωση τίθεται με αποκλεισμό άλλων αιτίων χορείας¹⁶.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ακούσιες κινήσεις, μυϊκή αδυναμία, μειωμένο έλεγχο της λεπτής κινητικότητας, δυσαρθρία και διαταραχές της συμπεριφοράς¹³. Οι ακούσιες κινήσεις εντοπίζονται κυρίως στο πρόσωπο και στα άνω άκρα παύουν κατά τον ύπνο, επιτείνονται από την κούραση και το στρες και επηρεάζουν τις εκούσιες κινήσεις, ώστε να είναι ιδιαίτερα εμφανείς κατά την εκτέλεση κινήσεων που απαιτούν επιδεξιότητα. Το παιδί μπορεί να έχει αδέξιο βάδισμα, να πέφτουν τα πράγματα από τα χέρια του, να παρουσιάζει ομιλία με εκρηκτικά ξεσπάσματα και ο γραφικός χαρακτήρας του να αλλάξει και να γίνει ακατάστατος^{16,17}. Η μυϊκή αδυναμία μπορεί να είναι τόσο έντονη, ώστε να καλύπτει τη χορεία. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες είναι συχνές, αλλά σπάνια παρατηρούνται επιληπτικές κρίσεις. Ρευματική βαλβιδοπάθεια ανιχνεύεται ακροαστικά στο 1/3 των ασθενών και ηχοκαρδιογραφικά στο 60% των ασθενών¹⁶.

Η παρουσία ψυχολογικών συμπτωμάτων είναι γνωστή από τις αρχές του 20ου αιώνα¹⁶. Τα ψυχολογικά συμπτώματα είναι έντονα, αλλά συχνά παραμένουν αδιάγνωστα, είτε γιατί το παιδί ντρέπεται να τα αναφέρει, είτε γιατί ο γιατρός τα αποδίδει σε αντίδραση προσαρμογής στη νόσο. Περιλαμβάνουν συναισθηματική αστάθεια, εφιάλτες, άγχος αποχωρισμού, μειωμένο εύρος προσοχής και ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα¹⁸. Προηγούνται κατά 2-4 εβδομάδες των κινητικών συμπτωμάτων, κορυφώνονται παράλληλα μ'αυτά και συνήθως υφίστανται καθώς υποχωρεί η χορεία, μπορεί όμως και να παραμείνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα^{19,20}. Η συχνότητά τους πιθανόν αυξάνεται μετά από επαναλαμβανόμενα επεισόδια χορείας²¹.

Η διαφορική διάγνωση της χορείας από άλλες διαταραχές της κινητικότητας δεν είναι πάντα εύκολη, καθώς μπορεί να συνυπάρχει με άλλα σύνδρομα των βασικών γαγγλίων¹¹. Το φύλο θεωρείται παράγοντας που επηρεάζει τη φαινοτυπική έκφραση της κινητικής διαταραχής, καθώς τα οιστρογόνα συσχετίζονται με την εμφάνιση χορείας (χορεία της κύησης ή μετά από λήψη αντισυλληπτικών δισκίων)^{13,22} και τα κο-

ρίτσια παρουσιάζουν χορεία πολύ συχνότερα από τα αγόρια μετά την εφηβεία. Αντίθετα, η αυξημένη συχνότητα διαταραχών μυοσπασμάτων στους άνδρες υποδεικνύει τα ανδρογόνα ως παράγοντα κινδύνου για τις διαταραχές μυοσπασμάτων και το σύνδρομο Tourette²³. Μεταξύ υποομάδων ασθενών με χορεία και μυοσπάσματα έχουν αναφερθεί συστηματικές εκδηλώσεις ρευματικού πυρετού (καρδίτις, αρθρίτις) μόνον στους ασθενείς με χορεία¹⁹.

Η χορεία διαρκεί από 1 μήνα έως 2 χρόνια. Ο συνήθης χρόνος ανάνηψης είναι 1-6 μήνες²⁶. Το 1/3 των ασθενών παρουσιάζει ένα μεμονωμένο επεισόδιο και το 20%-60% των ασθενών παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποτροπών μετά από GABS λοίμωξη, μέσα στα πρώτα 1-2 χρόνια από την αρχική προσβολή. Σε 10%-25% των ασθενών, οι υποτροπές δε σχετίζονται με στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των υποτροπών κυμαίνεται από 1-50 έτη¹³. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής λοίμωξης GABS και της πρώτης προσβολής χορείας είναι αρκετοί μήνες, αλλά αυτό που μεσολαβεί μεταξύ επόμενης στρεπτοκοκκικής λοίμωξης και νέας προσβολής χορείας είναι πολύ μικρότερο, συνήθως λίγες μέρες έως λίγες εβδομάδες²⁴. Δεν είναι σαφές εάν οι υποτροπές αντιπροσωπεύουν αναζωπύρωση χρόνιας αφανούς χορειοακής δραστηριότητας, ή απάντηση σε ήπια στρεπτοκοκκική λοίμωξη, ή απάντηση σε άλλο μη-στρεπτοκοκκικό ερέθισμα, όπως ιούς, βακτήρια, ή άλλης αιτιολογίας ανοσολογική αντίδραση^{24,25}. Η χορεία παραμένει στο 20%-50% των ασθενών¹⁹.

Η χρήση αντιβιοτικών στη θεραπεία και προφύλαξη από τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις έχει μειώσει την επίπτωση της χορείας Sydenham, αν και σε πρόσφατες τοπικές επιδημίες (στις Η.Π.Α.) αναφέρονται ποσοστά εμφάνισης χορείας (30%) υψηλότερα από τα μέχρι σήμερα γνωστά (10%-20%)¹⁶.

Ως υπολειπόμενα συμπτώματα έχουν αναφερθεί ανωμαλίες στο ΗΕΓ και στην κινητικότητα (τρόμος, έκτοπες κινήσεις, διαταραχή συντονισμού), επίμονα νευροψυχιατρικά προβλήματα και μελλοντική ανάπτυξη βαλβιδοπάθειας¹⁴.

Παλαιότερες νευροπαθολογικές μελέτες σε ασθενείς με χορεία Sydenham έχουν δείξει φλεγμονώδεις αλλοιώσεις κυρίως στα βασικά γάγγλια και σε μικρότερο βαθμό στο φλοιό¹⁹. Μελέτες με MRI και λειτουργικές απεικονιστικές τεχνικές περιγράφουν οξείες αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια¹⁴. Μεταθανάτιες παθολογοανατομικές μελέτες αναφέρουν οξείες και χρόνιες νευρικές εκφυλιστικές αλλοιώσεις, καθώς και αγγειακές και φλεγμονώδεις βλάβες¹⁴. Τα νευροπαθολογικά ευρήματα δεν είναι επαρκή να εξηγήσουν

την παθοφυσιολογία της χορείας²⁶.

Μέχρι το 1980 η χορεία Sydenham εθεωρείτο ως η μόνη εξωπυραμυδική διαταραχή-επακόλουθο της λοίμωξης με Β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α. Πρόσφατα, στο φάσμα των μεταστρεπτοκοκκικών διαταραχών της κινητικότητας, εκτός από τη χορεία έχουν συμπεριληφθεί μυοσπάσματα (tics), δυστονία και μυόκλονος^{19,27}.

Το ενδιαφέρον για τη χορεία Sydenham ως πρότυπο αυτοάνοσης διαταραχής εκλυόμενης από λοιμώδη παράγοντα, έχει ενταθεί τελευταία, καθώς έχει προταθεί ως μοντέλο παθοφυσιολογίας για ορισμένες μορφές Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής και Διαταραχών (ΙΨΔ) μυοσπασμάτων/Tourette κατά την παιδική ηλικία.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ Β-ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Α

Δύο παράλληλες γραμμές έρευνας στο Εθνικό Ίδρυμα Ψυχικής Υγείας των Η.Π.Α. (NIMH) οδήγησαν στην περιγραφή μιας υποομάδας ασθενών με κοινά χαρακτηριστικά, που επονομάστηκε PANDAS (ακρωνυμο του: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection -Παιδιατρικές Αυτοάνοσες Νευροψυχιατρικές Διαταραχές Σχετιζόμενες με Στρεπτοκοκκική λοίμωξη)²⁸.

1. Η μία γραμμή έρευνας αφορούσε σε παιδιά με χορεία Sydenham. Σε μελέτες ασθενών με χορεία Sydenham, ποσοστό 60%-100% παρουσίασαν ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα, που προηγήθηκαν 2-4 εβδομάδες των συμπτωμάτων της χορείας, κορυφώθηκαν σε ένταση παράλληλα με αυτά και υποχώρησαν με την αποδρομή της χορείας²⁹. Η εμφάνιση των ψυχολογικών συμπτωμάτων πριν από τη διαταραχή της κινητικότητας, καθώς και η ομοιότητά τους με τα συμπτώματα της χρόνιας ΙΨΔ οδήγησε τους Swedo και συν. στην υποθέση ότι τόσο η χορεία όσο και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι εκδήλωση της ίδιας παθολογικής διαδικασίας και ότι η χορεία Sydenham μπορεί να χρησιμεύσει ως ιατρικό μοντέλο για την ΙΨΔ^{17,18}.

