

بررسی فراوانی آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A در کودکان با علائم اختلال سایکولوژی PANDAS: مطالعه مورد-شاهدی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۶/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۸/۰۷

چکیده

ثمیله نوربخش*

فریده ابراهیمی تاج^۱، الهام شیرازی^۲
احمدرضا شمشیری^۳
آذردخت طباطبائی^۴

۱- گروه کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، ۲- گروه روان‌پزشکی کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان-۳، گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت، ۴- گروه میکروبی‌شناسی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان.

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

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

مقدمه

استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A (β -hemolytic streptococcus group A) یک میکروب بالقوه بیماری‌زا بوده و عفونت‌های گوناگون را در میان کودکان و بزرگسالان ایجاد می‌کند. عفونت استرپتوکوک گروه A یکی از عوامل شایع عفونت‌های تنفسی فوقانی در کودکان می‌باشد. عفونت استرپتوکوکی به صورت آنژین چرکی یا عفونت‌های پوستی تظاهر پیدا می‌کند که شایع‌ترین سوش آن استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A می‌باشد.^۱ استرپتوکوک گروه A علاوه بر ایجاد

زمینه و هدف: عفونت استرپتوکوکی ریسک بروز پانداس (اختلالات عصبی روانی ناشی از استرپتوکوک در کودکان) را افزایش می‌دهد. هدف این مطالعه مقایسه آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوک در کودکان با علائم پانداس (وسواس و بیش‌فعالی) و کودکان سالم می‌باشد. **روش بررسی:** این مطالعه مقطعی / مورد شاهدی در درمانگاه روان‌پزشکی و کودکان بیمارستان رسول اکرم تهران طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۹ انجام شد. آنتی‌استرپتوکیناز، آنتی‌استرپتولایزین و آنتی DNase با روش الایزا و به طور کمتی با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی ABCam; ELISA; USA در سرم ۷۹ بیمار و ۳۹ نفر شاهد اندازه‌گیری و مقایسه گردید. **یافته‌ها:** هر سه نوع آنتی‌بادی در سرم بیماران و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری داشت. آنتی‌استرپتولایزین با حد مرزی ۱۹۵، حساسیت ۹۰٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۹۲٪، میزان آنتی‌بادی بین گروه بیمار و کنترل تفاوت داشت. آنتی‌استرپتوکیناز با حد مرزی ۲۲۳ حساسیت ۸۲٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۹۵٪ و بین دو گروه بیمار و سالم اختلاف واضحی داشت. آنتی DNase با حد مرزی (Cut off) ۱۴۰ حساسیت ۹۲٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۹۲٪ و بین گروه بیمار با گروه سالم تفاوت واضحی داشت. **نتیجه‌گیری:** چون هر سه نوع آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک در بیماران مبتلا به OCD and ADHD (پانداس) به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل است احتمالاً عفونت استرپتوکوک نقش واضحی در این بیماری دارد. درمان عفونت‌های استرپتوکوکی با پنی‌سیلین طولانی‌مدت انجام می‌شود، استفاده از درمان‌های تهاجمی‌تر برای بیماران مبتلا به پانداس مانند تعویض پلاسما و ایمونوگلوبولین وریدی نیاز به مطالعات بالینی در آینده دارد.

کلمات کلیدی: استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A، پانداس (اختلالات عصبی روانی ناشی از استرپتوکوک در کودکان)، بیماری وسواس جبری، اختلالات تمرکز و بیش‌فعالی.

عوارض چرکی، مانند پنومونی، آرتریت، سلولیت از عوامل ایجاد کننده عوارض غیرچرکی مانند تب روماتیسمی و گلوبولونفریت حاد می‌باشد.^{۱،۲} در صورت وجود علائم بالینی می‌توان بر اساس کشت مثبت این عفونت را اثبات نمود.^۱ اگر مدتی از ابتلای به این عفونت گذشته باشد باید از طرق بررسی آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه اجزای این میکروب ساخته می‌شود، ردپای آن را ثابت نمود.^۲ از طرفی عفونت استرپتوکوکی β همولیتیک گروه A به روش تحریک تولید آنتی‌بادی‌ها و تولید ایمون کمپلکس سبب عوارض متعددی در افراد مختلف می‌شود که عوارضی مثل تب روماتیسمی و کره سیدنهام و ضایعات

