

Sydenham's Chorea

Andreja Osterc Koprivšek, Maja
Kovač, Romina Rehar

Izvleček

Sydenhamova horea (SH) je najpogostejša oblika akutne horee pri otrocih in nevrološka manifestacija akutne revmatske vročice (ARV). Pojavlja se nekaj tednov do nekaj mesecev po preboleli okužbi z betahemolitičnim streptokokom skupine A. Najpogosteje zbolevalo otroci med 8. in 9. letom starosti. Enkrat pogosteje se pojavlja pri deklicah. Je posledica molekularne mimikrije, imunske reakcije med streptokoknimi in gostiteljevimi antigeni, predvsem v bazalnih ganglijih. Diagnozo SH postavimo klinično in vključuje izpolnjevanje Jonesovih meril ob izključitvi ostalih vzrokov akutne horee. Zdravljenje horee obsega antibiotično zdravljenje okužbe z betahemolitičnim streptokokom skupine A, preprečevanje ponovnih zagonov revmatske vročice z antibiotiki in ob zmerni do hudi obliki ali pomembni oviranosti pri vsakdanjih dejavnostih tudi simptomatsko zdravljenje. Ker je SH avtoimunska bolezen, je možno tudi imunomodulatorno zdravljenje; najpogosteje uporabljamo kortikosteroide. V prispevku predstavljamo klinični primer deklice z večkratnimi zagoni SH.

Gljučne besede: horea, revmatska vročica, betahemolitični streptokok skupine A, avtoimunski proces, bazalni gangliji, hipotonija.

Abstract

Sydenham's chorea (SH), the most common form of acute chorea in children, is the neurological manifestation of acute rheumatic fever (ARF). The onset of chorea is typically several weeks to months after the group A beta-hemolytic Streptococcus infection. Children between ages 8 and 9 are the most commonly affected, with female predominance of 2:1. The pathophysiological mechanism of SH is the process of molecular mimicry between the streptococcal and host antigens; cross-reactive antibodies target mainly the basal ganglia. The diagnosis of SH is made clinically, involves an application of the Jones criteria and the exclusion of other identifiable causes of acute chorea. Treatment consists of antibiotic therapy of group A beta-hemolytic Streptococcus infection, prophylactic antibiotic treatment to prevent recurrence and symptomatic treatment of chorea in the case of moderate to severe form of chorea or significant impairment in everyday activities. Given that SH is an autoimmune disorder, immunomodulatory treatment have been utilized; steroids being most frequently used. In the article we present a case of a girl with multiple recurrences of SH.

Key words: chorea, rheumatic fever, group A beta-hemolytic Streptococcus, autoimmune process, basal ganglia, hypotonia.

Uvod

Beseda horea izvira iz grške besede *chorea*, ki pomeni stari antični ples. Izraz »ples svetega Vida« se je ohranil iz srednjega veka, ko se je po Evropi kot plod masovne histerije razširila plesna manija, t. i. horeomanija, množični obredni ples pred kipi svetnikov, med katerimi je najbolj znan sveti Vid. Ker nehotnih zgibkov bolnikov niso znali pojasniti, so jih pod vplivom takrat razširjene horeomanije pripisali uroku svetega Vida (1). Angleški zdravnik Thomas Sydenham je v 17. stoletju prvi podal natančen klinični opis *horee minor* (2). Povezavo med horeo in revmatskim vzrokom so prvič opisali v začetku 19. stoletja (3).

SH je kot najpogostejša pridobljena horea v otroštvu ena glavnih kliničnih pojavnih oblik ARV. Je hiperkinetična motnja gibanja, za katero sta ob horei značilni tudi čustvena labilnost in hipotonija.

V nasprotju z ostalimi kliničnimi znaki ARV se horea pojavlja nekaj tednov do nekaj mesecev po preboleli okužbi žrela z betahemolitičnim streptokokom skupine A. Vrh pojavnosti doseže v starosti 8–9 let. Deklice zbolevajo pogosteje kot dečki (2:1) (4,5).

Ob izboljšanih higienskih razmerah, lažji dostopnosti do zdravstvene oskrbe in široki uporabi antibiotikov je v zadnjih desetletjih pojavnost ARV in SH v razvitih deželah v strmeh upadu. V manj razvitih predelih sveta ARV in SH ostajata resen zdravstveni problem. V svetu je povprečna letna pojavnost v starostni skupini 5–15 let zato višja in znaša 28/100.000 otrok (6). V pred kratkim objavljenih izsledkih prve slovenske retrospektivne raziskave je povprečna letna pojavnost ARV v starostni skupini 3–14 let 1,25/100.000 otrok. SH so diagnosticirali v 32 % primerov (7), kar je primerljivo z evropskimi podatki, ki navajajo pojavnost 1,75/100.000 otrok v starostni skupini 5–15 let (8).