2. Η άλλη γραμμή έρευνας αφορούσε στη θεραπεία ΙΨΔ, σε μία ομάδα 54 παιδιών και εφήβων¹⁶. Το 1/3 των ασθενών παρουσίαζε χορειόμορφες κινήσεις κατά την αρχική εξέταση και 15% των ασθενών παρουσίασε σύνδρομο Gilles de la Tourette στη συνέχεια, αν και η παρουσία του συνδρόμου αποτελούσε αρχικό κριτήριο αποκλεισμού από

την έρευνα. Κατά τη διάρκεια της προοπτικής μελέτης εντοπίστηκε μία υποομάδα παιδιών, μικρής κυρίως ηλικίας, που χαρακτηριζόταν από επαναλαμβανόμενα επεισόδια ιδεοψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας ή συνδρόμου Gilles de la Tourette με αιφνίδια και εκρηκτική έναρξη, των οποίων είχε συνήθως προηγηθεί στρεπτοκοκκική λοίμωξη¹². Τα επεισόδια αυτά συνοδεύονταν συχνά από συνοσηρά συμπτώματα παρόμοια με αυτά που έχουν περιγραφεί στο ρευματικό πυρετό και στη χορεία Sydenham, όπως συναισθηματική ευμεταβλητότητα, άγχος αποχωρισμού, νυκτερινή ενούρηση, υπερκινητικότητα, προβλήματα στη συγκέντρωση, διαταραχές του ύπνου και tics. Βάσει αυτών των ευρημάτων, προτάθηκε ότι νευροψυχιατρικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν ως μεταστρεπτοκοκκικό επακόλουθο, ακόμη και απουσία χορείας^{18,24}.

Κατά συνέπεια, ορισμένες μορφές ΙΨΔ και διαταραχών μυοσπασμάτων με έναρξη στην παιδική ηλικία θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν μία αυτοάνοση διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στήριγμα στην υπόθεση αυτή αποτελούσαν τα νευροανατομικά και νευροψυχολογικά ευρήματα δυσλειτουργίας των βασικών γαγγλίων τόσο στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και στις διαταραχές μυοσπασμάτων, όσο και στη χορεία Sydenham^{29,30}, καθώς και η εύρεση όμοιων αντινευρωνικών αντισωμάτων και στις δύο διαταραχές^{16,31,32}.

Βάσει κλινικών παρατηρήσεων διαμορφώθηκαν 5 κριτήρια για τον καθορισμό της υποομάδας ασθενών PANDAS^{24,28,33}:

1. Παρουσία Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής ή Διαταραχής tic (διαγνωστικά κριτήρια DSM-III-R ή DSM-IV).
2. Έναρξη των συμπτωμάτων πριν την εφηβεία, συνήθως μεταξύ 3 και 12 ετών.
3. Απότομη έναρξη και πορεία κατά επεισόδια της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα υποχωρούν σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών και συχνά εξαφανίζονται μεταξύ των υποτροπών.
4. Χρονική συσχέτιση με λοίμωξη από Β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α. Η τεκμηρίωση της σχέσης μεταξύ έξαρσης των συμπτωμάτων και στρεπτοκοκκικής λοίμωξης προϋποθέτει προοπτική εκτίμηση των ασθενών. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής λοίμωξης και της εμφάνισης νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων θεωρήθηκε αρχικά ως ταυτόσημο με αυτό του ρευματικού πυρετού (6-9 μήνες). Πιο πρόσφατες παρατηρήσεις στην ομάδα PANDAS έχουν προσδιορίσει πολύ μικρότερο χρονικό χάσμα μεταξύ της λοίμωξης και

της έναρξης των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (7 ημέρες έως λίγες εβδομάδες). Η παρουσία των συμπτωμάτων πρέπει να εκτείνεται πέραν της διάρκειας της ενεργής στρεπτοκοκκικής νόσου.

5. Παρουσία νευρολογικών ανωμαλιών κατά την περίοδο έξαρσης των συμπτωμάτων. Το 95% των παιδιών της ομάδας PANDAS παρουσιάζουν χορειόμορφες κινήσεις (μικρές ακούσιες κινήσεις που συμβαίνουν ακανόνιστα και άρρυθμα σε διάφορους μύες, κυρίως των άνω άκρων και του προσώπου π.χ. λεπτές κινήσεις των δακτύλων σαν «παίξιμο πιάνου») που εκλύονται κατά τη νευρολογική εξέταση, (σε αντίθεση με τις χορειακές κινήσεις που είναι παρούσες συνεχώς και υποδηλώνουν χορεία Sydenham). Η παρουσία ρευματικού πυρετού-χορείας Sydenham αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού από την ομάδα PANDAS.

Εφαρμόζοντας τα ανωτέρω κριτήρια, οι Swedo και συνεργάτες επέλεξαν και περιέγραψαν τις πρώτες 50 περιπτώσεις²⁴ και ανέπτυξαν ένα μοντέλο παθογένεσης της διαταραχής PANDAS: παθογόνος οργανισμός + ευπαθής ξενιστής ~ αυτοάνοση αντίδραση ~ χορεία Sydenham ή PANDAS. Η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ήταν μικρότερη κατά 3 χρόνια σε σύγκριση με άλλες ομάδες παιδιών με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και διαταραχή tics και τα αγόρια περισσότερα από τα κορίτσια (σε ηλικία άνω των 8 ετών 2,6:1 και κάτω των 8 ετών 4,7:1).

Η ψυχιατρική συνοσηρότητα ήταν υψηλή στα παιδιά της ομάδας PANDAS: Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα (ΔΕΠ/Υ) 40%, συναισθηματικές διαταραχές 42%, διαταραχές άγχους 32%, καθώς και μία σειρά συμπτωμάτων και αλλαγών στη συμπεριφορά (συναισθηματική αστάθεια, άγχος αποχωρισμού, ευερεθιστότητα και διαταραχές στον ύπνο)²⁴. Οι συνοσηρές διαταραχές ακολουθούν το ίδιο μοντέλο αιφνίδιας έναρξης και χρονικής συσχέτισης με τη λοίμωξη, ιδίως η ΔΕΠ/Υ.

Ο αρχικός σκοπός της περιγραφής της ομάδας PANDAS ήταν η ταυτοποίηση μιας κλινικά ομοιογενούς ομάδας χρήσιμης σε ερευνητικές μελέτες³⁴. Το PANDAS συνιστά υπόθεση αιτιοπαθογένειας ορισμένων παιδιατρικών νευροψυχιατρικών διαταραχών και δεν αποτελεί ακόμη διάγνωση. Τα κριτήρια του PANDAS διαμορφώθηκαν μέσω της κλινικής παρατήρησης και είναι πιθανόν να εξελιχθούν περαιτέρω.

Η επιστημονική αντιπαράθεση^{28,35} οδήγησε σε περαιτέρω διευκρινίσεις ως προς την αξιολόγηση και τη χρήση των κριτηρίων:

- A. Το ηλικιακό κριτήριο βασίζεται στην αυξημένη

συχνότητα μεταστρεπτοκοκκικών επακόλουθων στην ηλικιακή ομάδα 3-13 ετών, πιθανώς λόγω ανάπτυξης προστατευτικής ανοσίας προς το στρεπτόκοκκο μετά την εφηβεία (στο 98% των παιδιών >12 ετών)²⁸.

Β. Η αιφνίδια έναρξη (εμφάνιση κλινικά σημαντικών συμπτωμάτων σε 24-48 ώρες) διαφέρει από την πιο αργή και βαθμιαία διακύμανση των συμπτωμάτων, που παρατηρείται στην ΙΨΔ και στις διαταραχές tic. Συχνά αναζητείται επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση.

Γ. Αν και η διάγνωση διαταραχής μυοσπασμάτων ή/και ΙΨΔ είναι προϋπόθεση για τη συμμετοχή στην ομάδα PANDAS, η ψυχιατρική συνοσηρότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή και συχνά πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια για ΔΕΠ/Υ και άγχος αποχωρισμού. Είναι πιθανόν αυτές οι διαγνώσεις να συμπεριληφθούν μελλοντικά στα κριτήρια PANDAS^{34,36}.

Δ. Το πιο σημαντικό αλλά και πιο περίπλοκο στην τεκμηρίωση κριτήριο είναι το κριτήριο της χρονικής συσχέτισης με στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις είναι πολύ συχνές στα παιδιά, καθώς και ο αριθμός των ασυμπτωματικών φορέων^{12,24,28,34,36}. Επομένως, μία μεμονωμένη καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος ή αυξημένος τίτλος αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων δεν επαρκεί ως απόδειξη συσχέτισης. Απαιτείται μακροπρόθεσμη προοπτική τεκμηρίωσης στρεπτοκοκκικής λοίμωξης, σε δύο συνεχόμενα επεισόδια νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, καθώς και τεκμηρίωση απουσίας λοίμωξης κατά την περίοδο της υποχώρησης των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων. Επομένως, είναι απαραίτητη η μέτρηση τίτλου αντισωμάτων, καθώς η προοπτική διερεύνηση πρέπει να αποδείξει ότι θετικοί τίτλοι σχετίζονται με αναζωπύρωση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων αλλά και ότι αρνητικοί (ή μειούμενοι) τίτλοι σχετίζονται με ύφεση των συμπτωμάτων. Ένα παιδί με πολλαπλές υποτροπές χωρίς στρεπτοκοκκική λοίμωξη δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στην ομάδα PANDAS, ούτε ένα παιδί με πολλαπλές στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, που δε συνοδεύονται από αναζωπύρωση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων. Η θεραπεία με αντιβιοτικά μπορεί να καταστείλει την αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων.

