

نقش عفونت استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A در بیماران مبتلا به تیک و توره

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۶/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۷/۲۸

چکیده

ثمیله نوربخش^{۱*}

بهروز جلیلی^۲، احمدرضا شمشیری^۳
الهام شیرازی^۴، آذردخت طباطبائی^۴
رضا تقی پور^۵، احمد مدرس فتحی^۶

۱- گروه عفونی کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۲- گروه روانپزشکی کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۳- گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۴- گروه میکروبی شناسی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۵- گروه بیماری‌های کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۶- گروه بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، ستارخان، نیایش، مجتمع رسول اکرم (ص)، طبقه چهارم، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، تلفن: ۶۶۵۲۵۳۲۸-۰۲۱
email: samileh_noorbaksh@yahoo.com

مقدمه

عفونت استرپتوکوکی (Streptococcal infection) به صورت آنزین چرکی یا عفونت‌های پوستی تظاهر پیدا می‌کند که شایع‌ترین سوش آن استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A می‌باشد.^۱ در صورت وجود علائم بالینی می‌توان این عفونت را بر اساس کشت مثبت اثبات نمود.^۱ اگر مدتی از ابتلای به این عفونت گذشته باشد باید از طریق بررسی آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه اجزای این میکروب ساخته می‌شود رد پای عفونت را ثابت نمود.^۲ از طرفی عفونت استرپتوکوکی بتا همولیتیک گروه A به‌روش تحریک تولید آنتی‌بادی‌ها و تولید کمپلکس ایمنی سبب عوارض متعددی در افراد مختلف می‌شود که

زمینه و هدف: اخیراً به‌عوارض سایکولوژیک و نورولوژیک متعاقب ابتلا به عفونت استرپتوکوک گروه A (PANDAS) به‌واسطه تولید آنتی‌بادی‌های اتوایمیون اشاره می‌شود. هدف این مطالعه مقایسه تیتراژ آنتی‌بادی‌های بر علیه استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A (GABHS) در کودکان مبتلا به اختلالات حرکتی تیک و توره (PANDAS) با گروه سالم (شاهد) بود. روش بررسی: بررسی مقطعی - تحلیلی طی دو سال (۸۹-۱۳۸۷) در ۵۲ بیمار با اختلالات حرکتی تیک و یا توره مراجعه‌کننده به درمانگاه اعصاب و روانپزشکی کودکان در دو بیمارستان رسول‌اکرم و علی‌اصغر دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. میزان آنتی هیالورونیداز، آنتی استرپتولیزین و آنتی دی‌ان‌آز با روش الیزا در سرم ۵۳ بیمار و ۷۶ شاهد مقایسه گردید. با معیار χ^2 و ضریب اطمینان CI=95%، ($p < 0.05$) مقایسه انجام شد. سطح زیر منحنی راک تعیین و حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت تست‌ها مشخص گردید. یافته‌ها: سن بیماران بین ۱۶-۴ سال، $7/71$ (نفر ۳۸) مذكر بودند. تیتراژ هر سه آنتی‌بادی در بیماران بیشتر از گروه شاهد بود ($p < 0.001$). تیتراژ Anti-DNase ($\text{Cut off} < 170$)، حساسیت 70 ٪، ویژگی 99 ٪، ارزش اخباری مثبت 90 ٪، برای تیتراژ آنتی‌بادی ASOT ($\text{Cut off} < 200$) حساسیت 75 ٪، ویژگی 84 ٪، ارزش اخباری مثبت 80 ٪ تعیین شد. تیتراژ آنتی‌استرپتوکیناز ($\text{Cut off} < 332 \text{ IU/ml}$) حساسیت 34 ٪، ویژگی 85 ٪ داشت. نتیجه‌گیری: در مبتلایان اختلالات حرکتی مثل تیک و توره هر سه نوع آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل است. احتمالاً عفونت استرپتوکوک نقش واضحی در سندرم پانداس کودکان دارد. درمان عفونت‌های استرپتوکوکی با پنی‌سیلین درازمدت امکان‌پذیر است. تصمیم‌گیری برای استفاده از درمان‌های تهاجمی‌تر برای پانداس (تعویض پلاسما و غیره) نیاز به مطالعه بالینی تصادفی شاهددار می‌باشد.

کلمات کلیدی: استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A، GABHS، پانداس، تیک، سندرم توره.