Etiopatogeneza

Betahemolitični streptokok skupine A pri genetsko dovzetni osebi z mehanizmom molekularne mimikrije vzpodbuja

navzkrižno reaktivnost med streptokoknimi in gostiteljevimi antigeni ter tvorbo polireaktivnih protiteles proti bazalnim ganglijem. Gre za neustrezen imunski odziv, v katerem sta med specifičnimi bakterijskimi antigeni pomembna beljakovina M in N-acetil-beta-D-glukoza-min (NABG). Protitelesa proti NABG, ki je imunodominantni saharidni antigen betahemolitičnega streptokoka skupine A, navzkrižno reagirajo z gostiteljevim znotrajceličnim antigenom tubulinom beta in zunajceličnim lizogangliozidom GM₁, ki se nahajata v kavdatnem jedru in putamnu bazalnih ganglijev (4). Protitelesa proti bazalnim ganglijem so prisotna v likvorju pri 83 % bolnikov s SH (9) in vplivajo predvsem na kortikostriatno pot ter povzročajo okvare nevronov bazalnih ganglijev. Motorični znaki so posledica prizadetosti putamna, medtem, ko se vedenjske motnje pojavljajo zaradi prizadetosti kavdatnega jedra in kortikalnih struktur (10). Na ravni nevrotansmitorjev je vzrok horeatičnih zgibkov porušeno ravnovesje s prevlado dopaminergične aktivnosti nad holinergično (11).

Klinična slika

SH se pojavi v 1–8 mesecih po streptokokni okužbi žrela (12). Prisotna je pri 10–30 % bolnikov z ARV (12, 13, 14). Pri 60–80 % bolnikov je lahko pridružena karditisu, pri 10–30 % bolnikov artritisu, pri 20 % bolnikov pa je izolirana najdba (15). Navadno se začne postopno, le redko nenadno (4).

Za horeo so značilni hitri, nehotni, naključni in nesmiselni zgibki udov ter telesni nemir. Prizadete so lahko mišice celotnega telesa, razen očesnih, najpogosteje mišice obraza in udov (16). Zgibki se pojavljajo v budnem stanju in se ob hote-nih gibih in stresu okrepijo, v spanju pa jih ni. Horea je generalizirana in je lahko bolj izrazita po eni strani, medtem ko se hemihorea pojavlja v 20–30 % primerov (4,10,15).

Hipotonija, mišična šibkost in utrudljivost vodijo v nezmožnost vzdrževanega giba, zato sta lahko pomembno moteni groba in fina motorika. Intenzivnost težav

odraža stopnjo motorične prizadetosti. Ob balizmah, grimasiranju in nenadzorovanih gibih jezika sta prisotni nestabilna, nerodna hoja in gibanje. Bolnik ima težave pri vsakodnevnih opravilih, kot so pisanje, hranjenje, oblačenje in osebna higiena (4). Govor je lahko dizartričen in besedno netekoč ter sovpada z jakostjo motorične prizadetosti (17). Pri manj kot 2 % bolnikov pride do generalizirane hipotonije s hudo gibalno prizadetostjo, t. i. paralične horee (5,18). Mentalno stanje, možganski živci in senzibiliteta niso prizadeti.

Prizadetost motorike ocenjujemo glede na prisotnost petih znakov. Ti so:

1. znak žlice (angl. *spooning*): ob iztegnjenih rokah v pronaciji pride do simetrične prekomerne iztegnitve v v metakarpofalangealnih sklepkih; dlan izgleda kot navzgor obrnjena žlica;
2. pronatorjev znak (angl. *touchdown*) ob nad glavo iztegnjenih in dvignjenih rokah pride do pronacije ene ali obeh dlani ter pokrčenja komolcev;
3. znak molzenja (angl. *milkmaid's grip*): nezmožnost čvrstega oprijema preiskovalčevih rok, ponavljajoči se gibi, podobni molzenju;
4. nezmožnost izplazenja jezika (angl. *darting tongue*): ob izplazenju jezik neprestano uhaja nazaj in naprej kot pri kači;
5. pendularni patelarni kitni refleksi: ob izzivanju refleksa noga nekajkrat zaniha.

Psihiatrični simptomi, kot so razdražljivost, izbruhi neprimerne vedenja, čustvena labilnost, obsesivno-kompulzivno vedenje, tesnoba in motnje pozornosti, so najpogosteje predhodniki horee, lahko pa se pojavijo hkrati s horeo ali kasneje (18,19). V redkih primerih ugotavljamo hudo klinično sliko s prehodno psihozo ali z delirijem.

Diagnosticiranje

Pri otroku s horeo v anamnezi pridobimo natančne podatke, ki jih prikazujemo v Tabeli 1. Starši in tudi otrok opisujejo nerodnost, nespretnost pri hoji in gibanju ter padanje predmetov iz rok, kar otroka ovira pri izvajanju vsakodnevnih dejavno-

sti, kot so oblačenje, hranjenje in pisanje. Anamnezo dopolnimo z družinsko in razvojno (20).