Ε. Παιδιά της ομάδας PANDAS μπορεί να παρουσιάσουν υποτροπές των συμπτωμάτων, χωρίς προηγούμενη εμφανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Θεωρείται πιθανόν ότι ο στρεπτόκοκκος μπορεί να είναι ο αρχικός εκλυτικός παράγοντας της αυτοανοσίας και ότι επόμενες υποτροπές πυροδοτούνται από ιούς, άλλα βακτήρια, ή εμβολιασμούς. Υποτροπές μη στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας έχουν αναφερθεί

και στη χορεία Sydenham²⁵.

Τέλος, εκτός από την ομάδα PANDAS, έχουν περιγραφεί πρόσφατα και άλλες υποομάδες μεταστρεπτοκοκκικών αυτοάνοσων διαταραχών με εξωπυραμιδικά και ψυχιατρικά συμπτώματα^{27,36,37,38,39,40}. Πιθανόν το φάσμα των αυτοάνοσων διαταραχών της κινητικότητας και της συμπεριφοράς είναι ευρύτερο και περιλαμβάνει σημεία παρκινσονισμού, δυστονία, μυόκλονο, τριχοτιλομανία, υπερκινητικότητα, διάσπαση προσοχής, διαταραχές του ύπνου και της διατροφής^{19,21,39,41,42,43,44,45}.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η σχέση μεταξύ εγκεφαλικής οργανικής νόσου και ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων ήταν γνωστή από τις αρχές του εικοστού αιώνα. Τα βασικά γάγγλια και άλλες υποφλοιώδεις δομές είχαν περιγραφεί ως περιοχές του εγκεφάλου σχετιζόμενες με τα ψυχιατρικά συμπτώματα. Νεώτερα δεδομένα επιβεβαιώνουν αυτή τη σχέση⁴⁶.

Η διάγνωση της ΙΨΔ γίνεται με βάση τα χαρακτηριστικά της συμπτώματα, που είναι οι ιδεοληψίες και οι ψυχαναγκαστικές πράξεις. Οι ιδεοληψίες είναι σκέψεις, εικόνες ή παρορμήσεις, που εισβάλλουν στη συνείδηση του ατόμου κατά τρόπο ακούσιο, επαναληπτικό και στερεότυπο. Οι ψυχαναγκαστικές πράξεις είναι επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές ή και νοητικά εκτελούμενες πράξεις, που το άτομο αισθάνεται υποχρεωμένο να επαναλαμβάνει πολλές φορές σύμφωνα με άκαμπτους κανόνες, αν και δε συντελούν στην εκπλήρωση χρήσιμων σκοπών, πέρα από το να μειώσουν τη δυσφορία και το άγχος από τις ιδεοληψίες. Οι ιδεοληψίες και οι ψυχαναγκασμοί προκαλούν δυσφορία, καταναλώνουν πολύ χρόνο και παρεμβαίνουν σημαντικά στη φυσιολογική λειτουργικότητα του ατόμου⁴⁷.

Οι πιο συχνές ιδεοληψίες αναφέρονται σε φόβους μόλυνσης (σκόνη, μικρόβια, τοξικές ουσίες), παθολογική αμφιβολία (π.χ. φόβο ότι έχει προκαλέσει ατύχημα ή ότι τα πράγματα δεν έχουν γίνει όπως πρέπει), ανησυχίες για τη μορφή και λειτουργία του σώματος, ανάγκη για συμμετρία, παρορμήσεις με επιθετικό, σεξουαλικό ή βλάσφημο περιεχόμενο ή μουσική, λέξεις αριθμοί, σκηνές. Οι πιο συχνές ψυχαναγκαστικές πράξεις αφορούν σε τελετουργίες ελέγχου (αν είναι κλειστές οι πόρτες, οι διακόπτες κ.λπ.), πλυσίματος-καθαριότητας, τακτοποίησης με συμμετρία και ακρίβεια, συσσώρευση άχρηστων αντικειμένων. Τα συμπτώματα μπορεί να αλλάζουν μορφή, παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις και επιδεινώνονται από το στρές⁴⁷. Ο φόβος λήψης

τροφής (πνιγμού) είναι συχνή ιδεοληψία σε παιδιά που εμφανίζουν ΙΨΔ μετά από λοίμωξη^{42,43}. Το άτομο αντιλαμβάνεται ότι οι σκέψεις και οι συμπεριφορές του είναι υπερβολικές ή παράλλογες, αν και αυτό δεν ισχύει πάντα στα παιδιά. Επειδή οι ασθενείς ντρέπονται για τα συμπτώματά τους ή φοβούνται ότι θα χαρακτηριστούν «τρελοί», δε δίνουν πρόθυμα πληροφορίες και είναι πολύ σημαντικό να ερωτώνται άμεσα και συγκεκριμένα για την παρουσία συμπτωμάτων.

Η θεραπεία συμπεριφοράς και/ή φαρμακευτική αγωγή είναι οι μέθοδοι επιλογής στην αντιμετώπιση της ΙΨΔ. Το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό κλομιπραμίνη είναι αποτελεσματικό, αλλά σήμερα έχει σχεδόν αντικατασταθεί από τους ασφαλέστερους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI's) φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σερταλίνη και φλουοξετίνη⁴⁸. Η θεραπεία συμπεριφοράς παρέχεται από εκπαιδευμένο θεραπευτή και έχει πολύ καλά αποτελέσματα μόνη της, ή σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή⁴⁹.

Τα μυοσπάσματα (tics) είναι γρήγορες επαναλαμβανόμενες μυϊκές συσπάσεις, που έχουν ως αποτέλεσμα κινήσεις ή ήχους. Ονομάζονται «απλά» όταν οι μυϊκές συσπάσεις αφορούν σε παρεμφερείς λειτουργικά ομάδες μυών (π.χ. ανοιγοκλείσιμο ματιών, μορφασμοί, κινήσεις ώμων, βήξιμο, ρουθούνισμα, σφύριγμα). Ονομάζονται «σύνθετα» όταν οργανώνονται σε κινήσεις που μοιάζουν με σκόπιμη συμπεριφορά (π.χ. φτιάξιμο μαλλιών, άγγιγμα ή όσφρυνση αντικειμένων, επανάληψη κινήσεων ή λέξεων, άσεμνες εκφράσεις ή χειρονομίες). Παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις, επιδεινώνονται από το στρες και είναι πιο συχνά στα αγόρια. Μπορεί να είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ σύνθετων μυοσπασμάτων και ψυχαναγκαστικών πράξεων. Οι διαταραχές μυοσπασμάτων διακρίνονται (σύμφωνα με το διαγνωστικό σύστημα DSM-IV) σε: παροδική διαταραχή μυοσπασμάτων, χρόνια διαταραχή κινητικών ή ηχητικών μυοσπασμάτων και στην πιο σοβαρή διαταραχή που είναι το σύνδρομο Gilles de la Tourette⁵⁰.

Το σύνδρομο Tourette χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών κινητικών μυοσπασμάτων και ενός τουλάχιστον ηχητικού μυοσπασματος (όχι απαραίτητα την ίδια χρονική περίοδο), που εμφανίζονται πολλές φορές την ημέρα, για διάστημα μεγαλύτερο από ένα έτος και χωρίς ελεύθερο μεσοδιάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών. Έχει έναρξη πριν τα 18 και προκαλεί σοβαρή δυσφορία και διατάραξη της λειτουργικότητας του ατόμου. Το σύνδρομο Tourette δεν είναι ούτε τόσο σπάνιο, ούτε

τόσο απλό και ομοιογενές όσο θεωρείτο παλαιότερα. Υπάρχει σημαντική συνοσηρότητα κυρίως με ΙΨΔ και ΔΕΠ/Υ, αλλά και με αυτοτραυματική συμπεριφορά, άγχος, κατάθλιψη και σχολική αποτυχία.

Έχουν διατυπωθεί πολλές υποθέσεις ως προς τα αίτια της ΙΨΔ και του συνδρόμου Tourette. Φαίνεται ότι τόσο βιολογικοί και γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί επιβαρυντικοί παράγοντες προκαλούν δυσλειτουργία νευρωνικών κυκλωμάτων που συνδέουν περιοχές του μετωπιαίου φλοιού, του θαλάμου και των βασικών γαγγλίων^{50,51}.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει εκπαίδευση του ασθενούς και της οικογένειας, θεραπεία συμπεριφοράς, ψυχολογική υποστήριξη για την αντιμετώπιση των δευτερογενών συναισθηματικών προβλημάτων και σε σοβαρές περιπτώσεις φαρμακευτική αγωγή. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, τα «άτυπα» αντιψυχωσικά και σπανιότερα οι α-2 αδρενεργικοί διεγέρτες⁵⁰.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΣΤΟ ΠΕΥΜΑΤΙΚΟ ΠΥΡΕΤΟ ΧΟΡΕΙΑ SYDENHAM ΚΑΙ PANDAS

Οι Husby και συν το 1976, παράλληλα με τους Kingston και Glynn, ανέφεραν παρουσία αντινευρωνικών αντισωμάτων μετά από λοίμωξη με β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α^{6,14,27,32,44,52,53}. Μελετώντας μία μεγάλη ομάδα παιδιών και ενηλίκων με ρευματικό πυρετό, βρήκαν μεγαλύτερη συχνότητα αντινευρωνικών αντισωμάτων (κυρίως προς τον κερκοφόρο και υποθαλαμικούς πυρήνες) σε ασθενείς με χορεία Sydenham (46%), από ότι σε ασθενείς με ρευματική καρδίδα (14%) και σε άτομα της ομάδας ελέγχου (1,8%-4%). Η παρουσία αντινευρωνικών αντισωμάτων συσχετιζόταν με τη βαρύτητα και τη διάρκεια των επεισοδίων χορείας και διαρκούσε έως 1-4 μήνες μετά την παύση των χορειακών κινήσεων. Δεν υπήρχε συσχέτισμός με τους τίτλους των αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων³².

