

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Marzo 2007

numero 3

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Corea di Sydenham: descrizione di cinque casi

Emilio Palumbo, Maurizio Branchi, Alberto Siani, Cristiana Malorgio, Giuseppina Nasca, Gilberto Bonora

Divisione di Pediatria, Ospedale di Sondrio

Indirizzo per corrispondenza: \textbf{Indirizzo}

SYDENHAM CHOREA: CLINICAL DESCRIPTION OF FIVE CASES

Key words

Abstract

Sydenham chorea is an important cause of acquired chorea in childhood. Although the symptoms of chorea frequently resolve spontaneously in a matter of months, abnormal movements can be debilitating when they are present. We report five cases of children affected by Sydenham chorea, evaluating the clinical and therapeutical aspects of this disease.

SUMMARY

INTRODUZIONE

La corea di Sydenham, denominata anche corea reumatica o minor o ballo di San Vito, rappresenta una vasculite a probabile patogenesi autoimmunitaria a carico dei vasi encefalici, caratterizzata clinicamente da movimenti involontari non ripetitivi e afinalistici, che interessa sino al 10% dei casi di febbre reumatica. Sydenham descrisse per la prima volta questa forma di corea, che porta il suo nome, in un libro pubblicato nel 1686, rendendo tale affezione il primo esempio di disturbo del movimento riportato nella letteratura scientifica. Nota da tempo la sua associazione con la febbre reumatica, attualmente tale affezione viene inserita nell'ambito di tutta una serie di disordini neuropsichiatrici di tipo autoimmune (PANDAS), associati con l'infezione da streptococco Beta-emolitico di gruppo A (disturbi ossessivo-compulsivi, malattia di Tourette, tic cronici), rispetto ai quali va posta in diagnosi differenziale¹. Lo scopo di questo contributo è di descrivere 5 casi di pazienti affetti da corea di Sydenham ricoverati nel periodo compreso tra il maggio 1994 e il giugno 2004 presso il reparto di Pediatria dell'Ospedale Civile di Sondrio, di analizzare gli aspetti diagnostici e terapeutici di tale patologia, sottolineando gli elementi fondamentali nella diagnosi differenziale con gli altri disordini neuropsichiatrici autoimmuni associati allo streptococco.

CASO 1

Sesso femminile, di anni 10. Al ricovero presentava movimenti afinalistici della lingua, caratterizzati da continue estroflessioni intervallate da movimenti verso l'esterno sinistro della cavità buccale, che regredivano durante il sonno, difficoltà di scrittura, divenuta assolutamente incomprensibile e fatta di segni senza alcun significato lessicale, di deambulazione per involontarie contrazione a carico delle cosce che le rendevano difficile anche il mantenimento della stazione eretta e disartria, insorti in pieno benessere da circa una settimana e successivamente intensificatisi. La ragazza si presentava emotivamente colpita da tale situazione, tanto che ormai da cinque giorni si rifiutava di andare a scuola, non voleva incontrare nessuno. In anamnesi due episodi tonsillari rispettivamente 3 e 5 mesi prima la comparsa della sintomatologia neurologica, trattati entrambi con claritromicina, con risoluzione dei sintomi faringo-tonsillari. In entrambi i casi non eseguito tampone faringeo. Gli esami ematochimici evidenziavano: VES 27 mm/ora (<10) PCR 14 mg/L (<5) TAS 1830 UI/ml (<200). All'ecocardiogramma riscontro di rigurgito mitralico di grado lieve. La TAC encefalo risultava nella norma, mentre l'EEG evidenziava dei modici rallentamenti in sede posteriore. Nonostante il trattamento con alopèridolo (0.01 mg/Kg/die) e fenobarbitale (100 mg/die) la sintomatologia ha impiegato un anno per raggiungere una completa risoluzione, senza la persistenza esiti neurologici. Questo lungo periodo di persistenza della sintomatologia, seppur in forma attenuata rispetto all'esordio, ha creato notevoli problemi emotivi e di socializzazione, tanto che la ragazza è ritornata a scuola solo dopo due mesi, dove per la persistenza delle difficoltà di scrittura, ha avuto necessità di un insegnante di sostegno.