Opravimo splošen somatski klinični pregled, pri čemer smo pozorni na morebitne znake avtoimunske bolezni in okužbe s prizadetostjo srca, kože, sklepov in bezgavk. Pri nevrološkem pregledu lahko pričakujemo izpade in odstopanja v področju bazalnih ganglijev in malih možganov (Tabela 2). Otroka opazujemo v mirovanju, ob izvajanju hotenih gibov in pri hoji. Za spremljanje dinamike motnje gibanja je zelo uporaben videoposnetek pregleda.

Diagnosticiranje SH v sklopu ARV poteka po smernicah, ki temeljijo na izpolnjevanju kliničnih in laboratorijskih Jonesovih meril. Leta 2015 je Ameriško združenje za kardiologijo revidiralo Jonesova merila glede na pojavnost ARV v populaciji z nizkim tveganjem (letna pojavnost $\leq 2/100.000$ otrok v starostni skupini 5–14 let) in zmernim oz. visokim tveganjem (letna pojavnost $> 2/100.000$ otrok v starostni skupini 5–14 let), kar poveča občutljivost diagnosticiranja akutne revmatske vročice. Potrditev karditisa ni več zgolj klinična, saj zadošča že ultrazvočna najdba okvarjene mitralne ali aortne zaklopke (subklinični karditis). V Tabeli 3 v krepkem tisku prikazujemo revidirane popravke glavnih in pomožnih meril za populacijo z zmernim oz. visokim tveganjem. Potrditev diagnoze prvi zagon in ponovni zagoni akutne revmatske vročice zahteva prisotnost vsaj dveh glavnih meril ali enega glavnega in dveh pomožnih meril (v populaciji z zmernim oz. visokim tveganjem za potrditev ponovnih zagonov zadoščajo tri pomožna merila) ob dokazani predhodni okužbi z betahemolitičnim streptokokom skupine A (21).

Izjeme pri izpolnjevanju Jonesovih meril za potrditev diagnoze so (22):

- horea kot edina klinična pojavna oblika ARV;
- indolentni karditis kot izoliran znak ARV;
- ponovni zagoni ARV v populaciji z visokim tveganjem.

Za dokaz predhodne okužbe z betahemolitičnim streptokokom skupine A odvezamemo bris žrela, a je kultura zaradi

Družinska	pojavljanje horee ali drugih nevroloških bolezni v družini
Otroška	nedavna okužba zgornjih dihal
Sedanja	natančen začetek nehotnih zgbikov pridružene druge motnje gibanja (distonija, tiki) spremembe govora (eksploziven, počasen, zatikajoč se) spremembe vedenja (čustvena labilnost, razdražljivost, izbruh neprimerne vedenja, motena pozornost, odkrenljivost, obsesivno-kompulzivna motnja) oviranost pri vsakodnevnih dejavnostih (hranjenje, oblačenje, pisanje, padanje predmetov iz rok) izpostavljenost duševnemu stresu nerodnost, nespretnost pri hoji in gibanju
Razvoj	posebnosti v umskogibalnem razvoju, razvojni mejniki
Zdravila	jemanje zdravil izpostavljenost toksinom

TABELA 1. POSEBNOSTI ANAMNEZE PRI OTROKU S HOREO.

TABLE 1. SPECIAL FEATURES IN THE HISTORY OF THE CHILD WITH CHOREA.

Mentalno stanje	čustvene spremembe
Možganski živci	v mejah normalnega stanja, dizartrija ali upočasnjen govor (posledica motene motorične kontrole)
Motorika	trofika in proprioceptivni refleksi normalni mišični tonus normalen ali znižan mišična moč lahko znižana (znak molzenja, nezmožnost izplazenja jezika) ojačitev horee ob hotenih gibih (znak žlice, pronatorjev znak)
Senzibiliteta	v mejah normalnega stanja
Ravnotežje in hoja	nekoordinirani, nenatančni gibi pri testih koordinacije, hoja/tandemska hoja zibajoča in nestabilna
Nehotni gibi	horea, balizmi, tiki, distonija

TABELA 2. Odstopanja v nevrološkem pregledu otroka s horeo.

TABLE 2. FINDINGS OF THE NEUROLOGIC EXAMINATION IN THE CHILD WITH CHOREA.

dolge latentne dobe največkrat negativna (12). Bolj primerne so serološke preiskave z določanjem protiteles proti nekaterim zunajceličnim produktom streptokoka, tj. proti streptolizinu O (angl. *antistreptolysin O*, ASO) in proti deoksiribonukleazi B (angl. *antideoxyribonuclease B*, ADB). Protitelesa razvije približno 85 % bolnikov. Najvišje titre ASO izmerimo v 3–5 tednih po akutni streptokokni okužbi in se v naslednjih tednih postopno zmanjšujejo. Titer ADB doseže vrh po 8–12 tednih, povišani titri pa lahko vztrajajo še nekaj mesecev (10). Za spremljanje dinamike titrov moramo preiskave večkrat ponoviti. Protiteles proti bazalnim ganglijem v možganski tekočini za zdaj še ne dokazujemo rutinsko.