Τα αντινευρωνικά αντισώματα ήταν δυνατόν να απομακρυνθούν από ορό ασθενών, μέσω απορρόφησής τους από παρασκεύασμα μεμβρανών του β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου της ομάδας Α, εύρημα που σημαίνει διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ νευρικών ιστών και στρεπτοκοκκικών μεμβρανών, με αποτέλεσμα την αυτοανοσία. Ο τρόπος αυτός πρόκλησης αυτοανοσίας ονομάζεται μοριακή μίμηση και θεωρείται ως ένας από τους μηχανισμούς αυτοανοσίας^{4,54}.

Σύμφωνα με το μοντέλο της μοριακής μίμησης,

όταν ένα εξωγενές αντιγόνο έχει κοινές ακολουθίες αμινοξέων (επιτόπους) με κάποιο συστατικό του οργανισμού του ξενιστή, η ανοσολογική απάντηση κατά του εξωγενούς αντιγόνου στρέφεται και κατά του εαυτού, μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης². Θεωρείται πιθανόν ότι ακολουθίες αμινοξέων της Μ πρωτεΐνης (του στρεπτοκοκκικού κυτταρικού τοιχώματος) είναι ομόλογες με ακολουθίες αμινοξέων στον εγκεφαλικό ιστό του ξενιστή και ιδιαίτερα στα βασικά γάγγλια⁵³, με αποτέλεσμα τα αντισώματα που παράγονται κατά του στρεπτοκόκκου, να στρέφονται και εναντίον πρωτεϊνών του εγκεφαλικού ιστού³⁷. Η Μ πρωτεΐνη, αν και η πλέον μελετημένη, δεν είναι το μοναδικό αντιγόνο του στρεπτόκοκκου της ομάδας Α, που προκαλεί διασταυρούμενη ανοσολογική αντίδραση⁶. Επιπλέον, οι Μ πρωτεΐνες αντιδρούν διασταυρούμενα και με αντιγόνα άλλων βακτηριδίων, γεγονός που πιθανόν εξηγεί γιατί ένα σημαντικό ποσοστό υποτροπών της χορείας Sydenham, καθώς και αρκετές περιπτώσεις PANDAS, δεν προκαλούνται από στρεπτοκοκκική λοίμωξη.

Αυξημένος τίτλος αντνευρωνικών αντισωμάτων αποτελεί σταθερό εύρημα σε πολλές μελέτες ασθενών με χορεία Sydenham. Αρκετές μελέτες αναφέρονται στην πιθανή σχέση μεταξύ μεταστρεπτοκοκκικής αυτοανοσίας και ΙΨΔ και διαταραχών μυοσπασμάτων όχι μόνο στη χορεία Sydenham και στην υποομάδα PANDAS, αλλά και στο σύνολο των ασθενών με αυτές τις ψυχιατρικές διαταραχές. Οι παράμετροι που εξετάζονται είναι τα αντνευρωνικά και τα αντιστρεπτοκοκκικά αντισώματα και το πώς αυτά πιθανόν σχετίζονται με τη διάρκεια, συχνότητα και βαρύτητα των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων.

Οι Kiessling και συν ακολουθώντας τη μεθοδολογία των Husby και συν εξέτασαν την παρουσία αντνευρωνικών και αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων σε παιδιά με διαταραχές κινητικότητας (χορεία, μυοσπάσματα, σύνδρομο Tourette, υπερκινητικότητα)²⁷. Αν και στην πλειοψηφία των παιδιών με διαταραχές κινητικότητας, δεν ανιχνεύθηκαν αντνευρωνικά αντισώματα, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων, αντνευρωνικών αντισωμάτων και διαταραχών κινητικότητας.

Οι Sweedo και συν βρήκαν σε 10 από 11 παιδιά με χορεία Sydenham θετικά αντνευρωνικά αντισώματα¹⁷.

Οι Kotby και συν εξέτασαν 40 παιδιά με χορεία Sydenham και 40 υγιή παιδιά, προκειμένου να διαπιστώσουν κατά πόσο η παρουσία αντνευρωνικών αντισωμάτων σχετίζεται με τη βαρύτητα, τη διάρκεια και τον αριθμό επεισοδίων της νόσου. Οι ασθενείς με οξεία χορεία είχαν το υψηλότερο

ποσοστό (100%), με χρόνια χορεία (διάρκειας άνω των 6 μηνών) 93%, και με ιστορικό χορείας χωρίς ενεργή νόσο 44%⁵⁵. Η βαρύτητα και ο αριθμός των επεισοδίων δε συσχετίστηκαν με το ποσοστό των αντισωμάτων. Στα υγιή παιδιά δεν εντοπίστηκαν αντνευρωνικά αντισώματα.

Οι Church και συν διερεύνησαν το κατά πόσο μπορούν να χρησιμεύσουν τα αντνευρωνικά αντισώματα ως διαγνωστικός δείκτης^{44,52} στις μεταστρεπτοκοκκικές διαταραχές της κινητικότητας. Ομάδα 40 παιδιών με διαταραχές κινητικότητας και προηγηθείσα στρεπτοκοκκική λοίμωξη παρουσίασαν σημαντικά αυξημένα αντνευρωνικά αντισώματα, σε σύγκριση με 150 άτομα τριών ομάδων ελέγχου ($p < 0.0001$). Τα αντνευρωνικά αντισώματα ήταν αυξημένα κατά τη φάση ενεργής νόσου και μειωμένα κατά τη φάση υποχώρησης των συμπτωμάτων. Σε άλλη μελέτη εξέτασαν 100 ασθενείς με σύνδρομο Tourette και 190 άτομα ομάδας ελέγχου για παρουσία αντιστρεπτοκοκκικών και αντνευρωνικών (κατά των βασικών γαγγλίων) αντισωμάτων. Βρέθηκαν σημαντική αύξηση αντιστρεπτολυσίνης-Ο στα παιδιά ($p < 0.0001$) και στους ενήλικους ($p < 0.05$) με σύνδρομο Tourette, καθώς και αυξημένα αντνευρωνικά αντισώματα⁵⁶.

Οι Singer και συν βρήκαν αυξημένα αντισώματα κατά των βασικών γαγγλίων σε 9 παιδιά με χορεία Sydenham, ενώ σε 15 παιδιά της ομάδας PANDAS δεν υπήρχε διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁵⁷. Σε άλλη μελέτη εξέτασαν ορό από 48 παιδιά με PANDAS, 46 με σύνδρομο Tourette και 43 παιδιά ομάδας ελέγχου και δε βρήκαν διαφορές ως προς τα αντνευρωνικά αντισώματα μεταξύ των τριών ομάδων⁵⁸. Σε άλλη μελέτη 41 παιδιών με διαταραχή Tourette δε βρήκαν διαφορά στους τίτλους αντιστρεπτολυσίνης μεταξύ ασθενών και 39 παιδιών ομάδας ελέγχου. Αναφέρουν όμως σημαντικά αυξημένα αντνευρωνικά αντισώματα (κατά της ωχράς σφαίρας) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁵⁹. Επισημαίνουν πάντως ότι χρειάζονται προοπτικές μελέτες, για να διαπιστωθεί εάν τα αυτοαντισώματα σχετίζονται με διακυμάνσεις στην κλινική δραστηριότητα⁵⁸.

Οι Cardona και Orefici σε μελέτη διάρκειας 33 μηνών παρακολούθησαν 150 παιδιά με διαταραχές μυοσπασμάτων (43 με αιφνίδια έναρξη) χωρίς ιστορικό ρευματικού πυρετού και 150 παιδιά χωρίς διαταραχές μυοσπασμάτων για παρουσία κλινικών και εργαστηριακών σημείων στρεπτοκοκκικής λοίμωξης⁶⁰. 38% των παιδιών με μυοσπάσματα παρουσίασε αυξημένους τίτλους αντιστρεπτολυσίνης-Ο (> 500 IU), σε σύγκριση με 2% της ομάδας ελέγχου ($p < 0.001$). Κανένα από τα παιδιά με μυοσπάσματα δεν είχε εμφανίσει κλινικά

σημεία στρεπτοκοκκικής λοίμωξης.