CASO 2

Sesso Femminile, 9 anni. Quadro clinico caratterizzato da interessamento degli arti superiori con movimento di estroflessione del gomito ed innalzamento dell'articolazione scapolo-omerale e disartria, insorto da circa due settimane con progressivamente peggioramento dei sintomi. La ragazza presentava un grosso senso di vergogna per questi movimenti bizzarri, tanto che rifiutava qualunque contatto con il personale medico e paramedico, volendo rimanere sempre da sola in camera, senza alcun contatto con altre persone, esclusi i genitori. Tre mesi prima tonsillite trattata con macrolide, con beneficio, senza esecuzione del tampone faringeo. Al momento dell'esordio gli esami ematochimici evidenziavano VES normale, PCR 14 e TAS 840. L'EEG mostrava lievi segni di ipereccitabilità emisferica sinistra, mentre la TAC encefalo era nella norma.

All'ecocardiogramma riscontro di rigurgito mitralico moderato-severo. La sintomatologia neurologica con trat-

tamento con aloperidolo (0.01 mg/kg/die) si è risolta in due mesi, senza la persistenza di esiti. Il danno cardiaco è rimasto invariato a nove anni dall'esordio.

CASO 3

Sesso femminile, anni 10. Giunta alla nostra osservazione per comparsa da circa 10 giorni di clonie agli arti superiori, caratterizzate da movimenti di estroflessione delle dita della mano e del gomito, associate a lieve difficoltà alla deambulazione. La caratteristica di questo caso riguarda il fatto che la prima persona ad accorgersi di questi movimenti bizzarri era stata la maestra a scuola, che inizialmente aveva anche rimproverato la ragazza, credendo che scherzasse, che si sentiva così colpevole di qualcosa che non riusciva a controllare. In anamnesi tre episodi di faringodinia, rispettivamente sei, quattro e tre mesi prima della comparsa dei sintomi, non trattati con antibiotico e senza che in nessun caso fosse stato eseguito il tampone faringeo. Gli esami ematochimici all'esordio evidenziavano VES 18, PCR 22, TAS 520. All'EEG riscontro di rallentamento diffuso. TAC encefalo nella norma. Ecocardiogramma normale. In seguito a trattamento con aloperidolo (0.01 mg/kg/die) si è ottenuta la completa risoluzione del quadro dopo due mesi dell'episodio, anche in questo caso senza esiti.

CASO 4

Sesso maschile, anni 8. All'esordio movimenti afinalistici a carico dell'emisoma sinistro non presenti durante il sonno, caratterizzati da involontarie flessioni dell'avambraccio sul braccio e della gamba sulla coscia, difficoltà nell'articolazione della parola, con la comparsa di balbuzie, insorti da circa

una settimana. L'approccio a questo bimbo è stato più semplice rispetto ai tre casi precedenti, poiché lui non sembrava soffrire di questa situazione e aveva normalmente socializzato con gli altri bimbi ricoverati. In anamnesi due pregressi episodi di tonsillite, rispettivamente cinque e tre mesi prima, non trattati con terapia antibiotica e apparentemente risolti spontaneamente. In entrambi i casi non era stato eseguito il tampone faringeo. Gli esami ematochimici evidenziavano VES 21, PCR 20, TAS 306. All'EEG riscontro di attività di bassa frequenza sulle aree temporali. TAC cranio normale. Ecocardiogramma normale. Il bimbo è stato trattato con valproato al dosaggio di 20 mg/kg/die, ottenendo nel giro di tre mesi la completa regressione della sintomatologia neurologica, senza alcun esito.