Ob novonastali horei vedno opravimo ultrazvočni pregled (UZ) srca in elektro-

kardiografijo (EKG) (21). Najdba karditisa ob novonastali horei govori v prid SH.

Vrednosti vnetnih kazalnikov, tj. hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) in C-reaktivni protein (CRP), so del diagnostičnih meril pri ARV in pri bolnikih s SH za potrditev akutnega vnetnega procesa nimajo večjega pomena. Povišani so lahko pri relapsih horee ob ponovnih streptokoknih okužbah žrela ter pri ostalih oblikah horee (sistemski eritematozni lupus, encefalitis).

Ob neznačilni anamnezi, neznačilnih ali napredujočih nevroloških znakih in psihiatričnih simptomih ter kroničnem poteku in relapsih horee moramo z dodatnimi preiskavami, ki jih navajamo v Tabeli 4, izključiti ostale, predvsem akutne vzroke, ki jih prikazujemo v Tabeli 5. Molekular-

Glavna merila	klinični in/ali subklinični karditis* poliartritis/monoartritis ali poliartritis, poliartralgijska Sydenhamova horea erythema marginatum podkožni vozlički
Pomožna merila	poliartralgijska/monoartralgijska povišana telesna temperatura $\geq 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ povišana SR ≥ 60 in/ali CRP ≥ 3 /SR ≥ 30 in/ali CRP ≥ 3 podaljšan interval PR v EKG

TABELA 3. REVIDIRANA JONESOVA MERILA ZA DIAGNOSTICIRANJE AKUTNE REVMATSKE VROČICE (21).

TABLE 3. REVISED JONES CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF ACUTE RHEUMATIC FEVER.

Legenda: * ultrazvočna najdba okvarjene mitralne ali aortne zaklopke; krepko tiskano prikazana revidirana merila za populacijo z zmernim/visokim tveganjem (letna pojavnost $> 2/100.000$ otrok v starostni skupini 5–14 let); SR – hitrost sedimentacije eritrocitov, CRP – C reaktivni protein, EKG – elektrokardiografija.

	<ul style="list-style-type: none"> • kompletna krvna slika z razmazom • jetrni testi, ledvični retenti, glukoza, elektroliti • ščitnični hormoni, PTH • ceruloplazmin, baker v 24-urnem urinu • serologija na B. burgdorferi • RF, test ANA, protitelesa anti-dsDNA • antifosfolipidna protitelesa (aCL, LA, anti-β2GPI) • protitelesa anti-NMDA-R • lumbalna punkcija • MRI glave • toksikološke preiskave*
--	--

TABELA 4. PREISKAVE ZA IZKLJUČITEV OSTALIH VZROKOV AKUTNE HOREE.

TABLE 4. INVESTIGATIONS TO EXCLUDE OTHER CAUSES OF CHOREA.

Legenda: PTH – paratiroidni hormon; RF – revmatoidni faktor; ANA – protijedrna protitelesa; anti-dsDNA – protitelesa proti dvojnoverižni dezoksiribonukleinski kislini; aCL – protitelesa proti kardiolipinu; LA – lupusni antikoagulant; anti β 2GPI – protitelesa proti glikoproteinu I beta 2; anti-NMDA-R – protitelesa proti glutamatnemu receptorju N-metil D-aspartatu; MRI – magnetnoresonančno slikanje; * usmerjeno ob anamnezi ali sumu zastrupitve oz. sumu prekomernega odmerka zdravil.

nogenetske preiskave izvajamo usmerjeno pri kronični horei.

Diferencialno diagnosticiranje

Glede na časovni potek horeo razdelimo na akutno horeo oz. subakutno horeo in kronično horeo. Bolj uporabna je vzročna delitev, ki jo prikazujemo v Tabeli 5. Med primarnimi vzroki so genetske nevrogenerativne bolezni, pri katerih je kronično potekajoča horea del stabilne ali napredujoče encefalopatije z razvojnim zaostankom. Med sekundarne, pridobljene vzroke uvrščamo večino akutno in subakutno nastalih primerov horee pri pretežno zdravih otrocih. Prevladujejo

avtoimunski vzroki, med katerimi je najpogostejša Sydenhamova horea (20).

Zdravljenje

Zdravljenje SH obsega zdravljenje akutne okužbe, sekundarno preventivno zdravljenje in simptomatsko zdravljenje horee.