Οι Morshed και συν σε μελέτη 227 ασθενών επιβεβαιώνουν την παρουσία αντνευρωνικών αντισωμάτων στη χορεία Sydenham, ενώ στο σύνδρομο Tourette δεν υπήρχε σχεδόν διαφορά από την ομάδα ελέγχου. Ως εκ τούτου είναι επιφυλακτικοί στην υιοθέτηση της χορείας Sydenham ως μοντέλο αιτιοπαθογένειας για το σύνδρομο Tourette⁶¹.

Οι Murphy και συν αναφέρουν αυξημένους τίτλους αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων σε παιδιά με ΙΨΔ και/ή διαταραχές μυοσπασμάτων στα οποία τα συμπτώματα είχαν μεγάλη διακύμανση, σε σύγκριση με παιδιά με τις ίδιες διαταραχές, στα οποία τα συμπτώματα δεν παρουσίαζαν ιδιαίτερες διακυμάνσεις⁶². Σε άλλη μελέτη 12 παιδιών της ομάδας PANDAS, βρήκαν αυξημένα αντιστρεπτοκοκκικά αντισώματα, κατά τα επεισόδια υποτροπής των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων⁶³.

Οι Singer και συν αναφέρουν αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων, σε 42 (53%) από 80 παιδιά με διαταραχές μυοσπασμάτων. Το 19% είχαν παρουσιάσει λοίμωξη τις προηγούμενες 6 εβδομάδες (11% στρεπτοκοκκική, 9% μη στρεπτοκοκκική)⁶⁴.

Μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη διεξήχθη σε πληθυσμό 75000 παιδιών ηλικίας 4-13 ετών, από 1/1/1992 έως 31/12/1999, για να διερευνηθεί η σχέση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων με προηγούμενα στρεπτοκοκκική λοίμωξη⁶⁵. 144 παιδιά πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα (πρώτο επεισόδιο ΙΨΔ, μυοσπασμάτων – Tourette, άτομο ομάδας ελέγχου με ίδια ηλικία, φύλο, θεράποντα ιατρό και συχνότητα αναζήτησης ιατρικών υπηρεσιών, ιατρικά αρχεία διαθέσιμα για 2 χρόνια πριν το πρώτο επεισόδιο). Βρέθηκε ότι υπάρχει διπλάσιος κίνδυνος έναρξης νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων στους 3 μήνες μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη και τριπλάσιος κίνδυνος έναρξης νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, όταν υπήρχαν πολλαπλές στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις τους προηγούμενους 12 μήνες. Τα αντνευρωνικά αντισώματα ήταν αυξημένα, ιδιαίτερα στα παιδιά με σύνδρομο Tourette.

Αν και τα αποτελέσματα των ερευνών δεν είναι πάντα ομόφωνα^{10,55,57,61,66,67}, στην πλειοψηφία τους επιβεβαιώνουν την παρουσία αντνευρωνικών αντισωμάτων και υποστηρίζουν την ύπαρξη μεταστρεπτοκοκκικών αυτοάνοσων νευροψυχιατρικών διαταραχών στα παιδιά. Υπάρχει πάντως συμφωνία μεταξύ των ειδικών στο ότι τα εργαστηριακά και κλινικά στοιχεία πρέπει να ερευνώνται σε προδρομικές μακροπρόθεσμες μελέτες, αντί να εξάγονται συμπεράσματα από τα ευρήματα σε μία δεδομένη χρονική στιγμή⁶⁷.

Δύο ερωτήματα περιμένουν απάντηση: Είναι τα βασικά γάγγλια το βιολογικό υπόστρωμα των αυτοάνοσων μεταστρεπτοκοκκικών νευροψυχιατρικών διαταραχών; Είναι τα αντνευρωνικά αντισώματα παθογόνα και με ποιο μηχανισμό;

Η αυξημένη παρουσία αντνευρωνικών αντισωμάτων στα βασικά γάγγλια, τα νευροανατομικά και απεικονιστικά ευρήματα, καθώς και η κλινική εικόνα της χορείας Sydenham παραπέμπουν σε προσβολή των βασικών γαγγλίων^{18,31}. Τα ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα και η διαταραχή μυοσπασμάτων/Tourette σχετίζονται επίσης με δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων^{51,68}.

Αντνευρωνικά αντισώματα έχουν ανιχνευτεί και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου^{32,52}. Η πιθανή τοπογραφική εξειδίκευση των αυτοαντισωμάτων μπορεί να προσδιοριστεί μόνο με παράλληλη προσεκτική ανάλυση διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου^{38,53,57}. Ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων στην παθογένεση της χορείας δεν είναι γνωστός¹⁸. Δεν έχει αποδειχθεί εάν και κατά πόσον αυτά έχουν λειτουργική επίδραση στους νευρώνες, καθώς η παρουσία τους μπορεί να μην είναι αιτία αλλά αποτέλεσμα μίας αυτοάνοσης κατάστασης και τοπικής καταστροφής ιστών^{44,69}. Δεν είναι ακόμη γνωστά τα εγκεφαλικά αντιγόνα, που αντιδρούν διασταυρούμενα με αντιστρεπτοκοκκικά αντισώματα. Αντίθετα, στη ρευματική καρδίτιδα έχει προσδιοριστεί η μυοσίνη ως καρδιακό αυτοαντιγόνο, εναντίον του οποίου στρέφονται τα αντιστρεπτοκοκκικά αντισώματα¹⁴. Υπάρχουν ενδείξεις ότι σημαντικό ποσοστό των αντνευρωνικών αντισωμάτων αντιδρούν επίσης με πρωτεΐνες του μυοκαρδίου^{32,53}.

Η μοριακή μίμηση δε θεωρείται επαρκής να προκαλέσει νόσο, αλλά πρέπει παράλληλα να υπερκεραστεί ο μηχανισμός με τον οποίο ο οργανισμός προστατεύεται από τα αυτοαντιγόνα, διαδικασία που πιθανώς σχετίζεται με γενετική προδιάθεση^{4,10}.

Επίσης, δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο έρχονται σε επαφή αντισώματα με εγκεφαλικούς ιστούς. Τα διασταυρούμενα με τον εγκέφαλο αντιδρώντα αντισώματα έχουν ανιχνευτεί στον ορό και δεν είναι γνωστό αν παράγονται στον εγκέφαλο, ή αν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό⁵³. Ο αδιαπέραστος αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι δυνατόν να «ανοίξει» υπό την επίδραση παραγόντων όπως η επινεφρίνη⁷⁰. Έχει αναφερθεί διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε δύο ασθενείς με χορεία Sydenham⁷¹. Ο παράγοντας που «ανοίγει» τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, πιθανώς καθορίζει και την περιοχή στην οποία θα παρουσιαστεί η βλάβη.

Έχει προταθεί επίσης ανάπτυξη ντοπαμινεργικής υπερευαισθησίας λόγω βλάβης νευρώνων στα βασικά γάγγλια, μετά από επαναλαμβανόμενα επεισόδια χορείας Sydenham^{55,72}.

D8/17

Οι Pottaroyo και συν περιέγραψαν ένα Β λεμφοκυτταρικό ισοαντιγόνο, ονομαζόμενο 883, με ευρεία έκφραση σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με ρευματικό πυρετό⁷¹. Οι Zabriskie και συν. παρήγαγαν το μονοκλωνικό αντίσωμα D8/17 που αναγνωρίζει το αντιγόνο 883. Αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν τη σημαντικά συχνότερη παρουσία του D8/17 σε ασθενείς με ρευματικό πυρετό και χορεία Sydenham σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Έχουν βρεθεί επίσης υψηλά ποσοστά D8/17 σε συγγενείς ασθενών με χορεία Sydenham και PANDAS¹⁰. Θεωρήθηκε πιθανόν να αποτελεί γενετικά καθορισμένο δείκτη για την προδιάθεση στο ρευματικό πυρετό.

Ο τρόπος με τον οποίο το D8/17 σχετίζεται με τη νόσο δεν έχει γίνει κατανοητός⁷³. Σημαντικά υψηλότερη συχνότητα D8/17 θετικών κυττάρων παρατηρήθηκε σε παιδιά με χορεία Sydenham (89%), σε σύγκριση με υγιή παιδιά¹⁴. Επιπλέον, σε ασθενείς της ομάδας PANDAS βρέθηκαν ποσοστά θετικότητας του D8/17 όμοια με αυτά ασθενών με ρευματικό πυρετό ή χορεία και πολύ διαφορετικά από αυτά της ομάδας ελέγχου. Έρευνες για τη θετικότητα και την πιθανή χρησιμότητα του D8/17 ως δείκτη για την ΙΨΔ και το σύνδρομο Tourette έδωσαν αρχικά πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Οι Murphy και συν αναφέρουν σημαντικά αυξημένα ποσοστά θετικότητας D8/17 σε 31 ασθενείς με πρώιμης έναρξης ΙΨΔ και/ή διαταραχές μιοσπασμάτων (αρνητικούς για ρευματικό πυρετό/χορεία Sydenham), σε σύγκριση με 21 υγιή άτομα ομάδας ελέγχου⁷¹. Αυξημένα ποσοστά D8/17 βρέθηκαν επίσης σε ασθενείς με μιοσπάσματα και άλλες διαταραχές της κινητικότητας^{74,75}. Δυστυχώς, πρόσφατες έρευνες δε δίνουν το ίδιο καλά αποτελέσματα^{73,76,77,78}. Πιθανόν, μετά την εξάντληση του αρχικού παρασκευάσματος D8/17 (με το οποίο έγιναν και οι αρχικές έρευνες), υπάρχουν αμφιβολίες ως προς τη σταθερότητα και ειδικότητα των νέων D8/17 παρασκευασμάτων. Μπορεί επίσης να έχει αλλάξει η δραστηριότητα της στρεπτοκοκκικής νόσου. Ως εκ τούτου, η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει γίνει περίπλοκη μεθοδολογικά και δε συνιστάται ως δείκτης ευπάθειας για το ρευματικό πυρετό και τις συναφείς νευροψυχιατρικές παθήσεις⁷⁶.

