




ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ GILLES DE LA
TOURETTE ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΝΑΦΕΙΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Κ Προκοπάκη

Κ.Κ.Ψ.Υ.Π. Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»




Ο ρόλος λοιμωδών παραγόντων στην αιτιολογία των διαταραχών μυοσπασμάτων έχει εντοπιστεί από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα




Selling L.

The role of **infection in the etiology of tics.**

Arch Neurol Psychiatry **1929**

- 
- Πρόσφατα έχει διερευνηθεί ο ρόλος των λοιμώξεων και ιδιαίτερα του β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου της ομάδας A στην εμφάνιση του συνδρόμου Tourette και των συναφών διαταραχών
 - Ορισμένα παιδιά μετά από λοίμωξη με β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας A, παρουσιάζουν tics/ιδεψυχαναγκαστικά συμπτώματα, στην εμφάνιση των οποίων θεωρείται σημαντικός ο ρόλος της αυτοανοσίας



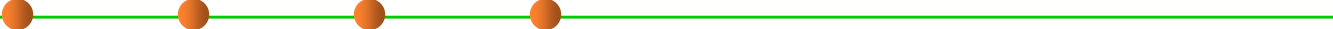
Τα παιδιά αυτά αποτελούν υποομάδα του συνόλου των περιπτώσεων Tourette και συναφών διαταραχών , που έχει επνομαστεί PANDAS


(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with group A Streptococcal infection)

(Παιδιατρικές Αυτοάνοσες Νευροψυχιατρικές Διαταραχές σχετιζόμενες με λοίμωξη από Στρεπτόκοκκο της ομάδας Α)




Δύο παράλληλες γραμμές έρευνας οδήγησαν στην περιγραφή της ομάδας PANDAS


- 
- 1 Η μία γραμμή έρευνας αφορούσε σε παιδιά 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 χορείας)



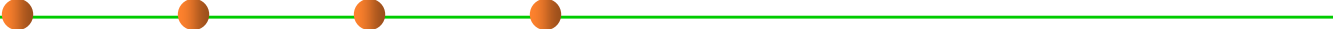
2 Η άλλη γραμμή έρευνας αφορούσε στην θεραπεία ΓΨΔ σε παιδιά Σε προοπτική μελέτη εντοπίστηκε μία υποομάδα παιδιών, που χαρακτηρίζονταν από επαναλαμβανόμενα επεισόδια ιδεοψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας ή συνδρόμου Tourette, με αιφνίδια και εκρηκτική έναρξη, των οποίων είχε συνήθως προηγηθεί στρεπτοκοκκική λοίμωξη



Τα επεισόδια αυτά συνοδεύονταν συχνά από συναισθηματική ευμεταβλητότητα, άγχος αποχωρισμού, νυκτερινή ενούρηση, υπερκινητικότητα, προβλήματα στην συγκέντρωση, διαταραχές του ύπνου (συμπτώματα που έχουν επίσης περιγραφεί στον ρευματικό πυρετό και στην χορεία Sydenham)

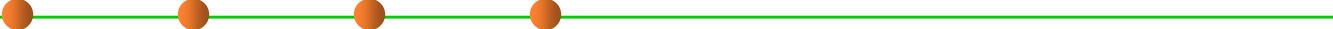


Βάσει αυτών των ευρημάτων διατυπώθηκε η
υπόθεση, ότι :

- 
- 1) Νευροψυχιατρικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν ως μεταστρεπτοκοκκικό επακόλουθο, ακόμη και απουσία χορείας
 - 2) Ορισμένες μορφές ΓΨΔ και διαταραχών μυοσπασμάτων, θα μπορούσαν να οφείλονται σε αυτοάνοση διαταραχή του ΚΝΣ



Μοντέλο παθογένεσης της διαταραχής PANDAS:





παθογόνος οργανισμός + ευπαθής ξενιστής =
αυτοάνοση αντίδραση = χορεία Sydenham ή
PANDAS

(Swedo 1998)




Κριτήρια για τον καθορισμό της ομάδας PANDAS

- 
1. Παρουσία Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής, ή Διαταραχής Μυοσπασμάτων (διαγνωστικά κριτήρια DSM-III-R ή DSM-IV)
 2. Έναρξη των συμπτωμάτων πριν την εφηβεία, συνήθως μεταξύ 3 και 12 ετών.
 3. Απότομη έναρξη (24-48ώρες).
Τα συμπτώματα υποχωρούν σε διάστημα εβδομάδων η μηνών και συχνά εξαφανίζονται μεταξύ των υποτροπών




4. Χρονική συσχέτιση με λοίμωξη από Β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ της λοίμωξης και της εμφάνισης νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι 7 ημέρες έως λίγες εβδομάδες. Τα συμπτώματα πρέπει να παραμένουν 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 που εκλύονται κατά την νευρολογική εξέταση

- Η παρουσία ρευματικού πυρετού/χορείας Sydenham αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού από την ομάδα PANDAS.