1. Zdravljenje okužbe žrela z betahemolitičnim streptokokom skupine A

Pri bolnikih s SH je ne glede na prisotnost ali odsotnost okužbe žrela in trenutni izvid brisa žrela potrebno antibiotično zdravljenje. Prejemajo lahko penicilin V peroralno 10 dni ali dolgodelujoči benzatpenicilin G intramuskularno v enkrat-

nem odmerku, ki je že začetni ukrep sekundarnega profilaktičnega zdravljenja. Pri dokazani alergiji na betalaktamske antibiotike je na voljo alternativno antibiotično zdravljenje z makrolidi ali s klindamicinom (23,24).

2. Sekundarno preventivno zdravljenje

Preventivno zdravljenje z antibiotiki, s katerim začnemo takoj po postavljeni diagnozi, je najpomembnejši ukrep pri preprečevanju ponovnih zagonov ARV, tudi če je horea edina klinična najdba. Pri teh bolnikih je namreč tveganje ponovnih zagonov ob vsaki ponovni okužbi z betahemolitičnim streptokokom večje, okužba pa včasih ne povzroča nikakršnih simptomov (22).

V primerjavi s peroralnim penicilinom V, ki ga bolnik prejema vsakodnevno, je bolj učinkovito zdravljenje z dolgodelujočim benzatpenicilinom G, ki ga vbrizgamo v mišico (25). Ob intramuskularnem dajanju dolgodelujočega penicilina na 2–3 tedne smo zabeležili manj ponovnih zagonov ARV kot ob štiritedenskem režimu (25,26). Pri dokazani alergiji na betalaktamske antibiotike zdravimo z makrolidom azitromicinom, redkeje s sulfonamidi. Trajanje preventivnega zdravljenja je odvisno od prisotnosti revmatskih sprememb na srcu (27).

3. Simptomatsko zdravljenje horee

Zdravimo zmerno do hudo obliko horee, ki poslabšuje kakovost bolnikovega življenja, bolnika ovira pri vsakodnevnih dejavnostih in zaradi padcev povečuje tveganje poškodb. Z zdravljenjem z zdravili želimo vzpostaviti nevrokemijsko ravnovesje v bazalnih ganglijah in zmanjšati vnetje v možganih.

Jasnih, z dokazi podprtih priporočil glede simptomatskega zdravljenja SH, ki naj bo čim krajše (nekaj tednov do nekaj mesecev), za zdaj ni. Na podlagi opisov posameznih primerov, skupin primerov in izsledkov primerjalnih raziskav na majhnih vzorcih bolnikov izbira zdravila temelji na izkušnosti lečečega zdravnika. V Tabeli 6 prikazujemo predlagani stopenjski pristop, ki je osnovan na uspešnih izidih

zdravljenja in ugodnem profilu neželenih učinkov. Je povzetek do sedaj objavljene literature o simptomatskem zdravljenju SH v letih 1956–2016 (28,29). Zdravila prve izbire so protiepileptična zdravila z najmanj neželenimi učinki. Če se pojavijo ali zdravljenje z njimi ni uspešno, uvedemo zdravila drugega izbire, tj. visokopotentne antagoniste dopaminskih receptorjev D2 (atipične antipsihotike) v nizkih odmerkih in presinaptični zaviralec privzema monoaminov tetrabenazin (28,30). Protivnetno in imunomodulatorno zdravljenje s kortikosteroidi, intravenskimi imunoglobulini in plazmaferezo je sporno in namenjeno le najtežjim oblikam horee (paralitični) ob prisotnosti resnih neželenih učinkov ali neučinkovitosti prej naštetih zdravil (31,32,33,34). Izsledki edine randomizirane, dvojnoslepe in kontrolirane raziskave potrjujejo, da kortikosteroidi pomembno zmanjšajo jakost horee in skrajšajo čas trajanja, na pogostost ponovnih zagonov pa v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejela placebo, nimajo vpliva (35).

Psihiatrični simptomi so kratkotrajni in izzvenijo spontano ter le redko zahtevajo zdravljenje z benzodiazepini in anti-depresivi (10).

Napoved izida bolezni

SH je benigna in samoomejujoča motnja, ki navadno v 6–9 mesecih izzveni (4,5), a lahko vztraja tudi dve leti in dlje (36,37). Ponovni zagoni se pojavljajo v 15–40 % primerov (36,37), večinoma v prvih 2–3 letih. Najpogostejši vzroki so ponovne streptokokne okužbe in opustitev sekundarnega preventivnega zdravljenja z antibiotiki (38).