Βρίσκονται σε εξέλιξη ερευνητικές προσπάθειες για τον εντοπισμό άλλων ισοαντιγόνων των Β-

λεμφοκυττάρων, που πιθανόν σχετίζονται με τη ρευματική χορεία και το PANDAS⁶.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των συμπτωμάτων (κινητικών και ψυχιατρικών) στη χορεία Sydenham ενδύκνεται όταν αυτά προκαλούν σοβαρή διαταραχή της λειτουργικότητας. Μέχρι προσφάτως δεν υπήρχε ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία. Πάντως υπάρχει συμφωνία στην ανάγκη θεραπείας προφύλαξης με πενικιλίνη (1200000 U ενδομυϊκής βενζαθενικής πενικιλίνης G/4 εβδομάδες ή 250mg πενικιλίνη V από το στόμα δύο φορές/ημέρα)¹³. Για τις διαταραχές της κινητικότητας έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως ντοπαμινεργικά (αλοπεριδόλη, πιμοζίδη, χλωροπρομαζίνη, τετραβεναζίνη) και αντισπασμωδικά (βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη) φάρμακα. Η αντιμετώπιση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι φαρμακευτική/ψυχοθεραπευτική, ανάλογα με την παρούσα ψυχιατρική συμπτωματολογία.

Στην ομάδα PANDAS η θεραπεία συνίσταται σε αντιβίωση, μόνο εφ' όσον συνυπάρχει ενεργή στρεπτοκοκκική λοίμωξη^{35,63}, σε φαρμακευτική αντιμετώπιση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων και/ή θεραπεία συμπεριφοράς.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποχώρησης των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων σε παιδιά της ομάδας PANDAS μετά από χορήγηση αμοξικιλίνης ή πενικιλίνης^{34,63}. Σε διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας 8 μηνών, χορηγήθηκε σε 37 παιδιά ομάδας PANDAS πενικιλίνη και placebo. Λόγω αποτυχίας στην προφύλαξη από στρεπτοκοκκική λοίμωξη, δεν προέκυψαν συμπεράσματα⁷⁹. Σε άλλη μελέτη διάρκειας 12 μηνών, χορηγήθηκε πενικιλίνη (250mg/bid) ή αζιθρομυκίνη (500mg/εβδομαδιαία). Σε 23 παιδιά της ομάδας PANDAS δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στη συμμόρφωση στη θεραπεία, που θεωρήθηκε ότι ίσως ευθυνόταν για την αποτυχία της προηγούμενης μελέτης, όμως το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό και δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση τόσο στις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, όσο και στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ($p < 0.01$) (Am J Psych 1998;155)⁸⁰.

Η παρουσία αντineυρωνικών αντισωμάτων και η πιθανολογούμενη αυτοάνοση αιτιολογία, οδήγησε στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας ανοσορρυθμιστικών μεθόδων θεραπείας στη χορεία Sydenham και στο PANDAS^{17,34}. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις, όπου η διενέργεια πλάσμαφαίρεσης ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική^{18,45}.

Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με χρήση placebo

μελέτη σε 30 παιδιά της ομάδας PANDAS, βρέθηκαν θετικά αποτελέσματα, τόσο από τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση, όσο και από τη θεραπεία με χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης⁸¹. Αντίθετα, ανοικτή θεραπευτική προσπάθεια με πλασμαφαίρεση σε 5 παιδιά με ΙΨΔ που όμως δεν εντάσσονταν στην ομάδα PANDAS, δεν είχε κανένα αποτέλεσμα⁸². Αν και οι ανοσορυθμιστικές θεραπείες έγιναν ανεκτές με ήπιες παρενέργειες (πονοκέφαλο, ζάλη, ναυτία, έμετο), εν τούτοις παρουσιάζουν σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας. Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας και νεφρική ανεπάρκεια. Η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής για τη διενέργεια πλασμαφαίρεσης φέρει τον κίνδυνο λοίμωξης και κάκωσης των αγγείων¹³. Επί πλέον, τα θετικά αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν και σε επόμενες μελέτες. Το NIMH (National Institute of Mental Health) των ΗΠΑ συνιστά να χορηγούνται ανοσορυθμιστικές θεραπείες μόνο από εκπαιδευμένη ομάδα ειδικών και μόνο σε εξαιρετικά σοβαρές περιπτώσεις³³.

Τα κορτικοστεροειδή δε συνιστώνται, καθώς προκαλούν επιδείνωση των μυοσπασμάτων και των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων^{13,55,68}.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το μοντέλλο των αυτοάνοσων μεταστρεπτοκοκκικών νευροψυχιατρικών διαταραχών χρειάζεται να επιβεβαιωθεί σε δύο επίπεδα:

1) Επιδημιολογικά δεδομένα που να δείχνουν σαφή συσχέτιση μεταξύ στρεπτοκοκκικής λοίμωξης και νευροψυχιατρικής διαταραχής.

2) Επιβεβαίωση της αυτοάνοσης αιτιολογίας της διαταραχής.

1. Οι επιδημιολογικές μελέτες που αποκάλυψαν τη σχέση μεταξύ ρευματικού πυρετού και β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου ίσως δεν είναι κατάλληλες στη διερεύνηση της ομάδας PANDAS, λόγω δυσκολιών σύμφυτων με τον καθορισμό των διαγνωστικών κριτηρίων (π.χ. καθορισμός χρονικού μεσοδιαστήματος μεταξύ λοίμωξης-διαταραχής, ορισμός της αιφνίδιας έναρξης, απαιτούμενο μεγάλο μέγεθος δείγματος)¹¹. Η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη των Mell και συν υποστηρίζει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ στρεπτοκοκκικής λοίμωξης με β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α και νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων⁶⁵.

Οι επιδημιολογικές μελέτες θα πρέπει επίσης να συμπεριλάβουν συγγενείς ασθενών της ομάδας PANDAS, καθώς παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα ΙΨΔ, διαταραχών μυοσπασμάτων/Tourette

και μεταστρεπτοκοκκικών νευροψυχιατρικών διαταραχών^{19,83} για να διερευνηθεί εάν υπάρχει γενετικά καθορισμένη προδιάθεση αυτοάνοσης. Εάν ήταν δυνατόν να προσδιοριστούν βιολογικοί δείκτες (όπως φάνηκε να είναι αρχικά το D8/17), θα μπορούσαν να ορισθούν και να μελετηθούν επιδημιολογικά ομοιογενείς ως προς τους ενδοφαινοτύπους υποομάδες ασθενών.

Βασική προϋπόθεση για την απόδειξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ της έκθεσης στον πιθανό νοσογόνο παράγοντα και μιας νόσου είναι η γνώση της χρονικής αλληλουχίας των γεγονότων. Είναι επομένως αναγκαία η προοπτική μελέτη περιπτώσεων, που έχουν εντοπιστεί μέσω αυστηρής τήρησης των διαγνωστικών κριτηρίων⁸⁴.

2. Προκειμένου να αναγνωριστεί μία νευρολογική διαταραχή ως αυτοάνοση, πρέπει να υπάρχουν πέντε πειραματικά χαρακτηριστικά:

1) παρουσία αυτοαντισωμάτων

2) θετική απάντηση σε ανοσορυθμιστικές θεραπείες

3) ανοσοσφαιρίνες στη δομή στόχο

4) παθητική μετάδοση της νόσου σε ζώα

5) πρόκληση νόσου από αυτοαντιγόνα^{2,57,85}

Η ομάδα PANDAS προς το παρόν ανταποκρίνεται στα δύο πρώτα και υπάρχουν ευρήματα παθητικής μετάδοσης σε ζώα⁸⁶.

Χωρίς αμφιβολία, η αυτοάνοση παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της χορείας Sydenham, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός ακόμη^{12,54}. Οι κλινικές ομοιότητες μεταξύ χορείας Sydenham και ασθενών της ομάδας PANDAS είναι πολλές. Πιθανόν η χορεία Sydenham και το PANDAS είναι αποτέλεσμα της ίδιας μεταστρεπτοκοκκικής αυτοάνοσης διεργασίας, που η φαινοτυπική της έκφραση επηρεάζεται από παράγοντες όπως το φύλο, η γενετική προδιάθεση, νευρικά κυκλώματα που εμπλέκονται, ή τύπο στρεπτοκοκκικού στελέχους.

