

Zmiany dotyczące układu nerwowego u chorych na gorączkę reumatyczną

Neurological involvement in patients with rheumatic fever

Katarzyna Grzanka, Robert Pieczyrak, Anna Kotulska, Eugeniusz J. Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

Słowa kluczowe: płasawica Sydenhama, gorączka reumatyczna, PANDAS.

Key words: Sydenham's chorea, rheumatic fever, PANDAS.

Streszczenie

Zmiany neurologiczne w gorączce reumatycznej mogą przebiegać jako płasawica Sydenhama, która stanowi jedno z kryteriów rozpoznania gorączki reumatycznej. Mogą też przyjmować postać zespołu PANDAS, czyli zaburzeń neuropsychiatrycznych przebiegających z zespołem obsesyjno-kompulsywnym, tikami i różnorodnymi objawami neurologicznymi. Uważa się, że u podłoża zmian neurologicznych leżą procesy autoimmunologiczne wyzwalane przez zakażenie paciorkowcowe.

Gorączka reumatyczna jest chorobą rozwijającą się jako uogólnione zapalenie tkanki łącznej, pojawiające się w następstwie zakażenia gardła paciorkowcem beta-hemolizującym grupy A. Początkowo przebiega ostro, a następnie przewlekłe z zaostrzeniami i nawrotami, uszkadzając w różnym stopniu wiele narządów. Gorączka reumatyczna prawdopodobnie jest wynikiem serii reakcji immunologicznych na antygeny paciorkowca, wykazujące podobieństwo do antygenów ludzkich (zjawisko molekularnej mimikry), znajdujących się m.in. w mięśniu sercowym, zastawkach sercowych, stawach, neuronach. Wśród kryteriów rozpoznania gorączki reumatycznej znajdują się m.in. zapalenie serca, zapalenie stawów, płasawica, rumień obrączkowy, guzki podskórne, gorączka, przyspieszenie szybkości opadania krwinek.

Summary

Sydenham's chorea and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) are clinical, neurological manifestations in rheumatic fever. Sydenham's chorea is one of the diagnostic criteria of rheumatic fever. PANDAS is a group of neurological and psychiatric symptoms included: obsessive-compulsive disorders, tics and coexisting neurological signs. It is thought that all these manifestations have autoimmune pathogenesis.

Wyrazem zmian neurologiczno-psychiatrycznych w przebiegu gorączki reumatycznej mogą być płasawica Sydenhama, dziecięcy zespół obsesyjno-kompulsywny, choroba tikowa, zespół zaburzeń uwagi i nadaktywności.

Płasawica Sydenhama

Płasawica Sydenhama jest najczęstszą postacią nabytej płasawicy u dzieci. Jako jedno z kryteriów Jonesa płasawica Sydenhama służy do rozpoznawania gorączki reumatycznej i nawet jako objaw izolowany wystarcza do jej rozpoznania. Od 10 do 20% pacjentów z gorączką reumatyczną ma płasawicę Sydenhama. Choroba ma często podstępny początek i samoograniczający się przebieg. Typowo objawy trwają ok. 6 mies. (1,5–36 mies.). Płasawica Sydenhama wykazuje tendencję do nawrotów mimo sto-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Złotowa 45/47, 40-635 Katowice

Praca wpłynęła: 9.11.2004 r.

sowania właściwej profilaktyki antybiotykowej, czasem występuje też oporność na leki neuroleptyczne. Według niektórych autorów za nawrót uważa się pojawienie się płasawicy po trwającym 4 mies. okresie wolnym od objawów [1]. Zdefiniowano pojęcie płasawicy przewlekłej jako płasawicy nawracającej po leczeniu, dzięki któremu u pacjenta przez miesiąc lub dłużej nie występują objawy, lub gdy płasawica trwa dłużej niż 6 mies. mimo leczenia i narasta przy próbach odstawienia leków [2].