عوارضی مثل تب روماتیسمی و کره سیدنهام و ضایعات پوستی و مفصلی قبلاً به وضوح شناخته شده‌اند.^۲ اخیراً عوارض دیگری تحت عنوان عوارض سایکولوژیک و نورولوژیک متعاقب ابتلا به عفونت استرپتوکوک گروه A به‌واسطه تولید آنتی‌بادی‌های اتو ایمیون Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection (PANDAS) ایجاد می‌شود.^۳ عوارضی مثل رفتارهای وسواسی از موارد جدیداً تایید شده‌اند.^{۴-۷} در برخی مقالات عود علائم تیک و توره Tic & Tourette به‌دنبال عفونت مجدد با استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A دیده می‌شود که با درمان به موقع و مناسب آنتی‌بیوتیکی می‌توان این

ضمیمه) پر شد و نتایج معاینات بالینی به‌ویژه مربوط به اختلالات حرکتی بیمار درج گردید. تعداد ۵۲ بیمار مبتلا به اختلالات حرکتی تیک و یا توره مراجعه‌کننده به درمانگاه اعصاب و روانپزشکی کودکان و ۷۶ کودک شاهد (سالم) انتخاب شدند. بیمارانی که معیارهای تشخیصی به نفع تیک و یا توره داشتند بعد از معاینه توسط پزشک معالج انتخاب شدند. پرسشنامه‌ای از بیماران و شاهد، حاوی مشخصات فردی و غیره تکمیل گردید. نتایج معاینات بالینی به‌ویژه نوع اختلالات حرکتی در پرسشنامه بیماران ذکر گردید. گروه بیمار شامل کودکان مبتلا به تیک و توره با سن کمتر از ۱۸ سال بود که علت ارگانیک برای بیماری آن‌ها وجود نداشت. معیارهای خروج بیماران شامل مشخص شدن سایر علل برای اختلالات حرکتی بیمار، وجود سایر علل عفونی شناخته‌شده (مانند اریون، آبله مرغان، هرپس، سایتومگالوویروس و غیره) و یا علل غیر عفونی و غیر حاد درگیری-های سیستم عصبی مرکزی مانند خونریزی مغزی، تومور، بیماری‌های دژنراتیو، متابولیک و غیره که منجر به علائم عصبی می‌شوند و نیز موارد مبتلا به نقص ایمنی و یا عدم رضایت به خون‌گیری و پی‌گیری‌ها بود. گروه کنترل شامل افراد کمتر از ۱۸ سال بود که برای عمل جراحی الکتیو (هرنی، اعمال ارتوپدیک، ترمیمی) در بخش‌های اطفال بستری بودند. این گروه به‌طور معمول قبل از هر گونه جراحی توسط متخصص کودکان از نظر نداشتن بیماری‌های زمینه‌ای و عفونت و سایر اختلالات ویزیت می‌شدند و سپس مورد تأیید برای جراحی قرار می‌گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه در گروه شاهد، عدم وجود مشکل عفونی و یا اختلالات عصبی و روانی که پس از معاینه توسط متخصصین به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. به‌طور روتین قبل از جراحی برای آزمایشات روتین (قند، الکترولیت‌ها، آزمایش کامل خون) از این افراد خون‌گیری انجام می‌شد که برای مطالعه حال حاضر از باقیمانده خون گرفته شده موجود در آزمایشگاه استفاده شد. روش بررسی نمونه‌ها به‌روش ایمنولوژیک و الایزا بود که آنتی‌بادی‌ها بر علیه استرپتوکوک گروه A (آنتی استرپتولیزین و آنتی استرپتوکیناز و Anti-DNase به‌طور کمی IU/ML با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی (ABCam, ELISA, USA) تعیین شد. برای مقایسه نسبت استرپتوکوک-های مثبت شده دو گروه از فرمول مقایسه دو نسبت با فرض $\alpha=5\%$ و $\beta=20\%$ و احتمال استرپتوکوک گروه A در بیماران 30% و در گروه سالم 10% ، حجم نمونه‌ها ۴۵ نفر تعیین گردید. آمار توصیفی (شامل