- 
- Μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων μικρότερη κατά 3 χρόνια σε σύγκριση με άλλες ομάδες παιδιών με ΓΨΔ και διαταραχή tics
 - Περισσότερα αγόρια από κορίτσια (σε ηλικία άνω των 8 ετών 2,6:1, και κατω των 8 ετών 4,7:1)
 - Υψηλή ψυχιατρική συνοσηρότητα : ΔΕΠ/Υ 40%, συναισθηματικές διαταραχές 42%, διαταραχές άγχους 32%



- 
- **Αυτοανοσία προκαλείται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα λανθασμένα αναγνωρίζει πρωτεΐνες του οργανισμού ως ξένες και προσπαθεί να τις καταστρέψει**
 - Ο οξύς ρευματικός πυρετός αποτελεί κλασσικό παράδειγμα αυτοάνοσης διαταραχής




Ρευματικός πυρετός

- 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
- Εκτός από τον στρεπτόκοκκο, καθοριστικοί παράγοντες θεωρούνται η ευπάθεια του ξενιστή και η ευαισθησία του οργάνου- στόχου



Χορεία Sydenham


(ως πρότυπο αυτοάνοσης νευροψυχιατρικής
διαταραχής)


- 
- Η χορεία Sydenham αποτελεί μία από τις κύριες εκδηλώσεις του ρευματικού πυρετού
 - Μπορεί να εμφανιστεί 1-7 μήνες μετά την στρεπτοκοκκική λοίμωξη
 - Το χρονικό διάστημα μεταξύ της επόμενης στρεπτοκοκκικής λοίμωξης και νέας προσβολής χορείας είναι πολύ μικρότερο (ημέρες έως εβδομάδες)



Χαρακτηρίζεται από:


- Ακούσιες κινήσεις, μυική αδυναμία, μειωμένο έλεγχο της λεπτής κινητικότητας, δυσαρθρία (παύουν κατά τον ύπνο, επιτείνονται από την κούραση και το στρές)
- Αδέξιο βάδισμα, πέφτουν τα πράγματα από τα χέρια, ομιλία με εκρηκτικά ξεσπάσματα, αλλαγή γραφικού χαρακτήρα


- 
- Συνυπάρχουν διαταραχές της συμπεριφοράς και ψυχολογικά συμπτώματα, αλλά συχνά παραμένουν αδιάγνωστα
 - Σε πολλές περιπτώσεις προηγείται ήπια ή αφανής η στρεπτοκοκκική λοίμωξη που δεν επισημαίνεται κλινικά
 - Σε 10%-25% των ασθενών οι υποτροπές δεν σχετίζονται με στρεπτοκοκκική λοίμωξη


- 
- Το φύλο θεωρείται παράγοντας που επηρεάζει την έκφραση της κινητικής διαταραχής
 - Τα οιστρογόνα σχετίζονται με την εμφάνιση χορείας. Τα κορίτσια παρουσιάζουν χορεία πολύ συχνότερα από τα αγόρια μετά την εφηβεία.
 - Αντίθετα, η αυξημένη συχνότητα tics στους άνδρες, υποδυκνύει τα ανδρογόνα ως παράγοντα κινδύνου για τις διαταραχές μυοσπασμάτων και το σύνδρομο Tourette




Μηχανισμοί Αυτοανοσίας


- 
- Όταν ένα εξωγενές αντιγόνο έχει κοινά χαρακτηριστικά με κάποιο συστατικό του οργανισμού, η ανοσολογική απάντηση κατά του εισβολέα, στρέφεται και κατά του εαυτού, μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης
 - Ο μηχανισμός αυτός ονομάζεται ‘μοριακή μίμηση’


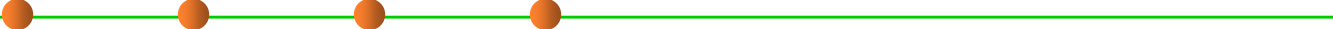
- 
- Θεωρείται ότι ακολουθίες αμινοξέων του στρεπτοκοκκου είναι ομόλογες με ακολουθίες αμινοξέων στον εγκεφαλικό ιστό και ιδιαίτερα στα βασικά γάγγλια
 - Τα αντισώματα που παράγονται κατά του στρεπτοκόκκου στρέφονται και εναντίον πρωτεϊνών του εγκεφαλικού ιστού (αντινευρωνικά αντισώματα)