Prikaz primera

Šestletna deklica je bila aprila 2016 hospitalizirana zaradi migracijskega artritisa obeh gležnjev, zapetij in malih sklepov rok. V preteklosti so dvakrat diagnosticirali reaktivni artritisa levega gležnja v sklopu akutne virusne okužbe zgornjih dihal (decembra 2014 in junija 2015) ter

prirojeni vzroki	pridobljeni vzroki
avtosomno dominantne bolezni Huntingtonova bolezen Huntingtonovemu podoben sindrom benigna hereditarna horea dentato-rubro-palido-Luysova atrofija spinocerebelarna ataksija tipov 1, 2, 3 in 17 nevroferitinopatija	avtoimunske in vnetne bolezni Sydenhamova horea, antifosfolipidni sindrom, anti-NMDA-R encefalitis, sistemski eritematozni lupus, Behcetova bolezen, celiakija, encefalopatija, Hashimotov tiroiditis, nodozni poliarteritis, primarni angiitis centralnega živčevja, sarkoidoza, Sjögrenov sindrom
avtosomno recesivne bolezni nevroakantocitoza Wilsonova bolezen PKAN ataksija teleangiektazija ataksija z okulomotorno apraksijo paroksizmalna kinezigena horeoatetoza paroksizmalna nekinezigena horeoatetoza	okužbe virusni encefalitis (mumps, rdečke, varicela), HIV, toksoplazmoza, Lymška borelijoza, davica, nevrocisticerkoza, neurosifilis, tuberkulozni meningitis
na kromosom X vezane bolezni McLeodov sindrom Lesch-Nyhanov sindrom	presnovne in endokrinološke motnje jetrna odpoved, ledvična odpoved, hipertiroidizem, hipo-/hiperkalcemija, hipo-/hiperglikemija, hipo-/hipernatremija, hipomagnezemija, hipoparatiroidizem, policitemija vera, nosečnost, pomanjkanje vitamina B1, B12, niacina
	možganskožilne bolezni arteriovenske malformacije, možganska krvavitev, možganska kap, bolezen Moyamoya, zaplet srčno-pljučnega obvođa, subarahnoidna krvavitev
	strukturne spremembe bazalnih ganglijev tumorji (limfom CŽS, zasevki možganskih tumorjev), multipla skleroza, poškodbe
	zastrupitve alkohol, ogljikov monoksid, mangan, živo srebro
	zdravila antagonisti dopaminskih receptorjev, antiparkinsoniki, protiepileptična zdravila, psihostimulansi, antagonisti kalcijevih kanalčkov

TABELA 5. VZROČNA DELITEV HOREE V OTROŠTVU (4,5,20).

TABLE 5. ETIOLOGIC CLASSIFICATION OF CHOREA IN CHILDHOOD.

Legenda: PKAN – s pantotenkinazo povezana neurodegenerativna bolezen; HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti; CŽS – centralni živčni sistem.

s kulturo brisa žrela in serološkimi preiskavami izključili streptokokno okužbo. Med bolnišničnim zdravljenjem je ultrazvočni pregled (UZ) srca ob novonastalem srčnem šumu pokazal blago popuščanje mitralne zaklopke z regurgitacijo in blago popuščanje aortne zaklopke. Na osnovi anamneze nedavno prebolele streptokokne angine pred mesecem dni in povišanih titrih protiteles proti DNAzi B je deklica izpolnjevala diagnostična merila ARV. Zdravili smo jo z ibuprofe-

nom v odmerku 250 mg/8 ur peroralno in acetilsalicilno kislino v odmerku 2000 mg/dan peroralno ter ga v dveh mesecih postopno ukinili. Predvideli smo preventivno zdravljenje s penicilinom G v odmerku 600.000 IE intramuskularno na 3–4 tedne. V začetku julija 2016 so se pri deklici pojavili nehotni zgibki udov, obraza in jezika, ki so bili bolj izraziti po levi strani telesa. Pri hoji in izvajanju vsakodnevnih opravil, kot so hranjenje, oblačenje in risanje, je bila nerodna

zdravila prve izbire	zdravila druge izbire
antiepileptiki	atipični antipsihotiki
valproat 20 mg/kg /dan p.o. karbamazepin 15 mg/kg/dan p.o. levetiracetam 10–30 mg/kg/dan p.o.	haloperidol 2–2,5 mg/12 ur p.o. pimozid 2 mg/12 ur p.o. risperidon 1–2 mg/12 ur p.o. olanzapin 5–10 mg/dan p.o.
	zaviralec privzema monoaminov
	tetrabenazin 12,5–25 mg/12 ur p.o.
	kortikosteroidi
	metilprednizolon 25 mg/kg/dan i.v. 5 dni prednizon 2 mg/kg/dan p.o. 2–4 tedne
	IVIg 400 mg/kg/dan i.v. 5 dni
	plazmafereza 5-krat

TABELA 6. PREDLAGANA SHEMA SIMPTOMATSKEGA ZDRAVLJENJA SH.
TABLE 6. PROPOSED SYMPTOMATIC TREATMENT OF SH.

in nespretna, prevračala je predmete ali so ji padali iz rok. Starša sta opisovala razdražljivost, čustveno labilnost, odkrenljivost in motnje koncentracije. Z nevrološkim pregledom smo ob horeatičnih zgibkih ugotavljali hipotonijo ter mišično oslabeledost v zgornjih in spodnjih udih s prisotnostjo značilnih kliničnih znakov izmenjujočega se mišičnega tonusa in utrudljivosti, tj. znakom molzenja, znakom žlice, pronatorskim znakom in nezmožnostjo izplazenja jezika. Zaradi SH, ki jo je pomembno gibalno ovirala, je prejemala zdravljenje s metilprednizolonom v odmerku 48 mg/dan peroralno en teden, ki smo ga v padajočem odmerku v štirih tednih postopno ukinili. V prvem tednu zdravljenja s kortikosteroidi so horeatični zgibki povsem izzveneli.

V prvi polovici oktobra 2016 je utrpela ponovni zagon ARV. Ultrazvočni pregled srca je pokazal poslabšanje karditisa s popuščanjem mitralne zaklopke 2. stopnje in razširitev levega prekata ob blagem popuščanju aortne zaklopke. Ponovno so se pojavili tudi horeatični zgibki, tokrat izraziteje po desni strani telesa, in pridruženi psihiatrični simptomi. Na osnovi laboratorijskih kazalnikov vnetja, seroloških preiskav specifičnih protiteles proti streptokoku in mikrobioloških preiskav brisa žrela smo izključili ponovno okužbo s streptokokom. Zaradi horee smo uvedli postopno zdravljenje s tetrabenazinom v odmerku do 25 mg/12 ur peroralno, zaradi poslabšanja karditisa ob ibupro-

fenu pa smo dodatno uvedli perindopril v odmerku 2,5 mg/dan peroralno. Po 14 dneh zdravljenja s tetrabenazinom se je horea umirila in bila po enem mesecu izražena le v blagi obliki ter deklice pri vsakodnevnih dejavnosti ni motila. Zdravljenje s tetrabenazinom smo v januarju 2017 postopno ukinili.

Marca 2017 je bilo na UZ srca vidno izboljšanje karditisa, zato je julija 2017 zdravljenje z ibuprofenom zaključila.

Konec avgusta 2017 so se ob začetku novega šolskega leta pri deklici ponovili horeatični zgibki in grimasiranje obraza. Ob hoji jo je zanašalo, večkrat je padla. Ponovno je tri mesece prejemala nizke odmerke tetrabenazina (12,5 mg/12 ur), saj so se pri sprva predlaganem zdravljenju z višjimi odmerki pojavili neželeni učinki (prekomerna dnevna utrujenost, slabost in bruhanje). Ker je ponovni zagon horee sovpadel s povečanimi duševnimi obremenitvami ob začetku novega šolskega leta, je bila vključena tudi v intenzivno ambulantno obravnavo pri psihologu.

Ambulantno jo spremljajo v revmatološki in kardiološki ambulanti, zaradi SH tudi v nevrološki ambulanti. Trenutno prejema perindopril in antibiotično zaščito s penicilinom intramuskularno na 3–4 tedne, ki jo bo po trenutnih smernicah potrebovala vsaj do 21. leta, ob vztrajanju sprememb na srcu pa celo do 40. leta ali doživljenjsko.

Zaključek

Najpogostejši vzrok avtoimunske horee v otroštvu, ki poteka akutno ali subakutno, je Sydenhamova horea (SH). Pomisliti moramo tudi na druge, pogostejše vzroke (virusni ali avtoimunski encefalitis, sistemski eritematozni lupus, možganska kap, hipertiroidizem, Wilsonova bolezen, neželeni učinki zdravil) in jih izključiti. Zdravila za simptomatsko zdravljenje SH nimajo jasne indikacije, zato bodo potrebne večje, randomizirane, dvojno slepe in kontrolirane raziskave ter z dokazi podprta priporočila za zdravljenje. V prikazanem kliničnem primeru je deklica z že potrjeno ARV nekaj tednov po streptokokni okužbi razvila SH. Kljub takojšnjemu zdravljenju akutne streptokokne okužbe in sekundarnemu preventivnemu zdravljenju z antibiotiki je v 14 mesecih imela še dva zagona SH. Za zdravljenje prvega zagona horee s kortikosteroidi smo se odločili zaradi čim prejšnje poprave in skrajšanje trajanja horee pred vstopom v šolo. Ponovna zagona SH smo zdravili s tetrabenazinom. Tovrstno zdravljenje SH je v literaturi opisano v samo dveh primerih (30).

Literatura:

- Hecker JFC. The dancing mania. V: The epidemics of Middle Ages. London: The Sydenham Society; 1846: 91–4.
- Sydenham T. On St Vitus's dance. The works of Thomas Sydenham. London: Sydenham Society; 1848 (vols 1 and 2): 257–8.
- Vale TC, Cardoso F. Chorea: A Journey through History. Louis ED, ed. Tremor and Other Hyperkinetic Movements 2015; 5: tre-5–296.
- Lehman RK, Mink JW. Chorea, Athetosis, Tremor. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 2888–90.
- Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. Lancet Neurol 2006; 5: 589–602.
- Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: systematic review of population-based studies. Heart 2008; 84: 1534–40.
- Kočevar U, Toplak N, Kosmač B, Kopač L, Vesel S, Krajnc N et al. Acute rheumatic fever outbreak in southern central European country. Eur J Pediatr 2017; 176(1): 23–9.
- Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A, Lepore L. The resurgence of rheu-

matic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology* 2011; 50: 396–400.