علائم را بهبود بخشید.^{۸،۹} درمان‌های جدیدی شامل پلاسما فرز و IVIg نیز با توجه به مکانیسم تولید کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی و اتوایمیون در این بیماران مطرح شده که در برخی مقالات مؤثر بودن آن‌ها تایید شده است.^{۱۱،۱۲} نتایج یک مطالعه در ایران نیز نشان داد که در مبتلایان به به‌حمله ناگهانی یا تشدید دوره‌ای تیک، ممکن است عفونت‌های استرپتوکوکی فاکتور اتیولوژیک باشند، هر چند که نداشتن گروه کنترل به‌عنوان نقص این مطالعه مورد نظر بوده و بررسی دقیق و جامع‌تری لازم می‌باشد.^{۱۲} در مجموع در مورد اختلالات حرکتی شامل تیک و توره که اخیراً مطرح شده‌اند اتفاق نظر وجود نداشته و نیاز به بررسی کامل‌تر دارد.^{۲۰-۱۳} در صورتی‌که بتوان ارتباط بین عفونت استرپتوکوکی و بیماری‌های حرکتی مثل تیک و توره را ثابت کرد راه‌های مؤثر جهت پیشگیری و درمان این بیماری‌ها نیز حاصل می‌شود.^{۲۱،۲۲} از طرفی بیماری‌های استرپتوکوکی بتا همولتیک گروه A در ایران شایع بوده و جلوگیری از عوارض آن، آثار قابل ملاحظه‌ای از نظر ارتقا سلامت جامعه به‌ویژه مشکلات عصبی و اختلالات حرکتی مثل توره و تیک خواهد داشت.^{۲۶-۳۳} حداقل دو بررسی جداگانه با فاصله ۱۰ سال در تهران از نظر فراوانی عفونت‌های استرپتوکوکی انجام گرفته که نشان می‌دهد عفونت‌های استرپتوکوکی در کودکان نقش مهمی را ایفا می‌کنند.^{۳۳،۳۴} لذا بر آن شدیم تا در بیماران دچار اختلالات حرکتی شامل تیک و توره، ردپای عفونت استرپتوکوکی را جستجو کنیم. در صورت اثبات ارتباط بین آن دو می‌توان راه‌حل مناسب برای درمان عوارض نورولوژیک یافت و از ابتلای به عفونت استرپتوکوکی به‌صورت مؤثر جلوگیری کرد.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی-تحلیلی در طی دو سال (۱۳۸۷-۸۹) در دو مرکز آموزشی بیمارستان رسول اکرم(ص) و علی‌اصغر تهران وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گرفت. این طرح بعد از تایید در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات عفونی کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گرفت. انتخاب بیماران با روش نمونه‌گیری آسان انجام شد. بعد از گرفتن رضایت کتبی از والدین، خون‌گیری از بیماران و گروه شاهد (کنترل سالم) انجام شد. انجام تست‌های آنتی‌بادی بدون دریافت هیچ هزینه‌ای انجام گرفت. با نظر پزشک معالج از کودکانی که معیارهای تشخیصی به نفع تیک و یا توره داشتند پرسشنامه (فرم

تا ۸۴٪ افزایش می‌یابد. ارزش اخباری مثبت ۸۰٪ تعیین شد. جدول ۳ نشان می‌دهد که میزان ASOT بین گروه مورد و کنترل (۴۰ بیمار از ۵۳ نفر گروه مورد در مقابل ۱۰ نفر از ۷۶ نفر گروه کنترل) دارای تفاوت آماری معنی‌دار بود ($p < 0.0001$, $\chi^2 = 51.080$, Pearson). در جدول ۴ مقادیر مربوط به آنتی استرپتوکیناز نشان داده شده است. Anti-streptokinase (Cut off = ۱۴۹)، حساسیت تست ۹۸٪ و ویژگی ۴۶٪ بود. ارزش اخباری مثبت ۹۰٪ تعیین شد. اگر Cut off مشابه استاندارد کیت بالاتر از ۳۳۲ IU/ml محاسبه شود حساسیت تست به ۳۴٪ کاهش می‌یابد اما ویژگی آن تا ۸۵٪ افزایش می‌یابد. جدول ۴ نشان می‌دهد که ۱۸ از ۵۲ بیمار Anti-streptokinase مثبت (بالاتر از ۳۳۲ IU/ml) و در گروه کنترل فقط هفت از ۷۶ نفر Anti-streptokinase مثبت داشتند که کاملاً تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0.0001$, $\chi^2 = 12.679$, Pearson). ارتباط بین شاخص‌های آماری