- 
- Οι Husby Kingston και Glynn το 1976, ανέφεραν μεγαλύτερη συχνότητα αντινευρωνικών αντισωμάτων σε ασθενείς με χορεία Sydenham (46%), απ'ότι σε ασθενείς με ρευματική καρδίτιδα (14%) και σε άτομα της ομάδας ελέγχου (1,8%-4%)
 - Αυξημένος τίτλος αντινευρωνικών αντισωμάτων αποτελεί σταθερό εύρημα σε πολλές μελέτες ασθενών με χορεία Sydenham (Sweedo 1992, Kotby 1998, Church 2002)


- 
- Οι Kotby και συν εξέτασαν 40 παιδιά με χορεία Sydenham και 40 υγιή παιδιά για παρουσία αντινευρωνικών αντισωμάτων

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%.

- 
- Αυξημένα αντινευρωνικά αντισώματα έχουν βρεθεί σε παιδιά με Tourette και ΓΨΔ, ιδίως όταν συνυπάρχει αιφνίδια έναρξη, ή μεγάλη διακύμανση στην ένταση των συμπτωμάτων (Murphy 2002 2004, Muller 2001, Wendlandt 2001, Cardona2001, Church 2003)

- 
- 
- Άλλες έρευνες δεν επιβεβαίωσαν τον συσχετισμό νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων-αντινευρωνικών αντισωμάτων -στρεπτοκοκκικής λοίμωξης

(Morshed 2001, Luo 2004, Singer 2004, Loisel 2003)


- 
- Η παρουσία ή μη στρεπτοκοκκικής λοίμωξης είναι μία παράμετρος που διερευνάται σε σχέση με την παρουσία συμπτμάτων Tourette και/η ΓΨΔ,





Επιβεβαίωση στρεπτοκοκκικής λοίμωξης

- Νόσηση με οστρακιά
- Καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος
- Αντιστρεπτοκοκκικά αντισώματα (αντισώματα προς τα εξωκυτταρικά προϊόντα του στρεπτοκόκκου της ομάδας Α: στρεπτολυσίνη- Ο, DNάση Β, υαλουρονιδάση, NADάση, και στρεπτοκινάση)

Στρεπτοκοκκική λοίμωξη στο περιβάλλον

- 
- Τιμές αντι στρεπτολυσίνης-O > μονάδων 240 και αντι DNάση-B, κινούν >640 υποψία στρεπτοκοκκικής λοίμωξης.
 - Τιμές ΑΣΟ >333 σε μεμονωμένη μέτρηση, ή αυξανόμενος τίτλος σε διαδοχικές μετρήσεις με χρονική απόσταση 2-3 εβδομάδων μεταξύ τους, επιβεβαιώνει την λοίμωξη
 - Τα αντισώματα παραμένουν ανεβασμένα 3-4 εβδομάδες μετά την λοίμωξη

- 
- Μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη διεξάχθηκε σε πληθυσμό 75000 παιδιών ηλικίας 4-13 ετών (1992-1999)
 - 144 παιδιά πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα (πρώτο επεισόδιο ΙΨΔ/Tourette, άτομο ομάδας ελέγχου με ίδια ηλικία, φύλο, θεράποντα ιατρό συχνότητα αναζήτησης ιατρικών υπηρεσιών, ιατρικά αρχεία διαθέσιμα)


- 
- Βρέθηκε διπλάσιος κίνδυνος έναρξης νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων 3 μήνες μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη, και τριπλάσιος κίνδυνος όταν υπήρχαν πολλαπλές στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις τους προηγούμενους 12 μήνες
 - Τα αντινευρωνικά αντισώματα ήταν αυξημένα , ιδιαίτερα στα παιδιά με σύνδρομο Tourette.