اختلالات حرکتی مثل تیک و توره هر سه نوع آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود. احتمالاً عفونت‌های استرپتوکوکی فاکتور اتیولوژیک این بیماری باشد.^{۲۵} اهمیت تشخیص عفونت استرپتوکوکی در جلوگیری از عوارض آن است. این مطالعه با هدف ارتقا سلامت جامعه به ویژه مشکلات عصبی و اختلالات روانی OCD و ADHD کودکان انجام شد. اگر بتوان در بیماران مبتلا به اختلالات OCD and ADHD (پانداس) فراوانی عفونت استرپتوکوکی را اثبات نمود. می‌توان با انجام آزمایشات سرولوژی جهت تأیید عفونت استرپتوکوکی در بیماران مبتلا، به صورت روتین، علاوه بر درمان‌های ضد میکروبی مؤثر نسبت به پیشگیری از ابتلا و شعله‌ور شدن بیماری در این افراد، تلاش مؤثری داشت و کیفیت زندگی را در آن‌ها ارتقا داد. هدف اصلی مطالعه فعلی تعیین فراوانی ابتلا به عفونت استرپتوکوکی بتا همولیتیک گروه A در بیماران کم‌تر از ۱۸ سال مبتلا به OCD and ADHD (پانداس) مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های اعصاب و روان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در مقایسه با کودکان سالم بود.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی - تحلیلی در طی دو سال (۱۳۸۷-۸۹) در مرکز آموزشی بیمارستان رسول اکرم (ص) و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران بعد از تأیید در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات عفونی کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران 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 بیماری پانداس داشتند پرسشنامه پر شد و نتایج معاینات بالینی به‌ویژه مربوط به اختلالات بیمار درج گردید. تعداد ۷۹ بیمار مبتلا به پانداس (OCD and ADHD) که سن کم‌تر از ۱۸ سال داشته و علت ارگانیک برای بیماری آن‌ها وجود نداشت. توسط متخصصین روان‌پزشکی معرفی شدند بعد از معاینه توسط پزشک معالج انتخاب شدند. پرسشنامه‌ای از بیماران و شاهد حاوی مشخصات فردی و غیره تکمیل گردید. نتایج معاینات بالینی به‌ویژه

پوستی و مفصلی قبلاً به وضوح شناخته شده‌اند،^۲ Tanya موارد متعددی از تیک و وسواس ناشی از استرپتوکوک را در کودکان گزارش کرد.^۳ PANDAS شامل عوارض سایکولوژیک و نورولوژیکی است که در مبتلایان به عفونت استرپتوکوک گروه A به واسطه تولید آنتی‌بادی‌های اتوایمیون ایجاد می‌شود.^{۵،۶} Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)، Attention Deficient Hyperactive Disorders (ADHD) از بیماری‌های به نسبت شایع دوران نوجوانی و کودکی است.^{۷،۸} شیوع آن در آمریکا ۳-۴٪ گزارش شده است.^{۹،۱۰} فرد مبتلا به این بیماری دچار مشکلات متعددی در عملکرد تحصیلی، خانوادگی، اجتماعی می‌باشد.^{۱۱،۱۲} آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک موید ابتلای قبلی به این عفونت است.^{۱۳،۱۴} در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی و روانی تحت عنوان پانداس وجود آنتی‌بادی بر علیه ارگانسیم در بیماری نقش داشته است.^{۱۵،۱۶} این ارگانسیم از عفونت‌های شایع کودکان است^{۱۷} و در بیماری‌های مختلف کودکان ایرانی هم نقش موثری دارد. از حلق کودکان بدون علامت نیز جدا می‌شود.^{۱۸} ارگانسیم از حلق ۱۷٪ کودکان سالم گرگانی جدا شد.^{۱۹} در مطالعه دیگری در تهران فانژیت استرپتوکوکی در کودکان مدرسه‌ای حداکثر شیوع را داشت. استرپتوکوک گروه A از ۱۱٪ مبتلایان به گلودرد جدا شد و نسبت بیمار به ناقل ۷/۱۰ بود.^{۲۰} آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک در مطالعات مختلف بررسی شده است. در ۲۴٪ کودکان عقب‌مانده ذهنی مثبت بود.^{۲۱} بر اساس مطالعات متعدد قبلی بیماری‌های ناشی از عفونت استرپتوکوکی بتا همولیتیک گروه A در ایران نیز مانند سایر کشورها در گروه کودکان شایع‌تر است.^{۲۲} استرپتوکوک گروه A از ۳۴٪ کودکان و ۲۰٪ بالغین مبتلا به گلودرد حاد و ۲۱٪ کودکان مدرسه‌ای (ناقلین سالم) جدا شد.^{۲۳} در حال حاضر روش‌های سریع تشخیص گلودردهای استرپتوکوکی در تمام جهان مورد توجه است به ویژه در بیمارانی که مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک دارند جایگزین کشت (روش طلایی و استاندارد) بوده و در مطب‌ها و مراکز درمانی به‌طور سرپایی قابل انجام است تست‌های سریع تشخیص استرپتوکوک گران‌تر از کشت معمولی در محیط کشت حلق در محیط Blood Agar است اما به علت سرعت ارجحیت دارد.^{۲۴} عفونت استرپتوکوک در کودکان ایرانی مبتلا به گلودرد ۳۴/۵٪ با روش تست سریع عفونت استرپتوکوکی، ۱۵/۷٪ با روش کشت استرپتوکوک از حلق جدا شد.^{۲۴} نتایج مطالعه اخیر در تهران نشان داد در مبتلایان

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 میانگین و انحراف معیار) برای متغیرهای کمی مانند سطح آنتی‌بادی‌های اندازه‌گیری و برای متغیرهای کیفی مانند جنس و نوع بیماری پانداس و غیره استفاده شد. از فراوانی خام و نسبی (درصد)، جهت مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از روش Student's t-test، Mann-Whitney u test و جهت مقایسه متغیرهای کیفی از تست χ^2 (CI=95%) یا Fisher exact test استفاده شد. $P<0.05$ معنی‌دار تلقی شد. حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی تست با تعیین سطح زیر منحنی راک مشخص شد.