Potwierdzeniem paciorkowcowej etiologii płasawicy Sydenhama może być fakt, że u 63% chorych z izolowaną płasawicą (bez innych objawów gorączki reumatycznej, tj. zapalenia stawów, zapalenia mięśnia sercowego) stwierdza się przeciwciała przeciw paciorkowcowe. Postuluje się, że w patogenezie płasawicy Sydenhama rolę odgrywa zjawisko mimikry molekularnej, polegające na wytwarzaniu przeciwciał przeciw paciorkowcom, które reagują następnie krzyżowo z antygenami komórek nerwowych niektórych okolic mózgu. Powoduje to zapalenie w ośrodkowym układzie nerwowym oraz charakterystyczne objawy neurologiczne i często także psychiatryczne. W surowicy 44% chorych na płasawicę Sydenhama stwierdzono przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko neuronom jąder podstawy mózgu. Równocześnie tylko 14% pacjentów z gorączką reumatyczną, ale bez płasawicy miało przeciwciała przeciwn neuronalne [3]. Przeciwciała te mogą być adsorbowane przez antygeny paciorkowców, w przeciwieństwie do przeciwciał o podobnej predylekcji histologicznej, wykrytych u chorych z płasawicą Huntingтона lub toczeniem rumieniowatym układowym. Nie poznano dotąd molekularnej natury antygenów mózgowych dla tych przeciwciał. Stwierdzono ponadto, że przeciwciała skierowane przeciwko białku M5 paciorkowca reagują ze skrawkami mózgow ludzkich w sposób obserwowany u chorych z płasawicą Sydenhama, natomiast przeciwciała skierowane przeciwko białku M6 dawały bardziej rozlaną reakcję. Można stąd wnioskować, że objawy występujące u chorych zależą od rodzaju zakażającego paciorkowca [4]. Ponadto wykryto zależność pomiędzy aktywnością płasawicy a występowaniem przeciwciał w surowicy. Stwierdzono je odpowiednio u 100% chorych na ostrą płasawicę, u 93% chorych na przewlekłą płasawicę i u 44% z płasawicą w wywiadzie (największe stężenia mieli chorzy z aktywną płasawicą – zarówno ostrą, jak i przewlekłą). Miano przeciwciał nie zwiększa się wraz z ciężkością lub czasem trwania ani liczbą nawrotów płasawicy ponad miano stwierdzane w ostrej fazie choroby. Uszkodzenie jąder podstawy zależy zatem raczej od wrażliwości neuronów niż od intensywności reakcji immunologicznej albo też istnieje inny mechanizm uszkadzający neurony. Zwykle płasawica pojawia się od 1 do 6 mies. po zakażeniu górnych dróg oddechowych. Czasem nie ma już wówczas klinicznych

i biochemicznych dowodów zakażenia paciorkowcem beta-hemolizującym typu A (ASO, przeciwciała przeciwko DNAzie B) ani wyraźnie zwiększonych parametrów ostrej fazy (OB, CRP). Jeśli dodatkowo nie występują inne objawy gorączki reumatycznej, mówimy wówczas o czystej płasawicy, a rozpoznanie stawia się po wykluczeniu innych przyczyn, opierając się na wywiadzie i objawach klinicznych. Szacuje się, że tylko 20–30% pacjentów ma objawy wcześniejszego zakażenia paciorkowcem [5]. Można to tłumaczyć albo łagodną, przemijającą infekcją paciorkowcową, która uruchamia jedynie proces autoimmunologiczny, albo faktem nakładania się innych czynników wywołujących płasawicę, takich jak np. zakażenia wirusowe. Czasem argumentem przemawiającym za paciorkowcową etiologią jest typowa wada zastawkowa, odkrywana zwykle po wielu latach od wystąpienia płasawicy [1]. Dane pochodzące z badań sekcyjnych oraz obrazowych wskazują na zajęcie jąder podkorowych mózgu i fragmentów kory mózgowej. W obrazach morfometrycznych magnetycznego rezonansu jądrowego stwierdzono zwiększenie objętości jąder ogoniastych o 9–11%, skorup o 6–8% i gałki bladej o 7–13% w porównaniu z osobami zdrowymi o analogicznej płci, wieku, masie ciała i tej samej dominującej ręce. W niektórych badaniach w ostrej fazie choroby ujawniono zwiększony wychwyty kontrastu przez głowę jądra ogoniastego, prawdopodobnie spowodowany uszkodzeniem bariery krew – mózg u tych chorych. Rzadziej stwierdzano zmiany zapalne naczyń mózgowych. W postaciach połowicznych tylko jedna grupa jąder podkorowych jest zajęta. Ustalono, że objawy motoryczne związane są głównie z uszkodzeniami w obrębie skorupy, natomiast zaburzenia psychiatryczne wiążą się z uszkodzeniem jądra ogoniastego i kory mózgowej. Zmiany widoczne w badaniach obrazowych ustępują po 6–14 mies. od początku objawów. Stałe uszkodzenia są charakterystyczne dla chorych z utrzymującymi się objawami (torbiele w głowie jądra ogoniastego). Zmiany widziane w obrazach magnetycznego rezonansu jądrowego należy różnicować z niedotlenieniem, chorobami mitochondrialnymi, chorobą Wilsona, zaburzeniami metabolizmu aminokwasów [6].