9. Church AJ, Dale RC, Cardoso F, Candler PM, Chapman MD, Allen ML et al. CSF and serum immune parameters in Sydenham's Chorea: Evidence of autoimmune syndrome? *J Neuroimmunol* 2003; 136: 149–53.

10. Oosterveer DM, Overweg-Plandsoen WCT, Roos RAC. Sydenham's chorea: a practical overview of the current literature. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 1–6.

11. Gordon N. Sydenham's chorea, and its complications affecting the nervous system. *Brain Dev* 2009; 31: 11–4.

12. Eshel G, Lahat E, Azizi E, Gros B, Aladjem M. Chorea as a manifestation of rheumatic fever—a 30-year survey (1960–1990). *Eur J Pediatr* 1993; 152: 645–6.

13. Myake CY, Gauvreau K, Tani LY, Sundel RP, Newburger JW. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007; 120: 503–8.

14. Korn-Lubetzki I, Brand A. Sydenham's chorea in Jerusalem. Still present. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 460–2.

15. Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, Mota CC. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. *Mov Disord* 1997; 12: 701–3.

16. Rodopman-Arman A, Yazgan Y, Berkem M, Eraksoy M. Are sensory phenomena present in Sydenham's chorea? Evaluation of 13 cases. *Neuropediatrics* 2004; 35: 242–5.

17. Harsányi E, Moreira J, Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Language impairment in adolescent with Sydenham Chorea. *Pediatr Neurol* 2015; 53: 412–6.

18. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: Not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10: 11–9.

19. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 1993; 91: 706–13.

20. Gilbert DL. Acute and chronic chorea in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2009 Jun; 16: 71–6.

21. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 1806–18.

22. Shulman ST. Rheumatic fever. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 1332–8.

23. Rakuš J, Lejko Zupanc T. Akutno vnetje žrelca. In: Tomažič J, Strle F. eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo. 2014; 252–5.

24. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. 2nd ed. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.

25. Manyemba J, Mayosi BM. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever - a systematic review. *S Afr Med J* 2003; 93: 212–8.

26. Kassem AS, Zaher SR, Abou Shleib H, el-Kholy AG, Madkour AA, Kaplan EL. Rheumatic fever prophylaxis using benzathine penicillin G (BPG): Two-week versus four-week regimens: Comparison of two brands of BPG. *Pediatrics* 1996; 97: 992–5.

27. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman TS et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009; 119: 1541–51.

28. Dean SL, Singer HS. Treatment of Sydenham's chorea: a review of the current evidence. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2017; 7: 456–68.

29. Sahin S, Cansu A. A new alternative drug with fewer adverse effects in the treatment of Sydenham chorea: Levetiracetam Efficacy in a Child. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38: 144–6.

30. Hawkes CH, Nourse CH. Tetrabenazine in Sydenham's chorea. *Br Med J* 1977;1: 1391–2.

31. Cardoso F, Maia D, Cunningham MC, Valenca G. Treatment of Sydenham chorea with corticosteroids. *Mov Disord* 2003; 18: 1374–7.

32. Walker K, Brink A, Lawrenson J, Mathiasen W, Wilmshurst JM. Treatment of Sydenham chorea with intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol* 2012; 27:147–55.

33. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005; 20: 424–9.

34. Boersma NA, Schippers H, Kuijpers T, Heidem J. Successful treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin. *BMJ Case Rep* 2016; 2016.

35. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 264–9.

36. Cardoso F, Vargas AP, Oliveira LD, Guerra AA, Amaral SV. Persistent Sydenham's chorea. *Mov Disord* 1999; 14: 805–7.

37. Gurkas E, Karalok ZS, Taskin BD, Aydogmus U, Guven A, Degerliyurt A et al. Predictors of recurrence in Sydenham's chorea: clinical observation from a single center. *Brain Dev* 2016; 38: 827–34.

38. Korn-Lubetzki I, Brand A, Steiner I. Recurrence of Sydenham chorea: implications for pathogenesis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1261–4.

Andreja Osterc Koprivšek, dr. med.
(kontaktna oseba / contact person)

Enota za pediatrično nevrologijo
Klinika za pediatrijo
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija
E-pošta: andreja.osterckoprivsek@
ukc-mb.si

Maja Kovač, dr. med.,
Romina Rehar, dr. med.

Območna enota za varstvo otrok in
mladine, Zdravstveni dom dr. Adolfa
Drolca Maribor, Maribor, Slovenija

prispelo / received: 9. 4. 2018
sprejeto / accepted: 2. 7. 2018