یافته‌ها

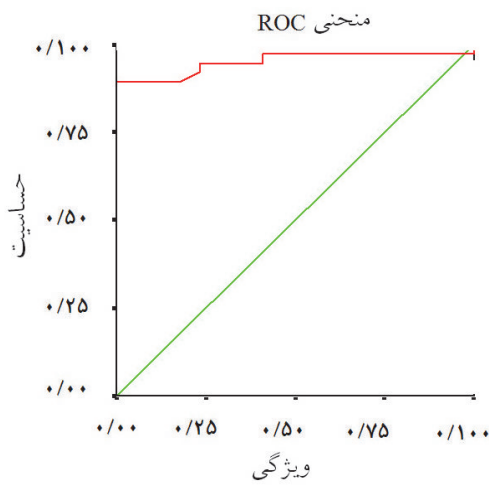
گروه کنترل (سالم): ۲۷ نفر (۶۹/۲٪) از گروه کنترل پسر و ۱۳ نفر (۳۰/۹٪) دختر بودند. میانگین سن گروه شاهد ۹ سال با انحراف معیار ۲/۷۲ و دامنه سنی بین ۵ تا ۱۳ سال بودند. میانگین سن بیماران ۸/۹ سال با انحراف معیار ۲/۴۲ و دامنه سن بیماران بین چهار تا ۱۶ سال بود. از ۵۲ بیمار مورد مطالعه ۴۶ نفر (۶۰/۵٪) مذکر و ۳۰ نفر (۳۹/۵٪) مونث بودند. بیماران ۱۶ نفر (۲۳٪) در فصل بهار ۴۰ نفر (۵۷٪) در تابستان، هشت نفر (۱۱/۴٪) در پاییز و شش نفر (۸/۵٪) در زمستان مراجعه داشتند. ۴۰ نفر (۵۲/۶٪) بیماران دچار اختلال وسواس اجبار و ۵۰ نفر (۶۵/۸٪) هم اختلال تمرکز ADHD به تنهایی یا همراه با وسواس اجبار بودند.

تست‌های سرولوژیک: فقط آنتی DNase بین دو جنس تفاوت واضحی را نشان داد ($P=0.026$)، مقادیر آنتی‌بادی به فصل مراجعه بیماران و نیز نوع بیماری ارتباطی نداشت ($P<0.05$). هر سه نوع آنتی‌بادی سرمی بین گروه بیمار و شاهد (سالم) تفاوت معنی‌داری داشت ($P<0.0001$). میانگین سنی بیمارانی که آنتی DNase و آنتی‌استرپتوکیناز مثبت داشتند با موارد منفی متفاوت بود. (0.016)، اما برای آنتی‌استرپتولیزین تفاوتی نداشت ($P=0.03$) میانگین سنی بیماران با آنتی DNase مثبت. $8/6$ با انحراف معیار $2/5$ در مقایسه با گروه منفی که $9/7$ سال با انحراف معیار $2/1$ بود، تفاوت داشت ($P=0.03$). میانگین سنی بیماران با آنتی‌استرپتولیزین مثبت $8/6$ با انحراف معیار $2/5$ در مقایسه با گروه منفی که $9/6$ سال با

نوع اختلالات روان‌پزشکی در پرسش‌نامه بیماران ذکر گردید. ۳۹ کودک کم‌تر از ۱۸ سال که برای عمل جراحی الکتیو (هرنی، ارتوپدی، ترمیمی) در بخش‌های جراحی و ارتوپدی بستری بوده‌اند به عنوان شاهد انتخاب شدند. این گروه به طور معمول قبل از هر گونه عمل جراحی توسط متخصص کودکان از نظر نداشتن بیماری‌های زمینه‌ای و عفونت و سایر اختلالات ویزیت شده و سپس مورد تأیید برای جراحی قرار می‌گیرد. 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 این‌افراد خون‌گیری انجام و برای مطالعه از باقی‌مانده خون گرفته شده در آزمایشگاه استفاده شد. گروه بیمار: شامل کودکان مبتلا به با سن کم‌تر از ۱۸ سال بود که توسط روان‌پزشک رتبه‌بندی انواع بر اساس معیارهای تشخیصی DSM4R تشخیص OCD and ADHD برای آن‌ها اثبات شده و علت ارگانیکی برای بیماری آن‌ها وجود نداشت وارد مطالعه و پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات فردی و متغیرهای ضمیمه پر شد. معیارهای خروج بیماران شامل مشخص شدن سایر علل ارگانیک، وجود سایر علل عفونی شناخته‌شده (مانند اریون، آبله مرغان، هرپس، سایتمگالوویروس و غیره) و یا علل غیرعفونی و غیر حاد درگیری‌های سیستم عصبی مرکزی مانند خون‌ریزی مغزی، تومور، بیماری‌های دژنراتیو، متابولیک و غیره که منجر به علایم 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، ارتوپدی، 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. روش بررسی نمونه‌ها به‌روش ایمونولوژیک و الایزا بود که آنتی‌بادی‌ها بر علیه استرپتوکوک گروه A (آنتی‌استرپتولیزین و آنتی‌استرپتوکیناز و آنتی DNase به‌طور کمی (واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر) IU/ML با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی (ABCam, ELISA, USA) تعیین شد. برای مقایسه نسبت استرپتوکوک‌های مثبت شده دو گروه از فرمول مقایسه دو نسبت با