میانگین و انحراف معیار) برای متغیرهای کمی مانند سطح آنتی‌بادی-های اندازه‌گیری و برای متغیرهای کیفی مانند جنس و نوع بیماری پانداس و غیره استفاده شد. از فراوانی خام و نسبی (درصد)، جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه از Student's t-test و جهت مقایسه متغیر کیفی از χ^2 یا Fisher's exact test استفاده شد. سطح معنی‌دار کمتر از ۰/۰۵ بوده و از $\chi^2 < 0.05$ و Mann-Whitney u test استفاده شد. آمار تحلیلی شامل χ^2 با (CI=95%) و جهت تعیین رابطه بین مثبت شدن تست با سایر متغیرهای کیفی از χ^2 و یا Fisher's exact test استفاده شد. حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی تست با تعیین سطح زیر منحنی راک مشخص شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های دموگرافیک ۵۲ بیمار در گروه مورد با میانگین سن $7/90 \pm 2/97$ سال (حداقل = ۴، حداکثر = ۱۶) و ۷۶ نفر در گروه کنترل با میانگین سن $9/06 \pm 2/69$ سال (حداقل = ۵، حداکثر = ۱۳) قرار داشتند. در گروه مورد ۷۱/۷٪ پسر، ۲۸/۸٪ دختر و در گروه کنترل ۶۹/۷٪ پسر و ۳۰/۳٪ دختر بودند. فصل مراجعه بیماران ۱۷٪ (۹ نفر) در بهار ۱۷٪ (۹ نفر) در تابستان، ۲۸/۳٪ (۱۵ نفر) در پاییز و ۳۷/۷٪ (۲۰ نفر) در زمستان بود. فقط در سه بیمار سندرم توره تشخیص داده شد و بقیه بیماران دچار تیک به‌تنهایی و یا توأم با بیماری وسواس-اجبار (OCD) (۱۵ نفر) بودند. در دو گروه مورد و کنترل مقادیر سه نوع مختلف آنتی‌بادی سرمی شامل Anti-DNase، ASOT و Anti-streptokinase اندازه‌گیری و مقایسه شد که در جدول ۱ ارایه گردیده است. مقایسه سه نوع آنتی‌بادی با استفاده از منحنی راک انجام شد (نمودار ۱). در رابطه با سطح Anti-DNase (Cut off = ۱۰۳)، حساسیت تست ۹۴٪ و ویژگی آن ۷۰٪ بود. اگر Cut off مشابه استاندارد کیت بالاتر از ۱۷۰ محاسبه شود حساسیت تست به ۷۰٪ کاهش می‌یابد اما ویژگی آن تا ۹۹٪ افزایش می‌یابد. ارزش اخباری تست مثبت ۹۰٪ تعیین شد. جدول ۲ نشان می‌دهد که ۴۱ نفر از ۵۳ بیمار دارای Anti-DNase مثبت (بالاتر از ۱۷۰) و در گروه کنترل پنج نفر از ۷۶ نفر Anti-DNase مثبت داشتند که دارای تفاوت آماری معنی‌دار بود ($p < 0.0001$, $\chi^2 = 68.180$, Pearson). سطح ASOT (Cut off = ۱۸۱) حساسیت تست ۹۴٪ و ویژگی ۶۰٪ بود. اگر Cut off مشابه استاندارد کیت بالاتر از ۲۰۰ محاسبه شود حساسیت تست ۷۵٪ اما ویژگی آن

جدول-۱: میانگین آنتی‌بادی‌های مورد بررسی (IU/ml) در گروه بیمار و کنترل

ویژگی	گروه مورد	گروه کنترل	p*
میانگین Anti-DNase (انحراف معیار)	۲۰۳/۷ (۶۹/۷)	۱۰۳/۵۶ (۲۸/۹)	<0/001
میانگین آنتی استرپتولیزین (انحراف معیار)	۳۰۲/۷ (۱۰۶/۲)	۱۷۲/۷ (۲۳/۸)	<0/001
میانگین آنتی استرپتوکیناز (انحراف معیار)	۲۸۶/۰۵ (۱۰۴/۱)	۱۹۷/۰۵ (۱۰۶/۵)	<0/001

* آزمون پیروسون χ^2 و مقادیر $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول-۲: سطح بالاتر از ۱۷۰ IU/ml Anti-DNase در گروه مورد و کنترل