Objawy płasawicy można umownie podzielić na ogólne, ruchowe i psychiczne. Do pierwszych zaliczamy osłabienie związane z zakażeniem, bóle głowy i gorączkę. Ruchy płasawicze są niespodziewane, szybkie, krótkotrwałe, bezcelowe, nie zależą od woli i nasilają się pod wpływem emocji lub wysiłku. W obrębie głowy występują w postaci grymasów oraz zaburzeń mowy (mowa wybuchowa, dyzartria). Objawy dotyczące kończyn to *chwyt dojarki*, upuszczanie, rozrzucanie przedmiotów (niezdolność do tonicznych ruchów zgięciowych), zmiany charakteru pisma oraz zaburzenia chodu. W obrębie tułowia i kończyn występują dziwaczne, wijące się ruchy. Charakterystycz-

na jest hipotonia mięśniowa. Objawy ruchowe mogą być symetryczne lub połowicze (*hemichorea*) [5].

Objawy psychiczne występują w postaci zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, lęku izolowanego, zespołu nadaktywności i chwiejności emocjonalnej, zaburzeń uwagi, drażliwości, depresji. Opisywano nawet objawy psychotyczne (schizofrenia reumatyczna). U pacjentów z gorączką reumatyczną, w której jednym z objawów była płasawica, częściej występują objawy obsesyjno-kompulsywne niż u chorych na gorączkę reumatyczną bez płasawicy. Ponad 70% pacjentów z płasawicą ma objawy obsesyjno-kompulsywne. Objawy psychiatryczne najczęściej pojawiają się 2–4 tyg. przed patologiczną aktywnością ruchową, osiągają szczyt razem z płasawicą i znikają krótko po niej. Dlatego nie mogą być traktowane jako objaw kompensacyjny do zaburzeń somatycznych [7, 8]. Wielu chorych ma zaburzenia zachowania długo po zniknięciu objawów motorycznych [4].

Rozpoznanie różnicowe płasawicy Sydenhama obejmuje m.in. padaczkę, mózgowie incydenty naczyniowe, zatrucia lekowe, płasawicę rodzinną, płasawice wywołane przez hormony, nadczynność tarczycy, niedoczynność przytarczyc, boreliozę z Lyme, układowe zapalne choroby tkanki łącznej, chorobę Wilsona [8–10].

Udowodniono, że stosowanie profilaktyki antybiotykowej zmniejsza liczbę nawrotów płasawicy. Glikokortykosteroidy, jako leki hamujące reakcję antygen – przeciwciało, są skuteczne w długotrwałym leczeniu, chroniąc przed uszkodzeniami neuronów. W wygaszaniu objawów ruchowych skuteczne są neuroleptyki, np. haloperydol, kwas walproinowy, karbamazepina [11]. Jednak pogarszają one objawy psychiatryczne, zwłaszcza depresyjne i lękowe towarzyszące płasawicy.

PANDAS **(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections)**

Niewielka część, tj. 2–4%, dzieci chorych na gorączkę reumatyczną zapada na zespół obsesyjno-kompulsywny, charakteryzujący się uszkodzeniem jąder podstawy mózgu, częstszym występowaniem u chłopców oraz współwystępowaniem zespołu Tourette'a lub tików w przebiegu choroby. Stwierdza się predyspozycję genetyczną do rozwoju tego zespołu. Przyczyna zespołu obsesyjno-kompulsywnego i choroby tikowej jest nieznana. Stwierdzono, że ok. 30% pacjentów z dziecięcym zespołem obsesyjno-kompulsywnym ma ruchy płasawicze podobne do występujących w płasawicy Sydenhama. Dlatego postawiono hipotezę, że PANDAS to podtyp dziecięcego zespołu obsesyjno-kompulsywnego, etiologicznie powiązany z zakażeniem paciorkow-

cem beta-hemolizującym. Swedo [11] zaproponowała następujące kryteria rozpoznawania PANDAS:

- 1) występowanie zespołu obsesyjno-kompulsywnego, choroby tikowej lub obu (zdiagnozowanych na podstawie DSM-IV). Inne objawy związane z zaostrzeniami wymienionych 2 zespołów, takie jak lęk izolowany, chwiejność emocjonalna, objawy zespołu zaburzeń uwagi i nadaktywności (ADHD);
- 2) początek objawów w wieku dziecięcym, z objawami zaczynającymi się między 3. rokiem życia i pokwitaniem. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów to 6.–8. rok życia, czyli średnio o 3 lata wcześniej niż w typowym dziecięcym zespole obsesyjno-kompulsywnym. Chłopcy stanowią 3/4 chorych (płeć męska predysponuje do zachorowania na PANDAS);
- 3) przebieg z ostrym początkiem lub gwałtownymi zaostrzeniami objawów. Początek zaostrzenia może być określony co do dnia lub tygodnia, objawy znacznie się zmniejszają lub ustępują całkowicie pomiędzy kolejnymi zaostrzeniami;
- 4) związek czasowy pomiędzy objawami zaostrzenia a zakażeniem paciorkowcowym. Należy wykazać więcej niż jedno zaostrzenie objawów związane ze zwiększonym stężeniem przeciwciał przeciwstreptokokowych (ASO, przeciwko DNA-zie B) i/lub dodatni wynik wymazu z gardła albo wywiad w kierunku świeżo przebytej anginy paciorkowcowej. Zaostrzenia są związane z szybkim zwiększaniem się mian przeciwciał, o 2 lub więcej razy, remisje powodują powolniejsze zmniejszanie się mian. Okres utajenia pomiędzy infekcją i objawami psychiatrycznymi może być dłuższy w pierwszym epizodzie (do 9 mies.) niż w następnych (dni lub tygodnie). Skrócenie okresu latencji odpowiada immunologicznemu tłu choroby (powolna odpowiedź pierwotna, szybka wtórna). Gorączka i inne niespecyficzne czynniki zaostrzające mogą nasilać ciężkość objawów, co wskazuje na immunologiczny mechanizm patogenetyczny, w którym odpowiedź pierwotna jest specyficzna (wywołana przez konkretny epitop paciorkowca), wtórna jest natomiast bardziej uogólniona. Wobec tego brak dowodu na poprzedzające zakażenie paciorkowcowe nie wyklucza rozpoznania PANDAS. Dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciwstreptokokowych w pojedynczym zaostrzeniu objawów nie potwierdza jeszcze PANDAS, ponieważ miano przeciwciał może być zwiększone przez kilka miesięcy. Długotrwałe badania obserwacyjne są konieczne nie tylko do wykazania dodatnich wyników immunologicznych związanych z zaostrzeniami, ale także ujemnych lub zmniejszania się mian wraz z ustępowaniem objawów;
- 5) występowanie objawów neurologicznych podczas zaostrzeń zespołu obsesyjno-kompulsywnego. Typowe zmiany neurologiczne to nadaktywność ruchowa,

tiki, ruchy pływawicze, pogorszenie charakteru pisma [2, 6, 11]. Dzieci z pierwotnym zespołem obsesyjno-kompulsywnym mogą nie mieć objawów neurologicznych, zwłaszcza podczas remisji. Rozróżnienie pomiędzy pływawicą Sydenhama a PANDAS jest ważne, gdyż w pływawicy należy stosować profilaktykę przeciwpaciorkowcową, a w PANDAS nie.

Do rozpoznania PANDAS konieczne jest spełnienie wszystkich 5 kryteriów wymienionych wyżej. Kryteria PANDAS spełnia 10–20% pacjentów z chorobą tikową i/lub zespołem obsesyjno-kompulsywnym [5].

Kliniczne podobieństwo pomiędzy PANDAS i pływawicą Sydenhama polega zatem na występowaniu w tym ostatnim ruchów pływawiczopodobnych oraz na częstym występowaniu objawów psychiatrycznych u chorych z pływawicą [12]. Warto zauważyć, że w wielu pracach opisuje się zwiększoną częstość występowania zespołu obsesyjno-kompulsywnego u pacjentów z pływawicą Sydenhama, ale nie u chorych z innymi objawami gorączki reumatycznej [13]. Kolejnym faktem, który może świadczyć o paciorkowcowej etiologii zespołu PANDAS, jest zwiększone miano przeciwciał przeciwpaciorkowcowych i ich korelacja z zaostrzaniem objawów u chorych z zespołem Tourette'a. W 2000 r. pojawiły się jednak doniesienia o zwiększonym stężeniu przeciwciał przeciwpaciorkowcowych u pacjentów z zespołem nadaktywności i deficytem uwagi, natomiast nie było ich u chorych z zespołem obsesyjno-kompulsywnym i chorobą tikową. Za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego u chorych z zespołem PANDAS, podobnie jak w pływawicy, stwierdzano zwiększoną objętość jąder podstawy mózgu [14]. Niektórzy chorzy mieli jednak atroficzne zwoje podstawy mózgu. Można to wyjaśnić faktem zaopatrywania tych okolic mózgu przez tętnice końcowe, odchodzące od tętnicy przedniej i środkowej mózgu. Najpewniej przedłużający się obrzęk zwojów prowadzi do uciśnięcia tętniczek końcowych i martwicy neuronów spowodowanej niedokrwieniem, co skutkuje zmniejszoną objętością ośrodków podkorowych. Ponieważ zakażenia paciorkowcowe są powszechne u dzieci, natomiast zaburzenia psychiatryczne stosunkowo rzadkie, wysunięto hipotezę genetycznej predyspozycji do zachorowania na zespół PANDAS. Przeciwciało monoklonalne IgM, oznaczone jako D8/17, które jest skierowane przeciwko specyficznemu markerowi na powierzchni limfocytów B, jest uważane za wskaźnik podatności na gorączkę reumatyczną, zespół obsesyjno-kompulsywny, zespół Tourette'a i PANDAS [15]. Arbitralnie za wynik dodatni przyjęto 12% limfocytów B z występowaniem markera D8/17 [16], który stwierdza się u 74–85% chorych z zespołem PANDAS. Wykryto zwiększoną liczbę komórek D8/17 u zdrowych krewnych chorych na gorączkę reumatyczną i pływawicę Sydenhama.

Cecha ta dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Tylko 5–15% populacji osób zdrowych ma dodatni wynik badania na obecność D8/17 (stąd wysoka specyficzność wskaźnika). Chorzy na gorączkę reumatyczną mają dodatni wynik D8/17 w 90–100%, bez względu na stadium choroby, pochodzenie etniczne lub rejon geograficzny, w którym żyją (wysoka czułość wskaźnika). Wykrycie markera D8/17 jest szczególnie ważne u chorych z czystą pływawicą, gdy nie ma innych objawów gorączki reumatycznej. Zwiększona liczba komórek D8/17 występuje także u chorych na autyzm i anoreksję [16]. U dzieci z autyzmem zwiększona ekspresja D8/17 była związana z częstszym występowaniem objawów kompulsywnych. Znaczenie czynnościowe komórek D8/17 jest nieznane. W surowicy chorych z zespołem PANDAS wykryto przeciwciała przeciwneuronalne, wykazujące szczególną predylekcję do antygeny gałki bladej o masie cząsteczkowej 97 kDa. Podobne przeciwciała wykryto także w płynie mózgowo-rdzeniowym, co wskazywałoby na ich miejscową produkcję. W niektórych pracach wykazano także przeciwciała skierowane przeciwko skorupie i jądro ogoniastemu w zespole Tourette'a. Stwierdzono, że antygeny mają masę cząsteczkową 60 i 83 kDa [4]. Miejscem wiązania przeciwciał przeciwneuronalnych jest najpewniej cytoplazma lub błona komórkowa, gdyż przeciwciała przeciwjądrowe są z reguły nieobecne [17]. W płynie mózgowo-rdzeniowym dzieci z zespołem obsesyjno-kompulsywnym stwierdzono zwiększone stężenia interleukiny-1 (cytokiny mogą interferować z neuroprzekaznikami, odgrywać znaczącą rolę w patogenezie zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych). W surowicy stwierdzono natomiast zmniejszone stężenie interleukiny-1 i TNF-alfa [3]. Dane te świadczą być może o udziale nie tylko humoralnych, ale także komórkowych mechanizmów immunologicznych w patogenezie PANDAS.

Typowe leczenie chorych z zespołem obsesyjno-kompulsywnym polega na podawaniu selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i psychoterapii behawioralnej. Na farmakoterapię reaguje 50–75% pacjentów, ale czasem poprawa jest częściowa albo objawy nawracają przy próbie odstawienia leków. Po terapii behawioralnej poprawę wykazuje 67–100% chorych [18]. Pacjenci z chorobą tikową są zwykle leczeni neuroleptykami, które zmniejszają nasilenie tików, ale ich nie eliminują. Około 2/3 pacjentów z chorobą tikową osiąga całkowitą lub częściową remisję do 20. roku życia, ale wcześniej choroba znacznie zaburza funkcjonowanie społeczne oraz wyniki w nauce i dlatego musi być leczona. Jeśli istnieje podobieństwo patofizjologiczne między pływawicą Sydenhama i PANDAS, to leczenie immunomodulujące powinno przynosić efekty w zaostrzonych objawach psychiatrycznych u chorych z PANDAS. Terapia steroidami nadnerczowymi nie jest możliwa w PANDAS, ponie-

waż nasilają one tiki i objawy obsesyjno-kompulsywne [18]. Przeprowadzono próby kliniczne leczenia PANDAS za pomocą plazmaferazy (2 wymiany osocza w ciągu 2 tyg.) i dożylnych wlewów immunoglobulin (1 g IgG/kg masy ciała na dobę przez 2 kolejne dni). Metody te wybrano ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność, stwierdzone wcześniej m.in. w leczeniu zespołu Kawasaki i idiopatycznej plamicy małopłytkowej u dzieci. W obu metodach uzyskano szybki i trwały (utrzymujący się do roku po pojedynczej procedurze leczniczej) efekt. Polepszenie dotyczyło głównie globalnego funkcjonowania, depresji, chwiejności emocjonalnej, objawów obsesyjno-kompulsywnych.

Prawdopodobnie patomechanizm dobrego wpływu leczniczego polegał na blokowaniu przeciwciał antyneuronalnych przez podawane immunoglobuliny lub wyptakiwaniu ich podczas wymiany osocza. Wyodrębniono podgrupę dzieci, które zareagowały dopiero na 3. lub 5. zabieg. Nie wyjaśniono dotąd, w jakim mechanizmie przeciwciała podane obwodowo przenikają barierę krew – mózg.

Nie można przenosić wyników tych badań na inne grupy dzieci z objawami obsesyjno-kompulsywnymi ani z chorobą tikową (u chorych z zespołem obsesyjno-kompulsywnym bez dowodów na zakażenie paciorkowcem, ale opornych na konwencjonalne leczenie wymiana osocza była nieskuteczna). Należy zaznaczyć, że oba sposoby terapii immunomodulującej nie są obecnie leczeniem standardowym. Warto odnotować fakt, że w przeciwieństwie do płasawicy Sydenhama, profilaktyczne stosowanie penicyliny u chorych na PANDAS nie prowadzi do poprawy klinicznej [19].

Piśmiennictwo

1. Terreri MT, Campos Roja S, Len CA, et al. Sydenham's chorea – clinical and evolutive characteristics. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 16-9.
2. Kotby AA, El Badaway N, El Sokkary S, et al. Antineuronal antibodies in rheumatic chorea. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 836-9.
3. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 39-43.
4. Visvanathan K, Trifiletti R, Altemus M, et al. Autoimmune mechanisms in movement disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 103-7.
5. Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, et al. On defining Sydenham's chorea: where we draw the line? *Biol Psychiatry* 2000; 47: 851-7.
6. Giedd J, Rapoport J, Garvey M. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 281-3.
7. Mercadante M, Busatto G, Lombroso P. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 2036-8.
8. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for Childhood Auto-immune. *Neuropsychiatric Disorders* 1994; 272: 1788-91.
9. Freire A, Reis Barbosa E, Menzes P. Relationship between obsessive-compulsive disorders and diseases affecting primarily the basal ganglia. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1999; 54: 213-21.
10. Piccolo I, Sterzi R, Thiella Sporadic choreas: analysis of a general hospital series. *Eur Neurol* 1999 41: 143-9.
11. Swedo SE, Leonard H, Schapiro MB. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of st. Vitus dance. *Pediatrics* 1993; 91: 706-13.
12. Marazziti D, Presta S, Pfanner C, et al. Immunological alterations in adult obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 810-4.
13. Asbahr F, Negrao A. 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: 1122-4.
14. Giedd J, Rapoport J, Garvey M. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 281-3.
15. Swedo SE, Leonard H, Mittleman B, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 110-2.
16. Hollander E, DelGiudice-Asch G, Simon L, et al. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 317-20.
17. Morshed S, Parveen S, Leckman J, et al. 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: 566-77.
18. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354: 1153-8.
19. Garvey M, Perlmutter SJ, Allen A, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1564-71.