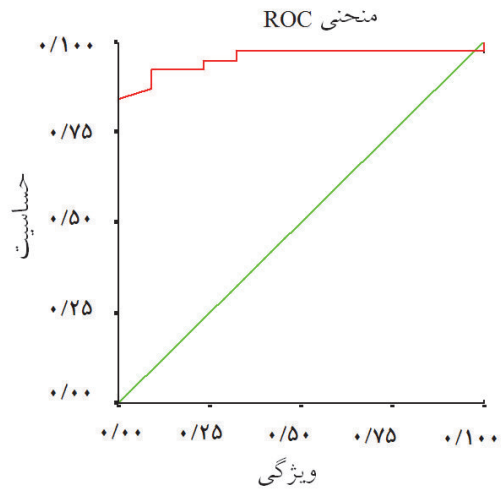
مثبت ۹۲٪ تعیین شد (جدول ۱). اگر حد مرزی مشابه استاندارد کیت (بالتر از ۱۷۰) محاسبه شود حساسیت تست ۸۷٪ او ویژگی تا ۹۹٪ افزایش می‌یابد. آنتی‌استرپتولیزین در ۶۹ نفر از ۷۶ بیمار مثبت (بالتر از ۱۹۵) و در گروه کنترل شش نفر از ۳۴ نفر مثبت بود ($P < 0.0001$). AUC معادل ۰/۹۵۱ با ضریب اطمینان ۹۵٪، ۰/۹۱ - ۰/۹۹ بود. ارزش عددی $P < 0.0001$ با حد مرزی ۱۹۵ سطح آنتی‌بادی حساسیت ۹۰٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۹۲٪ تعیین شد (جدول ۱). آنتی‌استرپتوکیناز: در ۶۵ از ۷۶ بیمار مثبت (بالتر از ۲۲۳) و در گروه کنترل سه از ۳۴ نفر مثبت بوده و تفاوت واضح داشت ($P = 0.0000$). سطح زیر منحنی راک: (AUC) معادل ۰/۸۳۴ با ضریب اطمینان ۹۵٪، ۰/۷۳۵ - ۰/۹۳۴ بود. $P = 0.000$ با حد مرزی ۲۲۳ سطح آنتی‌بادی حساسیت ۸۲٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۹۵٪ و ارزش اخباری منفی تعیین شد (جدول ۱).

انحراف معیار ۲/۳ بود، تفاوت داشت ($P = 0.04$). میانگین سنی بیماران با آنتی‌استرپتوکیناز مثبت ۸/۹ با انحراف معیار ۲/۵ در مقایسه با گروه منفی ۹ سال با انحراف معیار ۲/۵ بود، تفاوت واضحی نداشت ($P = 0.08$). میانگین آنتی DNase بادی بین گروه بیمار (۲۱۳) با گروه سالم ۱۰۳ ($P < 0.0001$) تفاوت واضحی داشت. در مقایسه با کنترل کیت که مقادیر بالاتر از ۱۷۰ را غیرطبیعی گزارش کرد. ۷۰ نفر از ۷۶ بیمار دارای آنتی DNase مثبت (بالتر از ۱۷۰) و در گروه کنترل شش نفر از ۳۴ نفر آنتی DNase مثبت و تفاوت واضحی داشت ($P < 0.0001$, Fisher exact test). اطلاعات آماری میزان آنتی‌بادی در سرم بیماران در جدول ۱ و شکل ۱ دیده می‌شود. آنتی DNase سطح زیر منحنی راک Area Under Curve (AUC) معادل ۰/۹۵۳ با ضریب اطمینان ۹۵٪، ۰/۹۱ - ۰/۹۹ بود. ارزش عددی $P < 0.0001$ بود با حد مرزی (Cut off) ۱۴۰ حساسیت ۹۲٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری



ویژگی - ۱	حساسیت	مقادیر مثبت مساوی یا بالاتر
۱	۱	۹۷
۱	۰/۹۷۴	۱۰۵
۰/۹۴۱	۰/۹۷۴	۱۲۹
۰/۸۵۳	۰/۹۷۴	۱۵۴
۰/۷۹۴	۰/۹۷۴	۱۶۵
۰/۷۰۶	۰/۹۷۴	۱۶۸
۰/۶۴۷	۰/۹۷۴	۱۷۰
۰/۵۸۸	۰/۹۷۴	۱۷۱

شکل - ۲: منحنی راک مربوط به تیتراژ آنتی‌استرپتولیزین



ویژگی - ۱	حساسیت	مقادیر مثبت مساوی یا بالاتر
۱	۱	۶۲
۱	۰/۹۷۴	۶۵
۰/۹۱۲	۰/۹۷۴	۷۳
۰/۸۵۳	۰/۹۷۴	۸۰
۰/۷۹۴	۰/۹۷۴	۸۴
۰/۷۳۵	۰/۹۷۴	۸۷
۰/۸۷۴	۰/۹۷۴	۹۰
۰/۵۵۹	۰/۹۷۴	۹۳

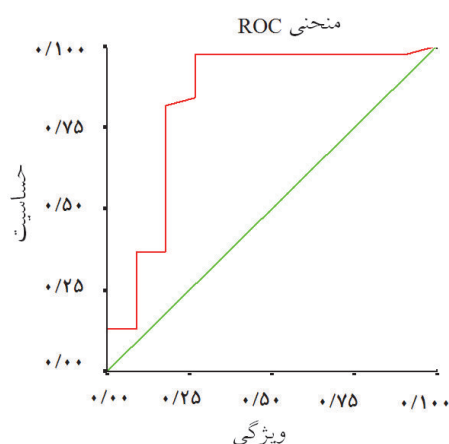
شکل - ۱: منحنی راک مربوط به تیتراژ آنتی DNase

جدول- ۱: ارتباط بین شاخص‌های آماری و سطح آنتی‌بادی‌های سرمی

متغیر	میزان آنتی‌بادی آنتی DNase	میزان آنتی‌بادی آنتی استرپتولیزین	میزان آنتی‌بادی استرپتوکیناز
سطح cut off آنتی‌بادی	۱۴۰	۱۹۵	۲۲۳
حساسیت	۰/۹۲	۰/۹۰	۰/۸۲
ویژگی	۰/۸۲	۰/۸۲	۰/۸۲
ارزش اخباری مثبت	۰/۹۲	۰/۹۲	۰/۹۵
ارزش اخباری منفی	-----	---	----
اندکس کاپا	۰/۷۴	-----	۰/۷۲
سطح زیر منحنی	۰/۹۹-۰/۹۱	۰/۹۹-۰/۹۱	۰/۹۳۴-۰/۷۳۵

P<۰/۰۵ معنی‌دار می‌باشد

مراجعه کرده بودند. هر سه نوع آنتی‌بادی در سرم بیماران و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری داشت. آنتی‌استرپتولیزین با حد مرزی ۱۹۵، حساسیت ۹۰٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۹۲٪ در افتراق دو گروه داشت. میزان آنتی‌بادی بین گروه بیمار و کنترل (۱۰ بیمار از ۵۲ بیمار در مقابل چهار نفر از ۱۶۵ نفر گروه کنترل) به طور واضحی تفاوت داشت و سطح زیر منحنی راک (AUC) معادل=۰/۹۵۱، آنتی‌استرپتوکیناز مثبت (بالتر از ۲۲۳) هم تفاوت واضحی داشت. آنتی‌استرپتوکیناز (تیترا ۲۲۳) حساسیت ۸۲٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۹۵٪ داشت. آنتی DNase (تیترا ۱۴۰) حساسیت ۹۲٪ و ویژگی ۸۲٪، ارزش اخباری مثبت ۹۲٪ داشت. میانگین سنی بیماران با آنتی‌استرپتولیزین مثبت. ۸/۶ سال متفاوت از گروه فاقد آنتی‌بادی (۹/۶ سال) بود (P=۰/۰۴) هم‌چنین میانگین سنی بیماران با آنتی DNase مثبت ۸/۶ سال (با انحراف معیار ۲/۵) با گروه فاقد آنتی‌بادی (۹/۷ سال با انحراف معیار ۲/۱) متفاوت بود (P=۰/۰۳). اما برای آنتی‌بادی استرپتوکیناز چنین تفاوتی وجود نداشت (P=۰/۰۸). در بررسی مقایسه‌ای کشت حلق کودکان مبتلا به گلودرد یا کودکان سالم در مدارس تهران^{۲۰} استرپتوکوک گروه A از ۱۱٪ مبتلایان به گلودرد (۱۷/۱۵۰) جدا شد و نسبت بیمار به ناقل ۷/۱۰ بود. گلودرد استرپتوکوکی در کودکان مدرسه‌ای حداکثر شیوع را داشت. در مطالعه مشابهی استرپتوکوک گروه A از ۳۴٪ کودکان و ۲۰٪ بالغین مبتلا به فارنژیت حاد و ۲۱٪ کودکان مدرسه‌ای (ناقلین سالم) جدا شد.^{۲۳} در مطالعه دیگری در تهران^{۲۲} با هدف بررسی نقش عفونت استرپتوکوک در کودکان ایرانی مبتلا به گلودرد در سنین دو تا ۱۸۰ ماه (میانگین ۶۴ ماه) نشان داده شد که ۳۴/۵٪ کودکان با روش تست سریع