Η κύρια διαφορά μεταξύ ασθενών της ομάδας PANDAS και με χορεία Sydenham είναι η παρουσία συστηματικών εκδηλώσεων (καρδίτιδα, αρθρίτιδα) στους ασθενείς με χορεία¹⁹. Αν και δεν έχει γίνει συστηματική καρδιολογική εκτίμηση στις περισσότερες μελέτες της ομάδας PANDAS, οι Snider και συν αναφέρουν απουσία καρδιολογικών ευρημάτων σε 60 παιδιά με PANDAS⁸⁷. Η διάκριση μεταξύ χορείας Sydenham και PANDAS είναι σημαντική, καθώς στη χορεία ενδείκνυται προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή, ενώ στο PANDAS όχι^{24,33}.

Πάντως, είναι φρόνιμο να σκεπτόμαστε το ρευματικό πυρετό σε κάθε παιδί που παρουσιάζεται με οξείας έναρξης διαταραχή της κινητικότητας ή

αλλαγή συμπεριφοράς, καθώς οι επαναλαμβανόμενες στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις σε ένα παιδί με αδιάγνωστο ρευματικό πυρετό, μπορεί να προκαλέσουν μη αναστρέψιμη καρδιακή βλάβη¹⁶.

Δεν ενδείκνυται καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος ή μέτρηση τίτλου αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων στην καθημερινή κλινική πράξη στο σύνολο των παιδιών με ΙΨΔ ή/και διαταραχές μυσσασμάτων⁶⁶. Σε παιδιά της ομάδας PANDAS οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται μετά από ενημέρωση και συγκατάθεση των γονέων, αφού το PANDAS είναι προς το παρόν «μη αποδεδειγμένη υπόθεση»^{28,35}.

Η δοκιμασία D8/17 δε θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαγνωστική διερεύνηση, καθώς η ευαισθησία της έχει μειωθεί σε μη αποδεκτά επίπεδα⁷⁷.

Σε απεικονιστικές μελέτες με MRI έχει παρατηρηθεί αύξηση στο μέγεθος των βασικών γαγγλίων^{19,31} σε άτομα της ομάδας PANDAS. Όμως, λόγω της μεγάλης διακύμανσης στο φυσιολογικό μέγεθος των βασικών γαγγλίων, του υψηλού κόστους και της πτωχής ευαισθησίας και ειδικότητας, η MRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως ερευνητικό εργαλείο³⁴.

Κατά την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων, πρέπει να ληφθούν υπόψη μεθοδολογικοί παράμετροι. Τα αποτελέσματα στην εκτέλεση και ερμηνεία νευροανοσολογικών δοκιμασιών μπορεί να επηρεάζονται από παράγοντες όπως: χρήση ορού ή IgG, φρέσκου ή κατεψυγμένου ιστού, συστατικό του ιστού (υγρό χωρίς στερεά συστατικά, συναπτικές μεμβράνες), τύπος ανοσολογικής δοκιμασίας (Western blotting, Elisa, έμμεσος ανοσοφθορισμός)^{38,44,53,57,88}. Έχει βρεθεί ότι διακυμάνσεις στην κλινική δραστηριότητα της χορείας συσχετίζονται με την παρουσία ή μη των αντινευρωνικών αντισωμάτων⁵⁸. Τα αντινευρωνικά αντισώματα αυξάνονται κατά τη φάση ενεργής νόσου και μειώνονται όταν υποχωρούν τα συμπτώματα. Το φαινόμενο αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν προσπαθούμε να εντοπίσουμε υποομάδες ψυχιατρικών διαταραχών με πιθανή αυτοάνοση αιτιολογία⁵³.

Μέχρι πρόσφατα, η παρουσία αντινευρωνικών αντισωμάτων στην πλειοψηφία των ασθενών, θεωρείτο απαραίτητη προϋπόθεση αιτιολογικής σχέσης μεταξύ αντισωμάτων και νόσου. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι παρουσία αυτοαντισωμάτων στη μειοψηφία ασθενών δεν αποκλείει την πιθανότητα να είναι παθογόνα, αλλά αντίθετα μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη υποτύπων με διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ (όπως στο σύνδρομο Guillain-Barre)⁸⁵. Διερεύνηση της υπόθεσης PANDAS μέσω ερευνών μετάδοσης της διαταραχής σε ζώα^{14,57,86}, καθώς και τα θετικά αποτελέσματα ανοσορρυθμιστι-

κών θεραπειών υποδηλώνουν ότι τα αντισώματα κατά των βασικών γαγγλίων είναι παθογόνα⁶⁹. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται παρουσία αντινευρωνικών αντισωμάτων στον ορό υγιών παιδιών σε ποσοστό 20%-40%.

Η ψυχιατρική συνοσηρότητα είναι υψηλή στα παιδιά της ομάδας PANDAS, ιδιαίτερα η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές και η ΔΕΠ/Υ²⁰. Δεν αποκλείεται στο μέλλον να συμπεριληφθούν στα διαγνωστικά κριτήρια οι συχνότερες συνοσηρές ψυχιατρικές διαταραχές. Τα μέχρι σήμερα ευρήματα δεν τεκμηριώνουν την αυτοάνοση αιτιολογία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων του συνδρόμου Tourette και της ΙΨΔ⁶⁶. Όμως, αποτελούν ίσως την «παιδική ηλικία» μελλοντικών ερευνών στην ψυχονευροανοσολογία και καταδεικνύουν την περίπλοκη φύση και ετερογένεια που χαρακτηρίζει τις νευροψυχιατρικές διαταραχές.

Ο αυξανόμενος αριθμός των καταστάσεων στην αιτιολογία των οποίων θεωρείται σημαντικός ο ρόλος της αυτοανασίας καθιστούν αναγκαία τη διερεύνηση των μηχανισμών δράσης των αυτοαντισωμάτων. Οι μεταστρεπτοκοκκικές αυτοάνοσες νευροψυχιατρικές διαταραχές, ως πρότυπο αυτοανασίας, μπορεί να βοηθήσουν στην κατανόηση της νευροανατομίας και νευροβιολογίας και άλλων παιδοψυχιατρικών συνδρόμων. Η συνεργασία μεταξύ ιατρικών ειδικοτήτων είναι απαραίτητη για την κατανόηση, εντοπισμό, διερεύνηση και αντιμετώπιση των διαταραχών του ΚΝΣ που σχετίζονται με αυτοάνοση αντίδραση συνεπεία μικροβιακών λοιμώξεων.

Συνοψισεις: PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with group A Streptococcal infection), ΙΨΔ (Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή), ΔΕΠ/Υ (Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής /Υπερκινητικότητας).

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders following gabs infections

Prokopaki K

(Ann Clin Pediatr 2008, 55(4):341-357)

Recently, a group of pediatric patients with psychiatric symptoms and movement disorders, preceded by a GABS infection, has been described. This group is acronymed PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with group-A Streptococcal infections) and is defined by 5 diagnostic criteria. Until recently, children of PANDAS group have posed a diagnostic problem. Even when poststreptococcal autoimmunity was taken into account, the use of diagnostic criteria was not appropriately strict.

Sydenham's chorea, a neurologic manifestation of

rheumatic fever, is hypothesized to be caused by cross-reaction between antigens of the CNS and antigens of the streptococcal wall, and holds many features in common with PANDAS group: obsessive-compulsive and other psychiatric symptoms, dystonic movements and increased antineuronal antibodies. Important differences between them, are the absence of carditis, arthritis and cutaneous manifestations in the PANDAS group, as well as the therapeutic methodology. It has been proposed that both disorders are caused by the same autoimmune process. The majority of studies confirm the aetiopathogenetic role of poststreptococcal autoimmunity.

Purpose of this article is to synopsise the many factors implicated in the poststreptococcal autoimmunity, in order to enhance the diagnosis, research and collaboration between specialties.

Key words: autoimmunity, streptococcus, Sydenham's chorea, OCD, Tourette, PANDAS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parslow TG, Bainton DE. Innate immunity. In: Stites, Terr, Parslow, edit: Medical Immunology 9th ed 1997, Appleton & Lange.
2. Morshed S, Mercadante MT, Lombroso PJ. Genetics of childhood disorders:XXVIII. Autoimmunity, part 1. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:855-858.
3. Parslow TG. The immune response. In: Stites, Terr, Parslow, edit: Medical Immunology 9th ed 1997, Appleton & Lange.
4. Stocks M. Genetics of childhood disorders: XXIX. Autoimmune disorders, part 2: Molecular mimicry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:977-980.
5. Weyand CM, Goronzy JJ. Mechanisms of disordered immune regulation. In:Stites, Terr, Parslow, edit:Medical Immunology9th ed 1997, Appleton & Lange.
6. Cunningham MW. Pathogenesis of group-A streptococcal infections. Clin Microbiol Reviews 2000; 13:470-511.
7. Gaasch WH. Guidelines for the diagnosis of Rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. JAMA 1992; 268:2069-2073.
8. Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR. Antistreptolysine O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States. Pediatrics 1998; 101:86-88.
9. Homer C, Shulman ST. Clinical aspects of acute rheumatic fever. J Reumatol 1991; (suppl 29)18:2-13.
10. Luo F, Leckman JF, Katsovitch L, et al. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder:relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. Pediatrics 2004; 113:e578-e585.
11. Bessen DE. Genetics of childhood disorders:XXXII. Autoimmune disorders, part 5: Streptococcal infection and autoimmunity, an epidemiological perspective. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:1346-1348.
12. Swedo SE. Genetics of childhood disorders: XXXIII. Autoimmunity part 6: Poststreptococcal autoimmunity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40:1479-1482.
13. Jordan LC, Singer HS. Sydenham Chorea in children. Curr Treat Option Neurol 2003; 5:283-290.
14. Loiselle CR, Singer HS. Genetics of childhood disorders:XXXI. Autoimmune disorders part 4:Is Sydenham chorea an autoimmune disorder? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;1234-1236.
15. Berrios X, del Campo E, Guzman B, et al. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults. Annals of Internal Medicine 1993;118:401-406.
16. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. JAMA 1994; 272:1788-1791.
17. Swedo SE, Leonard HL, Shapiro MB, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. Child Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health 1992.
18. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. Pediatrics 1994; 93(2):323-326.
19. Dale RC, Heyman I, Surtees RAH, et al. Dyskinesias and associated psychiatric disorders following streptococcal infections. Archives of Disease in childhood 2004; 89:604-610.
20. Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, et al. The psychiatric symptoms of Rheumatic fever. Am J Psychiatr 2000; 157:2036-2038.
21. Asbahr FR, Ramos RT, Negrao AB. Case series: Increased vulnerability to obsessive-compulsive symptoms with repeated episodes of Sydenham's chorea. J Am ACAD Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:1522-1525.
22. Edwards MJ, Dale RC, Church AJ, et al. A dystonic syndrome associated with anti-basal ganglia antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 914-916.