CASO 5

Sesso femminile, 7 anni. Sintomatologia neurologica caratterizzata da movimenti afinalistici a carico dell'emisoma destro caratterizzati da movimenti di estroflessione delle dita della mano e contrazioni a carico della coscia e disartria, non presenti durante il sonno, insorti da circa due settimane con andamento progressivamente ingravescente. Anche in questo caso la bimba non ha presentato particolari problemi dal punto di vista emotivo. Tre mesi prima riferito episodio febbrile, senza sintomatologia faringo-tonsillare, regredito dopo trattamento con macrolide. Gli esami ematochimici evidenziavano VES e PCR nella norma, con modico incremento del TAS(360). Sia l'EEG normale che la TAC encefalo risultavano nella norma, mentre l'ecocardiogramma mostrava lievi segni di rigurgito mitralico. La sintomatologia è regredita in cinque mesi dopo trattamento con valproato (20 mg/Kg/die), senza esiti.

Sesso M/F	1/4
Età	Range 7-10 anni (media 8)
TAS (UI/ml)	Range 306-1830 (media 771)
EEG	Lievi e aspecifiche alterazione in 4 pazienti
TAC encefalo	Normale in tutti i pazienti
Ecocardiogramma	Normale in due pazienti Rigurgito mitralico in tre pazienti
Periodo medio tra ultimo episodio tonsillare e comparsa sintomi	3 mesi
Terapia antibiotica per ultimo episodio tonsillare	3 casi su 5 (utilizzato il macrolide)
Periodo di trattamento necessario per completa regressione sintomatologia neurologica	2-5 mesi (tranne un caso che ha richiesto un anno di terapia)
Periodo	

2-5 mesi (tranne un caso che ha richiesto un anno di terapia)

DISCUSSIONE

La corea di Sydenham, seppur molto rara, è una malattia che si può incontrare e a cui quindi bisogna pensare nei bambini con quadro neurologico caratterizzato prevalentemente da movimenti coreiformi. Nei paesi a clima temperato colpisce di solito in estate e nel primo autunno, dopo il picco di incidenza della febbre reumatica in primavera e all'inizio del-

l'estate (tutti i casi descritti erano stati ricoverati nel periodo autunnale) e, come dimostrato anche dalla nostra esperienza, è nettamente più frequente nel sesso femminile. Attualmente tale affezione viene inserita nell'ambito di tutta una serie di disordini neuropsichiatrici di tipo autoimmune (PANDAS), associati con l'infezione da streptococco Betaemolitico di gruppo A (disturbi ossessivo-compulsivi, malattia di Tourette, tic cronici), rispetto ai quali va posta in diagnosi differenziale. La patogenesi è molto probabilmente auto-immunitaria; infatti la teoria più accreditata parla di

un possibile mimetismo molecolare fra antigeni streptococcici e antigeni del tessuto neuronale, per cui si creano anticorpi cross-reattivi specifici sia per antigeni streptococcici, ma anche per antigeni presenti a livello neuronale che, quindi, si legano anche al tessuto nervoso innescando così la cascata infiammatoria con il conseguente danno tissutale². Tale meccanismo auto-immunitario probabilmente è comune anche agli altri disordini neuropsichiatrici associati con l'infezione da streptococco Beta-emolitico di gruppo A. Infatti il sospetto che queste manifestazioni siano di natura autoimmunitaria è confermato da recenti acquisizioni che hanno evidenziato l'aumentata prevalenza di anticorpi diretti verso il nucleo caudato e di alti livelli di anticorpi antineuroni nei pazienti con disturbi ossessivo-compulsivi. Gli anticorpi antineuroni sono più frequenti fra i bambini con tic cronici, mentre i pazienti con sindrome di Tourette hanno più alti livelli di anticorpi diretti verso il nucleo caudato e il putamen³⁻⁵. Dopo l'infezione streptococcica, sia nella corea di Sydenham che negli altri disordini neuropsichiatrici, l'intervallo di tempo prima dell'esordio dei sintomi neurologici è molto variabile, in alcuni casi anche sino a 12 mesi; nella nostra esperienza i sintomi sono insorti dai tre ai sei mesi dopo la sintomatologia faringo-tonsillare o febbrile, probabilmente espressione dell'infezione streptococcica. La corea di Sydenham tipicamente non compare contemporaneamente all'artrite, ma spesso con la cardite⁶. Per tale motivo un esame indispensabile da eseguire in tutti i pazienti è l'ecocardiogramma, che nella nostra esperienza è risultato normale in due casi, in altri due mostrava un rigurgito mitralico di grado lieve, mentre in un caso ha evidenziato un rigurgito severo sempre a livello della valvola mitralica, rimasto invariato a nove anni dall'esordio.