(Mell 2005)

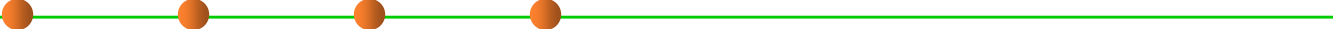


Έρευνα Rizzo et al, 2006


- Αυξημένη ΑΣΟ σε 59% των ασθενών Tourette και 19% της ομάδας ελέγχου ($p=.000$)
- Θετικά αντινευρωνικά αντισώματα (προς βασικά γάγγλια) σε 32% των ασθενών Tourette και 10% της ομάδας ελέγχου ($p=.002$)
- Αυξημένη ΑΣΟ σε 82% ασθενών Tourette + θετικά αντινευρωνικά αντισώματα και 47% ασθενών Tourette χωρίς θετικά αντινευρωνικά αντισώματα




Έρευνα Kurlan, Kaplan, Tourette Study Group, 2006
(PANDAS σε σύγκριση με χρόνια Tourette /ΓΨΔ)

- 
- Συμπεραίνει: «Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια PANDAS φαίνεται ότι αποτελούν μία υποομάδα ασθενών με Διαταραχές tics και ΓΨΔ, που πιθανόν είναι ευάλωτοι στην στρεπτοκοκκική λοίμωξη, ως εκλυτικό παράγοντα των συμπτωμάτων»
 - Ο στρεπτόκοκκος δεν είναι ούτε ο μόνος, ούτε ο πιο συχνός εκλυτικός παράγων
 - Απαιτούνται επί πλέον εντατικές μελέτες





- 
- Εκτός από την ομάδα PANDAS, έχουν περιγραφεί πρόσφατα και άλλες ομάδες με εξωπυραμιδικά και ψυχιατρικά συμπτώματα (Pavone 2008)
 - Πιθανόν το φάσμα των μεταλοιμωδών διαταραχών είναι ευρύτερο και περιλαμβάνει σημεία παρκινσονισμού, δυστονία, μυόκλωνο, τριχοτιλλομανία, υπερκινητικότητα, διάσπαση προσοχής, διαταραχές ύπνου και διατροφής


- 
- Το μοντέλλο PANDAS 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



Διερεύνηση PANDAS

- 
- Αναγκαία η προοπτική μελέτη περιπτώσεων για την απόδειξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ λοίμωξης/νόσου
 - Τεκμηρίωση στρεπτοκοκκικής λοίμωξης, σε δύο συνεχόμενα επεισόδια νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων
 - Μπορεί να παρουσιαστούν υποτροπές των συμπτωμάτων, χωρίς προηγούμενη εμφανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη

- 
- Ο στρεπτόκοκκος μπορεί να είναι ο αρχικός εκλυτικός παράγοντας της αυτοανοσίας και επόμενες υποτροπές να πυροδοτούνται από ιούς , άλλα βακτήρια , ή εμβολιασμούς
 - Θετικοί τίτλοι αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων πρέπει να σχετίζονται με αναζωπύρωση των συμπτωμάτων, και αρνητικοί (ή μειούμενοι) τίτλοι να σχετίζονται με ύφεση των συμπτωμάτων




■ Κατά την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων, πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν


1) μεθοδολογικοί παράμετροι, όπως: χρήση ορού ή IgG, φρέσκου ή κατεψυγμένου ιστού, συστατικό του ιστού, τύπος ανοσολογικής δοκιμασίας


2) διακυμάνσεις στην κλινική δραστηριότητα (αυξημένα αντισώματα στις φάσεις όξυνσης των συμπτωμάτων)




Θεραπεία ;

- 
- Αντιβιοτικά
 - Ανοσοθεραπείες (πλασμαφαίρεση, χορήγηση ανοσοσφαιρίνης)
 - Έχουν αναφερθεί περιστατικά βελτίωσης, κατόπιν αμυγδαλεκτομής

- 
- Το PANDAS δεν αποτελεί διάγνωση αλλά αιτιολογική υπόθεση και ταυτοποίηση μιας ομοιογενους ομάδας ασθενών
 - Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, αλλά όχι επιβεβαίωση του ως κλινική οντότητα

- 
- Δεν συνιστώνται μικροβιολογικές εξετάσεις σε όλα τα παιδιά με tics/ΓΨΔ. Εάν κριθούν αναγκαίες, χρειάζεται ενημέρωση-συναίνεση των γονέων
 - Δεν ενδείκνυται προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή
 - Αντινευρωνικά αντισώματα και απεικονιστικές μέθοδοι (MRI) μόνο ως ερευνητικό εργαλείο

- 
-
- Αποτελεί ίσως την ‘παιδική ηλικία’ μελλοντικών ερευνών στην ψυχονευροανοσολογία
 - Αναδεικνύει την περίπλοκη φύση και ετερογένεια που χαρακτηρίζει τις νευροψυχιατρικές διαταραχές και την ανάγκη συνεργασίας μεταξύ ειδικών

Ανασκόπηση: Δελτίο Α Παιδιατρ Κλιν Παν Αθηνών, 2008;55:341-357

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