23. *Walcup JT*. Tic disorders and Tourette syndrome. In: Kutser Stun (ed): Practical child and adolescent psychopharmacology. Cambridge University Press 2002.
24. *Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al*. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155:264-271.
25. *Berrios X, et al*. Are all recurrences of 'pure' Sydenham's chorea true recurrences of rheumatic fever? *J Pediatr* 1985; 107:867-870.
26. *Menkes JH*. Autoimmune and postinfectious diseases. In: Textbook of child neurology 4th edition. (ed) Lea & Febiger.
27. *Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L*. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 1993; 92:39-43.
28. *Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL*. The Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection (PANDAS): Separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004; 4:907-911.
29. *Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, et al*. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989; 146:246-249.
30. *Asbhar FR, Negrao AB, Gentil V*. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: A prospective 6-month study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1122-1124.
31. *Giedd JN, Rapoport LJ, Garvey MA*. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000; 157:281-283.
32. *Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB*. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Experimental Med* 1976; 144:1094-1110.
33. <http://intramural.nimh.nih.gov/pdn/web.htm>
34. *Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X*. A case of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1592-1598.
35. *Kurlan R, Kaplan EL*. The Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS) etiology for Tics and Obsessive-Compulsive symptoms: Hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. *Pediatrics* 2004; 4:883-886.
36. *Peterson BS, Leckman JF, Tucker D*. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in Tic, Obsessive-compulsive and Attention-Deficit/Hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:364-372.
37. *Dale RC, Church AJ, Cardoso F*. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and autoreactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 2001; 5:588-595.
38. *Vincent A*. Encefalitis lethargica: part of a spectrum of poststreptococcal autoimmune diseases? *Brain* 2004; 127:2-3.
39. *Dale RC, Church AJ, Surtees RAH*. Encefalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain* 2004; 127:21-33.
40. *Dale RC, Heyman I*. Post-streptococcal autoimmune psychiatric and movement disorders in children. *Br J Psychiatry* 2002; 181:188-190.
41. *Socol MS, Gray N*. Case study: an infection triggered autoimmune subtype of anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1128-1133.
42. *Henry MC, Perlmutter SJ, Swedo SE*. Anorexia, OCD and streptococcus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:228.
43. *Sokol MS*. Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2000; 10:133-145.
44. *Church AJ, Dale RC, Giovannoni G*. Anti-basal ganglia antibodies: a possible diagnostic utility in idiopathic movement disorders? *Arch Dis Child* 2004; 89:611-614.
45. *Elia J, Dell ML, Friedman DF*. PANDAS with catatonia: a case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:1145-1150.
46. *Grimshaw L*. Obsessional disorder and neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1964; 27:229-231.
47. *Towbin KE, Riddle MA*. Obsessive-compulsive disorder. In: Lewis, edit: Child and Adolescent Psychiatry – A comprehensive Textbook 3rd ed 2002, Lippincott Williams & Wilkins.
48. *Jenike MA*. Drug treatment of Obsessive-compulsive disorders. In: Jenike, Baers, Minichiello (edit): Obsessive – Compulsive Disorders (3rd edition). Mosby, 1998.
49. *March JS*. Cognitive-behavioral psychotherapy for pediatric Obsessive-compulsive disorder. In: Jenike, Baers, Minichiello (edit): Obsessive – Compulsive

- Disorders (3rd edition). Mosby, 1998.
50. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123:425-462.
 51. Κ. Προκοπάκη. Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή: Αιτιολογικές θεωρίες και σύγχρονες ερευνητικές κατευθύνσεις. *Ιατρικό Βήμα* 2002; 82:24-35.
 52. Church AJ, Cardoso F, Dale RC, et al. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology* 2002; 59:227-231.
 53. Bronze MS, Dale JB. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunology* 1993; 151:2820-2828.
 54. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nature Medicine* 2003; 9:914-920.
 55. Kotby AA, El Badaway N, El Sokkary S. Antineuronal antibodies in rheumatic chorea. *Clin Diagn Laborat Immunol* 1998; 5:836-839.
 56. Church AJ, Dale RC, Lees AJ. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:602-607.
 57. Singer HS, Hong JJ, Rippel CA, Pardo CA. The need of caution in considering the diagnostic utility of antibasal ganglia antibodies in movement disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89:595-597.
 58. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 2005; 65:1701-1707.
 59. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 1998; 50:1618-1624.
 60. Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *The Journal of Pediatrics* 2001; 138:71-75.
 61. Morshed SA, Parveen S, Leckman JF. Antibodies against neural, nuclear, cytoskeletal and streptococcal epitopes in children and adults with Tourette's syndrome, Sydenham's chorea and autoimmune disorders. *Biol Psychiatry* 2001; 50:566-577.
 62. Murphy TK, Sajid M, Soto O, et al. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry* 2004; 55:61-68.
 63. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Archives of Pediatric & Adolescent Medicine* 2002; 156:356-361.
 64. Singer HS, Giuliano JD, Zimmerman AM. Infection: a stimulus for tic disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 22:380-383.
 65. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and Obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome and Tic disorders. *Pediatrics* 2005; 116:56-60.
 66. Dale RC. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:785-791.
 67. Loiseau CR, Wendlandt JT, Rohde CA. Antistreptococcal, neuronal and nuclear antibodies in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2003; 28(2):119-125.
 68. Snider LA, Swedo SE. Childhood-onset Obsessive-compulsive disorder and Tic disorders: case report and literature review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13(supl):81-88.
 69. Martino D, Giovannoni G. Antibasal ganglia antibodies and their relevance to movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:425-432.
 70. Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *PNAS (Proceedings of the National Academy of the USA)* 2006; 103:678-683.
 71. Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset Obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry* 1997; 154:402-407.
 72. Harrison NA, Church A, Nisbet A. Late recurrences of Sydenham's chorea are not associated with anti-basal ganglia antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1478-1479.
 73. *Genetics of childhood disorders: XXXIV*. Autoimmune disorders part 7: D8/17 reactivity as an immunological marker of susceptibility to neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:98-100.
 74. Hoekstra PJ, Bijet J, Limburg PC. Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in Tic disorder patients. *Am J Psychiatry* 2001; 158:605-610.
 75. Edwards MJ, Trikouli E, Martino D. Anti-basal ganglia antibodies in patients with atypical dystonia and tics. *Neurology* 2004; 63:156-158.
 76. Inoff-Germain G, Rodriguez RS, Torres-Alcantara S, et al. An immunological marker (D8/17) associated

- with rheumatic fever as a predictor of childhood psychiatric disorders in a community sample. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44:782-790.
77. Hamilton CS, Garvey MA, Swedo SE. Sensitivity of the D8/17 Assay. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1193-1194.
 78. Weisz JL, McMahon WM, Moore JC. D8/17 and CD19 expression on lymphocytes of patients with acute rheumatic fever and Tourette's disorder. *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology* 2004; 11:330-336.
 79. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1564-1571.
 80. Snider LA, Lougee L, Slattery M. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57:788-792.
 81. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354:1153-1158.
 82. Nicolson R, Swedo SE, Lenane M. An open trial of plasma exchange in childhood-onset Obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1313-1315.
 83. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, et al. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(9):1120-1126.
 84. Hoekstra PJ, Kallenberg CG, Korf J, et al. Is Tourette's syndrome an autoimmune disease? *Mol Psychiatry* 2002; 7:437-445.
 85. Archelos JJ, Hartung HP. Pathogenetic role of autoantibodies in neurological diseases. *Trends in Neurosciences* 2000; 23:317-327.
 86. Taylor JR, Morshed SA, Parveen S. An animal model of Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2002; 159:657-660.
 87. Snider LA, Sachdev V, MacKaronis J. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics* 2004; 114:e748-e751.
 88. Rippel CA, Hong JJ, Yoon DY. Methodologic factors affect the measurement of anti-basal ganglia antibodies. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2005; 35:121-130.