La diagnosi è esclusivamente clinica, basandosi sul riscontro di movimenti rapidi, afinalistici, non ripetitivi, involontari che spariscono nel sonno e possono interessare tutti i muscoli, tranne quelli oculari, spesso associati a disartria e difficoltà di grado variabile nella deambulazione. L'esame neurologico, come in tutti i casi descritti, non mostra nessun difetto della forza muscolare o della percezione sensoriale. Gli esami di laboratorio evidenziano un aumento del TAS, espressione di una pregressa infezione streptococcica, con indici di flogosi normali o solo lievemente alterati. Anche gli esami strumentali non sono di aiuto per la diagnosi, poiché la TAC encefalo risultata normale e l'EEG è normale o può evidenziare alterazioni e di lieve entità e assolutamente aspecifiche, come in quattro dei casi descritti. La diagnosi differenziale rispetto agli altri disordini neuropsichiatrici è spesso ostica e comunque si basa esclusivamente su criteri clinici.

Da un punto di vista epidemiologico i PANDAS si caratterizzano per la maggiore frequenza nel sesso maschile ed il frequente riscontro di familiarità, mentre la corea minor è più frequente nel sesso femminile e non presenta familiarità, ma tali elementi sono scarsamente indicativi per una differenziazione. Dal punto di vista clinico nel 1998 Swedo et al. hanno proposto 5 criteri essenziali per la diagnosi PANDAS: disturbi ossessivo-compulsivi e/o tic, comparsa dei sintomi in età pre-pubere, insorgenza acuta della sintomatologia con esacerbazioni intervallate da improvvise e complete remissioni, durante le esacerbazioni la maggior parte dei pazienti presenta un esame neuropsichiatrico anormale, frequentemente

con ipereattività e movimenti coreiformi, le esacerbazioni sono temporalmente associate ad una infezione da streptococco (7). L'assenza di una franca corea e soprattutto il riscontro di esacerbazioni intervallate a remissione complete permette di differenziare questi disturbi dalla corea minor⁷⁻⁹. Un recente lavoro ha evidenziato che mentre la corea di Sydenham spesso si associa a cardite, i soggetti affetti da PANDAS presentano un ecocardiogramma sempre normale⁸. La diagnosi differenziale ha importanti risvolti anche dal punto di vista terapeutico, poiché mentre nella corea minor la profilassi con penicillina-benzatina riduce il rischio di recidive, nel caso dei PANDAS tale profilassi sembra inefficace⁹.

Il trattamento della corea minor non è ancora stato definitivamente codificato ed ha come fondamentale obiettivo la regressione completa della sintomatologia neurologica con il conseguente rapido reinserimento del bambino nel contesto sociale e scolastico. Attualmente si basa sulla somministrazione di farmaci antipsicotici, come l'aloiperidolo o il risperidone, o antiepilettici come il valproato, la carbamazepina e il fenobarbitale. Gli studi presenti in letteratura evidenziano come attualmente i farmaci di prima scelta per il trattamento sono rappresentati dal valproato e dalla carbamazepina che hanno una efficacia superiore agli antipsicotici¹⁰⁻¹³. Alcune recenti osservazioni, inoltre, suggeriscono come, particolarmente nei casi più gravi, i corticosteroidi possono aiutare ad accelerare il miglioramento^{14,15}. Solo uno studio sembrerebbe dimostrare una efficacia del trattamento con gamma globulina ev, il cui utilizzo comunque non è indicato¹⁶.