مقادیر مثبت مساوی یا بالاتر	حساسیت	ویژگی - ۱
۱۱۰	۱	۱
۱۱۳	۰/۹۷۴	۰/۹۱۲
۱۲۵	۰/۹۷۴	۰/۸۲۴
۱۴۱	۰/۹۷۴	۰/۶۴۷
۱۵۶	۰/۹۷۴	۰/۵۲۹
۱۶۹	۰/۹۷۴	۰/۴۷۱
۱۸۰	۰/۹۷۴	۰/۳۲۴
۱۹۱	۰/۹۷۴	۰/۲۶۵
۱۹۴	۰/۹۷۴	۰/۲۶۵
۲۰۰	۰/۸۹۵	۰/۲۶۵

شکل- ۳: منحنی راک مربوط به تیترا آنتی‌استرپتوکیناز

بحث

۶۰٪ بیماران ما از جنس مذکر و با میانگین سنی ۸/۹ سال بوده و اغلب در فصل تابستان (۵۷٪) و در مرحله بعد در فصل بهار (۲۳٪)

OCD) با آنتی‌بادی‌های استرپتوکوک ارتباط واضحی مانند مطالعه ما وجود دارد ($P=0/013$). بعضی از مطالعات بروز یا بدتر شدن OCD، توره و تیک را بعد از عفونت استرپتوکوک گزارش کردند. در سال ۱۹۹۸ سوئد^۷ و یک گروه ۵۰ نفره را که عفونت GAS منجر به بروز یا تشدید بیماری‌شان شده بود گزارش کرد. بر خلاف یافته‌های این مطالعه که غالب بیماران در فصل تابستان (۵۷٪) و بهار (۲۳٪) مراجعه کرده بودند بسیاری از منابع تشدید علائم تیک در فصل‌های زمستان و پاییز گزارش می‌شود. عفونت‌های استرپتوکوکی در کشور ما در فصل بهار شایع‌تر است. مطالعه^۸ Luo نشان داد که عفونت استرپتوکوکی جدید در بیماران مبتلا به تیک دو برابر گروه کنترل است. اما بین تشدید علائم بیماری و عفونت جدید استرپتوکوک در بیماران بیش‌تر از وقوع احتمالی نیست و نتیجه‌گیری کرد که در بیماران مبتلا به تیک و یا OCD عفونت‌های جدید استرپتوکوک و تشدید علائم ارتباط واضح ندارد. برعکس Christopher نشان داد که ارتباط بین آنتی‌بادی‌های استرپتوکوکی و سندرم توره وجود نداشته و بهتر است به جای آزمایشات در یک زمان، مطالعات طولی برای پی‌بردن به ارتباط عفونت استرپتوکوک و پانداس انجام شود.^{۱۴} مطالعه کوهورت توسط Shulman نشان داد بیش از ۸۵٪ تیک و OCD ارتباطی با عفونت استرپتوکوک A ندارند و نتیجه‌گیری کرد که ارتباط بین گروه استرپتوکوک A و پانداس علی‌رغم مطالعات فراوان هنوز مشخص نیست و نیاز به بررسی‌های بیش‌تر دارد.^{۱۷} Mabrouk پنج بیمار مبتلا به پانداس را ذکر کرد که با عفونت استرپتوکوک ارتباط داشته است^{۱۶} و استفاده از پنی‌سیلین در فاز حاد و در پروفیلاکسی، تونزیلکتومی و درمان‌هایی مانند تعویض پلاسما و ایمونو-گلوبولین‌های داخل وریدی را در بیماران توصیه کرد. Batuecas درمان موفقیت‌آمیز یک پسر ۱۴ ساله با سندرم پانداس را با عمل تونزیلکتومی گزارش کرده است.^{۱۲} به جز مطالعه Mabrouk که در پنج بیمار مبتلا به پانداس درمان‌های متعددی را استفاده نمود^{۱۶} مطالعات دیگری هم توصیه به درمان‌های متعدد مانند درمان عفونت استرپتوکوک با هدف بهبود علائم پانداس کرده‌اند.^{۱۴-۱۷} مطالعه قبلی در همین مرکز نیز نقش این عفونت را در بیماری تیک و توره کودکان نشان داد در مبتلایان اختلالات حرکتی مثل تیک و توره هر سه نوع آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود نتیجه‌گیری شد که عفونت استرپتوکوک نقش