سطح Anti-DNase	گروه بیماران		مجموع
	مورد	شاهد	
بالاتر از ۱۷۰ IU/ml	دارد ۴۱	۵	۴۶
	ندارد ۱۲	۷۱	۸۳
مجموع	۵۳	۷۶	۱۲۹

جدول-۳: سطح آنتی استرپتولیزین بالاتر از ۲۰۰ IU/ml در گروه مورد و کنترل

سطح آنتی استرپتولیزین	گروه بیماران		مجموع
	مورد	شاهد	
بالاتر از ۲۰۰ IU/ml	دارد ۴۰	۱۰	۵۰
	ندارد ۱۳	۶۶	۷۹
مجموع	۵۳	۷۶	۱۲۹

بحث

همان‌طور که در نتایج دیده شد بیشتر بیماران ما مذکر (۷۱/۷٪) و اغلب بین سنین پنج تا هفت سال بوده‌اند (میانگین سنی ۵/۷ سال). بیشتر بیماران در فصول سرد سال مراجعه و تحت بررسی قرار گرفتند. این نتایج نشانگر ارجحیت نسبی ابتلا در پسرها می‌باشد که نیازمند بررسی بیشتر با حجم نمونه کافی می‌باشد. Murphy در ۲۵ بیمار مبتلا به بیماری وسواس، اجبار و یا تیک در مقایسه با گروه کنترل که در فواصل شش هفته‌ای انجام شد متوجه افزایش و تغییرات وسیع در آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوک در هنگام فعالیت بیماری شدند. بیماران مبتلا به تیک در فصول سرد سال تغییرات واضح‌تر بود.^۸ در مطالعه Rizzo در استرالیا که بر روی ۶۲ کودک مبتلا به توره انجام شد نتایج تیتراستریپتولایزین در ۵۹٪ بیماران مبتلا به تیک در مقایسه با ۱۹٪ گروه کنترل $p < 0.0001$ مثبت شد که تقریباً سه برابر گروه کنترل بود.^{۲۰} اما در مطالعه ما این نسبت بالاتر و تقریباً ۵/۵ برابر در بیماران مبتلا به تیک بیشتر از گروه کنترل بود (۷۵٪ بیماران و ۱۴٪ کنترل). اگرچه فراوانی ASOT بیماران در مطالعه استرالیایی حدود چهار برابر مطالعه ماست اما نسبت آن کمتر از مطالعه فعلی است. بنابراین هر دو مطالعه به نفع فراوانی عفونت استرپتوکوک در بیماران مبتلا به اختلالات حرکتی است اما در کودکان مورد مطالعه ما بیش‌تر از افراد نرمال دیده شده و احتمالاً نقش آن بیشتر است.^{۲۰} نتایج مطالعه Müller مشابه مطالعه فعلی تیتراستریپتولایزین را در تعداد زیادی از کودکان مبتلا به سندرم توره در مقایسه با گروه کنترل نشان داد.^{۲۱} این مسئله در مورد بالغین هم صادق بود.^{۲۱} مطالعه Murphy نشان داد که بین شدت علائم پانداس (تیک و OCD) با آنتی‌بادی‌های استرپتوکوک ارتباط واضحی دارد اما مطالعه فعلی شدت بیماری را بررسی نکرده است.^۸ در مطالعه ما بیشتر علائم تیک در فصول سرد سال دیده شد اما در مطالعه Murphy تشدید علائم تیک در فصل‌های زمستان و پاییز بیشتر بوده است.^۸ مطالعه Luo، نشان داد که تیتراستریپتولایزین آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوک که دال بر عفونت استرپتوکوکی جدید می‌باشد در بیماران مبتلا به تیک دو برابر گروه کنترل سالم است.^۹ اما عفونت جدید استرپتوکوکی (تیتراستریپتولایزین بالا رونده آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوکی) در بیمارانی که علائم بیماری تیک در آنان شدت یافته همراهی اتفاقی داشت. نتیجه‌گیری شد که در بیماران مبتلا به تیک و