Nella nostra esperienza tre pazienti sono stati trattati con aloiperidolo, due con valproato ed in un caso caratterizzato da sintomi più rilevanti l'aloiperidolo è stato associato al fenobarbitale. La sintomatologia è completamente regredita in un periodo variabile dai due ai cinque mesi, eccetto che nel bambino con il quadro clinico più rilevante in cui nonostante l'associazione con aloiperidolo e fenobarbitale la sintomatologia ha impiegato un anno per raggiungere una completa risoluzione. Questi dati rispecchiano la letteratura che evidenzia come nella maggior parte dei casi la sintomatologia si risolve entro 3 mesi, ma non occasionalmente può persistere per 6-12 mesi^{2,6}. Nessuno dei nostri bambini ha presentato esiti, che comunque possono essere frequentemente riscontrati e sono rappresentati per lo più da tic e tremori. Tre dei cinque bambini nelle fasi iniziali della malattia hanno, invece, presentato importanti disturbi emotivi dovuti non alla malattia in sé ma all'ansia e allo sgomento del paziente stesso per i movimenti bizzarri e per le reazioni che essi provocano nelle persone che ignorano questa malattia. Tali difficoltà sono state completamente superate con la regressione della sintomatologia neurologica e solo nel caso più complesso che ha richiesto un trattamento della durata di un anno vi è stato un lento e difficoltoso reinserimento nel contesto sociale e scolastico. Per evitare possibili recidive tutti i nostri bambini hanno eseguito, come previsto per la febbre reumatica, trattamento con wycillina 1.200.000 UI in una somministrazione mensile. La durata prevista per la profilassi è di 6 anni. I casi di corea da noi osservati, caratterizzati da una sintomatologia molto intensa e disturbante e di lunga durata, debbono far riflettere sulla reale scomparsa nei paesi occidentali della malattia reumatica e della corea minor, patologia che seppur rara, si

può ancora incontrare ed è caratterizzata da diverse criticità nell'approccio diagnostico-terapeutico, rappresentate da una diagnosi spesso difficile ed inattesa, che si avvale solo della clinica, senza alcun apporto della neuroradiologia, e da un trattamento ancora non chiaramente codificato.

2005; 20(5): 424-9.

Bibliografia

- Pavone P, Parano E, Rizzo R, Trafiletti RR. Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants. *J Child Neurol* 2006;21(9):727-36.
- Korn-Lubetzki I, Brand A, Steiner I. Recurrence of Sydenham chorea: implications for pathogenesis. *Arch Neurol* 2004;61(8):1261-4.
- Giovannoni G. PANDAS: overview of hypothesis. *Adv Neurol* 2006;99:159-65.
- Hoekstra PJ, Minderaa RB. Tic disorders and obsessive-compulsive disorder: is autoimmunity involved? *Int Rev Psychiatry* 2005;17(6):497-52.
- Murphy TK, Sajid MW, Goodman WK. Immunology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29(2): 445-59.
- Jordan LC, Singer HS. Sydenham chorea in children. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5(4):283-290.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):264-71.
- Snider LA, Sachdev V, Mackaronis JE, Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics* 2004;114(6):748-51.
- Van Toorn R, Weyers HH, Schoeman JF. Distinguishing PANDAS from Sydenham chorea: case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8(4):211-6.
- Golden AS, Haut SR, Moshe SL. Nonepileptic uses of anti-epileptic drugs in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2006; 34(6): 421-32.
- Pena J, Mora E, Cardozo J, Molina O, Montiel C. Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2):374-7.
- Genel F, Arslanoglu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimes. *Brain Dev* 2002; 24(2):73-6.
- Harel L, Zecharia A, Straussberg R, Volovitz B, Amir J. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol* 2000;23(2):147-51.
- Cardoso F, Maia D, Cunningham MC, Valenca G. Treatment of Sydenham chorea with corticosteroids. *Mov Disord* 2003;18(11):1374-7.
- Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. Treatment of acute Sydenham's chorea with methyl-prednisolone pulse-therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(5): 327-30.
- 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*