عفونت استرپتوکوکی و ۱۵/۷٪ کودکان با روش کشت استرپتوکوک از حلق جدا شد. مثبت شدن تست سریع با کشت حلق ارتباط واضحی نشان نداد ($P<0/1$). احتمالاً منفی شدن کشت ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک در تقریباً نیمی (۴۳/۲٪) از کودکان بود. مثبت بودن تست سریع استرپتوکوک تابع سن بیماران بود ($P<0/05$). دیدن Petechia در کام بیماران با مثبت شدن تست سریع در حلق رابطه بسیار معنی‌داری داشت ($P<0/004$). در مطالعه فعلی هم به‌طور واضحی تمام آنتی‌بادی‌های اختصاصی استرپتوکوک در OCD & ADHD بالاتر از گروه کنترل سالم در همان محدوده سنی بود ($P<0/001$) میانگین سنی بیماران دارای آنتی‌بادی ضد استرپتوکوکی حدود ۸-۹ سال بود که سن شایع آنزین‌های استرپتوکوکی است. در بعضی مطالعات تیتراژ دو نوع آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک متفاوت شامل آنتی‌استرپتولیزین و آنتی DNase در کودکان و بزرگسالان اندازه‌گیری شد.^{۱۳،۱۴} در مطالعه Morer^{۱۳} موارد متعددی از تیک و وسواس ناشی از استرپتوکوک را در کودکان گزارش کرد و ارتباط بین عفونت استرپتوکوکی و آنتی‌بادی‌های ضد گانگلیون بازال در بعضی از بیماران سندرم توره حمایت می‌کند. در ۶۶ کودک مبتلا به توره و ۷۲ نفر برای گروه کنترل آنتی‌بادی‌های ضد گانگلیون بازال نیز اندازه‌گیری شد. تیتراژ استرپتولیزین افزایش یافته در ۵۹٪ سندرم توره و ۱۹٪ کنترل مشاهده شد ($P=0/000$). ارتباط بین سندرم توره، ADHD و بیماری وسواس - اجبار OCD متعاقب عفونت استرپتوکوکی اثبات شده^{۹-۱۱} در مطالعه^۳ Murphy تیتراژ استرپتولیزین و آنتی DNase در ۱۳ کودک و بالغی که مبتلا به سندرم توره بودند و در یک گروه همسان گشته بر اساس سن اندازه‌گیری شد. سپس در ۲۳ بیمار بالغ و ۲۳ گروه کنترل و یک گروه ۱۷ نفره شیزوفرنی حاد درمان شده اندازه‌گیری شد. تیتراژ استرپتولیزین و تیتراژ آنتی DNase با نفلومتری لیزری اندازه‌گیری شد. حد مرزی این آنتی‌بادی‌ها بیش‌تر از ۲۵۰ u/ml و ۴۰۰ u/ml در نظر گرفته شد. افزایش تیتراژ استرپتولیزین ۴۰۰ u/ml در نسبت زیادی از کودکان مبتلا به سندرم توره در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. در گروه بالغین هم تیتراژ بالاتر از ۲۵۰ برای آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکی در بالغین مبتلا به توره بیشتر از گروه شیزوفرنی و بالغین سالم بود. میانگین تیتراژ استرپتولیزین و تیتراژ آنتی DNase در هر دو گروه بیماران توره در مقایسه با گروه کنترل در کودکان بیشتر از بالغین بود.^{۱۱} مطالعه^۲ Murphy نشان داد که بین شدت علائم پانداس (تیک و

فراوانی ابتلا به عفونت استرپتوکوک گروه A بتاهمولیتیک (GBHS) بین کودکان با علائم سایکولوژی (PANDAS) مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های روان‌پزشکی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) و کودکان سالم در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۸۹-۱۳۸۸ و ۴۸۳۰ می‌باشد و طرح تحقیقاتی این مقاله نیز با عنوان بررسی فراوانی ابتلا به عفونت استرپتوکوک بتاهمولیتیک گروه A کم‌تر از ۱۸ سال مبتلا به اختلال حرکتی شامل تیک و توره مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۸۵-۸۶ به کد م.ت می‌باشد که با حمایت آن دانشگاه اجرا شده است.

واضحی در اختلالات حرکتی (تیک) کودکان دارد. درمان عفونت‌های استرپتوکوکی با پنی‌سیلین طول‌مدت در جلوگیری از بیماری کمک کننده است.^{۲۵} در بیماران مبتلا به OCD and ADHD احتمالاً عفونت استرپتوکوک نقش واضحی دارد چون هر سه نوع آنتی‌بادی بر علیه استرپتوکوک در بیماران به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل است. درمان عفونت‌های استرپتوکوکی با پنی‌سیلین طول‌مدت امکان‌پذیر است، در مورد درمان‌های تهاجمی‌تر برای درمان پانداس مانند تعویض پلاسما و غیره نیاز به مطالعات تصادفی و شاهددار در آینده می‌باشد. این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان مقایسه