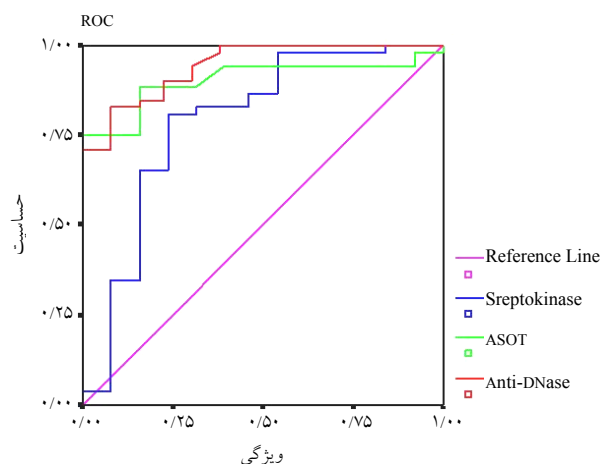
جدول ۴: سطح آنتی‌استرپتوکیناز بالاتر از ۳۳۲ IU/ml در گروه مورد و کنترل

سطح آنتی‌استرپتوکیناز	گروه بیماران		مجموع
	مورد	شاهد	
بالاتر از ۳۳۲ IU/ml	۱۹	۷	۲۵
	۳۴	۶۹	۱۰۳
مجموع	۵۳	۷۶	۱۲۹

جدول ۵: ارتباط بین شاخص‌های آماری و سطح آنتی‌بادی‌های سرمی (IU/ml)

متغیر	ASOT	Anti-DNase	Anti streptokinase
سطح Cut off	۲۰۰	۱۷۰	۳۳۲
حساسیت (%)	۷۵	۷۰	۳۴
ویژگی (%)	۸۴	۹۹	۸۵
ارزش اخباری مثبت (%)	۸۰	۹۰	۷۲
اندکس کاپا	۰/۶۲	۰/۶۲	۰/۷۹
سطح زیر منحنی راک	۰/۹۶۹-۰/۸۳۹	۰/۹۷۰-۰/۹۰۷	۰/۸۶۸-۰/۷۰۹

ASOT: Anti streptolysin O



نمودار ۱- منحنی راک مربوط به وجود سه نوع آنتی‌بادی در دو گروه بیمار و شاهد

و سطح آنتی‌بادی‌های سرمی ASOT و Anti-streptokinase و Anti-DNase در جدول ۵ ارایه گردیده است.

حلق که در ناقلین سالم می‌تواند مثبت شود بدون این‌که عفونت فعال استرپتوکوکی باشد. تست‌های سرولوژیک نشان‌دهنده عفونت اخیر با استرپتوکوک بوده و در صورت اثبات افزایش تیتراژ در مقایسه با کشت حلق نتایج قابل قبول‌تری ارائه می‌دهد. اشکال مطالعه فعلی محدودیت در زمان اجرا و عدم توزیع بیماران در تمام فصول سال و نیز عدم اطلاع دقیق بیماران از زمان بروز علائم عصبی متعاقب ابتلا به عفونت استرپتوکوکی است. مطالعه ما نشان داد در بیماران مبتلا به اختلالات حرکتی مثل تیک و توره در مقایسه با گروه سالم هر سه نوع آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل است. شاید بتوان چنین برداشت نمود که حداقل در بعضی مناطق که هنوز عفونت استرپتوکوکی نسبتاً شایع است، تیک تورت می‌تواند با این عفونت در ارتباط باشد. احتمالاً عفونت استرپتوکوک نقش واضح‌تری در سندرم پانداس کودکان ایران مشابه کشورهای مجاور (عربستان) دارد. درمان عفونت‌های استرپتوکوکی به‌راحتی با پنی‌سیلین درازمدت قابل دسترسی است. استفاده از داروهای پیشگیری‌کننده می‌تواند از ایجاد تیک و یا شعله‌ور شدن علائم جلوگیری کند. بنابراین در بیمارانی که کرایتری‌های پانداس و تیتراژ آنتی‌بادی بالا دارند حداقل در فصول سرد سال مانند پاییز و زمستان پیشگیری و درمان عفونت‌های استرپتوکوکی با پنی‌سیلین درازمدت را توصیه می‌کنیم. تصمیم‌گیری برای استفاده از درمان‌های تهاجمی‌تر برای پانداس، مانند تعویض پلاسما و غیره نیاز به کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شاهددار آینده دارد اما در مورد درمان‌های تهاجمی‌تر مانند تعویض پلاسما در ایجاد پانداس نقش دارد.

یا OCD عفونت‌های جدید استرپتوکوک با تشدید علائم بیماری ارتباط واضحی ندارد. Mabrouk از عربستان در پنج بیمار مبتلا به پانداس ارتباط با عفونت استرپتوکوک را نشان داد.^{۱۶} استفاده از پنی‌سیلین در فاز حاد و همچنین برای پروفیلاکسی، تونزلیکتومی و درمان‌هایی مانند تعویض پلاسما و ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی را در بیماران توصیه کرد. برعکس مطالعات فوق، Morer در بالتیمور آمریکا نشان داد که ارتباط بین آنتی‌بادی‌های استرپتوکوکی و سندرم توره وجود ندارد و توصیه کرد که به‌جای آزمایشات در یک زمان بهتر است مطالعات طولی (تیتراژ بالارونده) برای پی بردن به ارتباط عفونت استرپتوکوک و پانداس انجام شود.^{۱۳} آخرین مقاله Shulman در شیکاگو نشان داد در مطالعه کوهورت بیشتر از ۸۵٪ تیک و OCD ارتباطی با عفونت استرپتوکوک A ندارند و نتیجه‌گیری کرد که ارتباط بین استرپتوکوک گروه A و پانداس علی‌رغم مطالعات فراوان هنوز مشخص نیست و نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.^{۱۷} بعضی مطالعات توصیه به درمان‌های متعدد مانند درمان عفونت استرپتوکوک با هدف بهبود علائم پانداس کرده‌اند.^{۱۸، ۱۹، ۲۰} Perlmutter تعویض پلاسما و IVIg را به‌عنوان خط درمانی مورد بررسی قرار داده و اعلام نمود افراد مبتلا به پانداس سود مختصری از این درمان‌ها خواهند داشت.^{۲۱} Garvey درمان پروفیلاکسی را تایید کرد.^{۱۱} Batuecas درمان موفقیت‌آمیز یک پسر ۱۴ ساله با سندرم پانداس را با عمل تونزلیکتومی گزارش کرده است.^{۱۸} از نقاط قوت مطالعه فعلی مقایسه تیتراژ آنتی‌بادی بر علیه سه نوع متفاوت آنتی‌ژن استرپتوکوک بین گروه بیمار با گروه سنی مشابه (بدون علائم بالینی) است. بر خلاف کشت

References

1. Gereber MA. Group A streptococcus. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2004. p. 870-9.
2. Betriu C, Redondo M, Palau ML, Sánchez A, Gómez M, Culebras E, et al. Comparative in vitro activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin, and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and -resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):1838-41.
3. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(3):470-511.
4. Arnold PD, Richter MA. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *CMAJ* 2001;165(10):1353-8.
5. Swedo SE, Garvey M, Snider L, Hamilton C, Leonard HL. The PANDAS subgroup: recognition and treatment. *CNS Spectr* 2001;6(5):419-22, 425-6.
6. Bryńska A, Wolańczyk T. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). A report of two cases. *Psychiatr Pol* 2004;38(1):105-23.
7. Snider LA, Swedo SE. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder and tic disorders: case report and literature review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13 Suppl 1:S81-8.
8. Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, et al. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry* 2004;55(1):61-8.
9. Luo F, Leckman JF, Katsovich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, 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(6):e578-85.
10. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354(9185):1153-8.
11. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for

- neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999;45(12):1564-71.
12. Saadat AR. GABHS infection: A cause for Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) and Tic in children. Book of Abstract: Annual Congress of Iranian Society of Pediatrics Infectious Disease. Iran: Shiraz, 2003. [Persian]
 13. Morer A, Lázaro L, Sabater L, Massana J, Castro J, Graus F. Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Psychiatr Res* 2008;42(1):64-8.
 14. References Loiselle CR, Wendlandt JT, Rohde CA, Singer HS. Antistreptococcal, neuronal, and nuclear antibodies in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2003;28(2):119-25.
 15. Loiselle CR, Wendlandt JT, Rohde CA, Singer HS. Antistreptococcal, neuronal, and nuclear antibodies in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2003;28(2):119-25.
 16. Mabrouk AA, Eapen V. Challenges in the identification and treatment of PANDAS: a case series. *J Trop Pediatr* 2009;55(1):46-8.
 17. Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(1):127-30.
 18. Batuecas Caletrio A, Sánchez González F, Santa Cruz Ruiz S, Santos Gorjón P, Blanco Pérez P. PANDAS Syndrome: a new tonsillectomy indication? *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59(7):362-3.
 19. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 2005;116(1):56-60.
 20. Rizzo R, Gulisano M, Pavone P, Fogliani F, Robertson MM. Increased antistreptococcal antibody titers and anti-basal ganglia antibodies in patients with Tourette syndrome: controlled cross-sectional study. *J Child Neurol* 2006;21(9):747-53.
 21. Müller N, Riedel M, Straube A, Günther W, Wilske B. Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2000;94(1):43-9.
 22. Leonard HL, Swedo SE. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4(2):191-8.
 23. Noorbakhsh S, Rahbarimanesh AA, Siadati SA. Culture of children with pharyngitis with healthy children 1370-1373 in survey of antibiotic resistance pattern in hospitalized patients: thesis for pediatrics infection disease. Iran: Tehran Med Sci 1378-1379. [Persian]
 24. Sadegh E, Obodi B. Pharyngitis in children: value of rapid strep antigen In DX of GABHS pharyngitis. Book of Abstract: The Annual Congress of Iranian Society of Pediatrics Infectious Disease. Iran: Shiraz, 2006. [Persian]
 25. Kohan J, Panjeshahin, Sadegh E. Determination the pattern of antibiotic sensitivity for GABHS and S. Pneumonia. Book of Abstract: Annual Congress of Iranian Society of Pediatrics Infectious Disease. Iran: Shiraz, 2006. [Persian]
 26. Noorbakhsh S, Tabatabaei A, Barati M, Ebrahimi T. Comparison between culture and rapid test for diagnosis of GABHS in children. Book of Abstract: Annual Congress of Iranian Society of Pediatrics Infectious Disease. Iran: Shiraz, 2008. [Persian]

The role of group A beta hemolytic streptococcal infections in patients with tic and tourett's disorders

Received: September 21, 2010 Accepted: October 20, 2010

Abstract

Samileh Noorbakhsh MD.^{1*}
Behrooz Jalili MD.²
Ahmad Reza Shamshiri MD.³
Elham Shirazi MD.²
Azardokht Tabatabaei MSc.⁴
Reza Taghipour MD.⁵
Ahmad Modares Fathi MD.⁶

1- Department of Pediatric Infectious Disease, Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Pediatric Psychology, Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Microbiology, Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Department of Pediatrics, Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

6- Department of Pediatrics, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Research Center of Pediatric Infectious Diseases, 4th Floor Hazrat Rasul Hospital, Niayesh St., Satarckhan Ave., Tehran, 14455 Iran.
Tel: +98-21-66525328
email: Samileh_noorbakhsh@yahoo.com

Background: Recently, many cases diagnosed as pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A beta hemolytic streptococcus infection (PANDAS) due to production of autoimmune antibodies. Object of this study was comparison the titer of antibodies against group A beta hemolytic streptococcus (ASOT, Anti-DNase B, and Anti streptokinase) between children with movement disorders (tic and tourett's disorders; pediatric autoimmune psychiatric disorders) and healthy control.

Methods: A cross sectional/ cases control study in pediatric neuropsychology ward and clinics in two referral hospitals (Rasoul & Aliasghar) affiliated by IUMS had done in Tehran, Iran (2008-2010). We selected 53 children with tic disorder and 76 healthy controls (age matched children). The antibody titers (IU/ml) in their area were compared and analyzed statistically. The area under ROC, sensitivity, specificity and positive predictive value of tests calculated.

Results: Age of cases was between 4-16 years. All antibody titers had significant difference between two groups ($p < 0.0001$; $p = 0.05$; $p = 0.002$ for ASOT, Anti-DNase and Antihyaluronidase respectively). ASOT (cut off level > 200 IU/ml) had 75% sensitivity; 84% specificity and 80% PPV; Anti-streptokinase (cut off level > 332 IU/ml) had 34% sensitivity; 85% specificity, and 90% PPV; Anti-DNase (cut off level > 140 IU/ml) had 70% sensitivity; 99% specificity and PPV 90%.

Conclusion: Patients with tic disorder had a significant high antibody titer against streptococcal infection in comparison with healthy children. It presents possible role for streptococcal infection in tic disorders. Treatment of streptococcal infection is achievable by using of long acting Penicillin in our country. Use of aggressive treatment like plasmapheresis etc needs future RCT studies.

Keywords: Group A streptococcus, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection (PANDAS), tic disorders, tourett's syndrome.