References

- Gereber MA. Group A streptococcus. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, PA; WB Saunders Co.; 2004. p. 870-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(3):470-511.
- 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.
- 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.
- Leonard HL, Swedo SE. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4(2):191-8.
- 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.
- 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.
- Arnold PD, Richter MA. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *CMAJ* 2001;165(10):1353-8.
- Batuecas Caletrio A, Sánchez González F, Santa Cruz Ruiz S, Santos Gorjón P, Blanco Pérez P. PANDAS Syndrome: a new tonsillectomy indication? *J Child Neurol* 2006;21(9):727-36.
- 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.
- Loiselle CR, Wendlandt JT, Rohde CA, Singer HS. Antistreptococcal, neuronal, and nuclear antibodies in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2003;28(2):119-25.
- Danchin MH, Carlin JB, Devenish W, Nolan TM, Carapetis JR. New normal ranges of antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titres for Australian children. *J Paediatr Child Health* 2005;41(11):583-6.
- Mabrouk AA, Eapen V. Challenges in the identification and treatment of PANDAS: a case series. *J Trop Pediatr* 2009;55(1):46-8.
- Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(1):127-30.
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126(3):e557-64.
- Ghaemi E, Tabarrai A, Fazeli MR, Vakili MA, Bazoori M. The prevalence of group A Streptococci carrier in healthy children in Gorgan. *J Gorgan Uni Med Sci* 2000;2(2):55-61.
- 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] Tehran University of Medical Sciences; 1378-1379. [Persian]
- Ghaemi EO, Mansourian AR, Ahmadi AR, Saeidi M, Moradi A, Behnampour N. Seroprevalence of streptococcus, brucella and salmonella infection in mental retarded children in Iran. *Res J Microbiol* 2010;5(10):1063.
- Noorbakhsh S, Tabatabaei A, Barati M, Ebrahimi Taj. Immunoassay chromatographic antigen test for rapid diagnosis of Group A beta hemolytic Streptococcus pharyngitis in children: A cross-sectional study. *Iran J Microbiol (IJM)* 2011;3(2):99-103.
- Jasir A, Noorani A, Mirsalehian A, Schalen C. Isolation rates of Streptococcus pyogenes in patients with acute pharyngotonsillitis and among healthy school children in Iran. *Epidemiol Infect* 2000;124(1):47-51.
- Gharagozloo RA, Darougar F. Evaluation of bacitracin disk for the identification of Group A beta hemolytic Streptococci. *Iran J Public Health* 1974;3(2):79-82.
- Noorbakhsh S, Jalili B, Shamshiri AR, Shirazi E, Tabatabaei A, Taghipour R, et al. The role of group A beta hemolytic streptococcal infections in patients with tic and tourett's disorders. *Tehran Uni Med J (TUMJ)* 2010;68(9):534-40.

A comparative study of streptococcal infection in children with PANDAS: a case-control study

Received: September 12, 2011 Accepted: October 29, 2011

Abstract

Samileh Noorbakhsh M.D.^{1*}
Farideh Ebrahimi Taj M.D.¹
Elham Shirazi M.D.²
Ahmad Reza Shamshiri M.D.³
Azardokht Tabatabaei M.Sc.⁴

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

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

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

Background: Recent evidence suggest that group A β -hemolytic streptococcal (GABHS) infection may increase the risk of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders (PANDAS) composed of the clinical signs of obsessive-compulsive and attention deficit hyperactivity disorders. The objective of this study was to compare the titer of antibodies against GABHS between children with PANDAS and the controls.

Methods: This cross-sectional, case-control study was done in Hazrat Rasoul Hospital, in Tehran, Iran during 2008-2010. We compared serum antibodies streptolysin O, deoxyribonuclease B, and streptokinase against GABHS quantitatively in 79 cases with PANDAS and 39 age-matched controls. The area under ROC curve, sensitivity, specificity and positive predictive value (PPV) of tests were calculated.

Results: Most cases were studied in summer (57%) and spring (23%). The three aforesaid antibodies were higher in the cases ($P=0.001$). Antistreptolysin O (cut-off point 195) had a 90% sensitivity, 82% specificity and a 92% PPV, (CI=95%, 0.99-0.91). Anti streptokinase (cut-off point 223) had an 82% sensitivity, 82% specificity and a 95% PPV, (CI=95%, 0.934-0.735). Anti-DNase (cut-off point 140) had an 82% sensitivity, 82% specificity and a 95% PPV, (CI=95%, 0.99-0.91).

Conclusion: The study demonstrated a possible role for streptococcal infection in PANDAS. We found a significantly higher antibody titer against GABHS in OCD and ADHD cases in comparison with healthy children. Treatment of streptococcal infection is achievable by the use of long-acting penicillin. Use of aggressive treatment schedules like plasmapheresis, IVIG, etc needs further RCT studies.

Keywords: Attention deficit hyperactive disorder, group A β -hemolytic streptococcus, obsessive-compulsive disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders.