

MOGUĆNOSTI LIJEČENJA TIKOVA GAMA GLOBULINOM

EUGENIO STOINI, ANAMARIJA MRDEŽA*

Tik je u djece relativno učestala pojava poremećaja pokreta. Uzroci su nejasni, a povezivali su se s različitim psihoemocionalnim i organskim poremećajima. Posljednjih nekoliko godina tikovi se u neke djece, genetski predisponirane, povezuju s autoimunskim poremećajima na razini bazalnih ganglija, a pokrenutih infekcijama uzrokovanih beta streptokokom skupine A. Nakon tih spoznaja tikovi se ubrajaju u skupinu poremećaja pokreta uzrokovanih streptokoknim infekcijama (PANDAS). Na osnovi novih etioloških spoznaja došlo se do zaključka da uporaba gama globulina u nekih bolesnika može dovesti do definitivnog izlječenja tika.

Deskriptori: TIKOVI – terapija lijekovima, genetika, etiologija; GAMA GLOBULINI

DEFINICIJA

Tikovi su nekontrolirani, nesvrhoviti, stereotipni pokreti pojedinih dijelova tijela. Može biti zahvaćen svaki dio tijela, ali postoje predominantni organi i tjelesni dijelovi na kojima se ove smetnje manifestiraju. Postoje tri skupine tikova: prolazni tik djece školske dobi, kronični tik i tik u sklopu Gilles de la Tourette i opsesivno-kompluzivnog sindroma (1, 2).

UVOD I KLINIČKA SLIKA

U skupinu nekontroliranih pokreta ubrajaju se i tikovi. Tik je relativno učestalo patološko stanje u djece, adolescenciji i manje u odraslih ljudi (s učestalošću 1-3% dječje populacije), a karakterizirano različitim nevoljnim pokretima i reakcijama. To je stanje ponavljajućih, neritmičkih, iznenadnih, brzih, stereotipnih, nevoljnih motoričkih pokreta ili nekontroliranih glasovnih (verbalnih) manifestacija (1, 2). Klasificiraju se kao motorički, glasovni (verbalni) i kompleksni napadaji. Najčešći oblici motoričkih tikova su trep-

tanje očnim kaptima, trzanje i nagli pokreti vrata, trzanje ramenima i grimase (1-3).

Najčešći oblici glasovnih (verbalnih) tikova su dugotrajni suhi, podražajni kašalj, "pročišćavanje" ždrijela, šmrkanje i napadaji promuklosti. Složeni motorički tikovi su obično dugotrajni, a često uključuju "teatralnost", oponašanje različitih pokreta, kao što su dodirivanje različitih dijelova tijela, zastajkivanje u hodu, njuškanje pojedinih predmeta ili ušmrkavanje različitih tvari. Također uključuju i brojne druge nekontrolirane pokrete i reakcije, kao što su skakanje, distonične motoričke kretnje, koprolalija (nesocijalno i neprikladno pražnjenje stolice - obavljanje nužde). Katkad je popraćen ehokinezom (automatsko oponašanje tuđih ili osobnih pokreta).

Složeni glasovni (vokalni) tikovi su često popraćeni promjenom visine glasa, zastajkivanjem u govoru, izgovaranjem riječi izvan konteksta razgovora, ponavljanjem istih riječi; eholalijom (ponavljanje svojih i tuđih riječi) i koprolalijom (neprikladno obavljanje nužde) (1 - 6).

sliku i terapiju. Donedavno se smatralo da je riječ isključivo o neurološkim, psihološko-psihijatrijskim poremećajima, koji zahtijevaju psihološko-psihijatrijski pristup i tretman. Smatralo se da mogu biti popratna pojava drugih neuroloških i psihijatrijskih bolesti (1, 2).

Posljednjih dvadesetak godina stječu se nove spoznaje o patogenezi tika, koje upućuju na to da nije riječ isključivo o psihološko-psihijatrijskim poremećajima. Sve veći broj ispitivanja upućuju na povezanost akutnih streptokoknih infekcija uzrokovanih β -hemolitičkim streptokokom skupine A i poremećaja tjelesnih pokreta (3-23).

Prije su se streptokokne infekcije povezivale s kasnim komplikacijama (reumatska groznica, akutni poststreptokokni glomerulonefritis i Sidenhajmova koreja), koje se danas rijetko viđaju. U većeg broja bolesnika s poremećajem tjelesnih kretnji, posebice onih s Gilles de la Touretteovim sindromom, opsesivno-kompulzivnim sindromom i kroničnim tikom, dokazana su protutijela protiv neuronskih stanica bazalnih ganglija i malog mozga; posebice nukleus kaudatusa i putamena. Smatra se da se alergeni (proteini) iz stanične membrane streptokoka vezuju za receptore (epitope) stanica neurocita u bazalnim ganglijama i malom mozgu (ekstrapiramidni sustav), blokiraju ih i uzrokuju smetnje

* Opća bolnica Šibensko-kninske županije

ETIOLOGIJA

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Eugenio Stoini, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Odjel za dječje bolesti, 22000 Šibenik

Više od pedeset godina tik je predmet medicinskih istraživanja, uključujući posebice etiologiju, patofiziologiju, kliničku

postsinaptičke transmisije, a to se klinički manifestira poremećajima tjelesnih pokreta i pojavom tikova (3-23). Ovi se dokazi baziraju na brojnim imunološkim istraživanjima, uz povezivanje serumske vrijednosti AST-0 i koncentracije antineuronalnih protutijela u djece s poremećajima kretanja (3-23). Takvi se rezultati nalaze i u djece sa Sidenhajmovom korejom (15, 23), što vjerojatno potvrđuje rezultate ovog istraživanja i teoriju.

Navedeni se rezultati istraživanja ne odnose na svu djecu (bolesnike) s navedenim smetnjama tjelesnih kretanja. To se odnosi na određenu (manju ?) skupinu bolesnika, vjerojatno genetski predodređenu (3-23), pa se rezultati ovog ispitivanja trebaju promatrati kao jedan od mogućih patofizioloških mehanizama nastanka poremećaja bolesti, a time i na terapijski pristup.

TERAPIJA

Dosadašnja terapija poremećaja pokreta, pa i tikova, bila je nespecifična. Primjenjivali su se različite metode i lijekovi, jer se smatralo da je riječ o psihijatrijskim bolestima, a tikovi psiho-emocionalnim poremećajima. U terapiji su se primjenjivali psihoterapija, bihevioralna terapija, sedativi i dr. U opsesivno-kompulzivnom i Gilles de la Touretteovom sindromu uz navedeno se primjenjuju i različiti psihofarmakološki lijekovi, kao što su dopaminski blokatori (Haloperidol, Penflumidol, Primozide, Clonidine i sl.), različiti supresijski tretmani, hidroterapija, botulin toksin, imunomodulacijska terapija, kirurški zahvati i dr. Tretman je multidisciplinarni, a rezultati su relativno nezadovoljavajući (1, 2).

Nakon novih, imunoloških spoznaja imunoglobulini postaju sve zanimljiviji za liječenje ovih patoloških stanja. Budući da je riječ o autoimunim oštećenjima živčanih stanica, smatra se da imunoglobulini mogu blokirati i stabilizirati epitope na neurocitima oštećenih bazalnih ganglija i da mogu ukloniti ili smanjiti kliničke manifestacije poremećaja (bolesti). To su svojim terapijskim pokušajima dokazali brojni autori (3-10, 12-23), iako ima i onih koji smatraju da je terapijski učinak

imunoglobulina, u usporedbi s placebo efektom jednak, te da gama-globulini nemaju terapijskog učinka u ovim patološkim stanjima (11). Odabir bolesnika za tretman gama-globulinima provodi se pomoću "Yale Global Tic Severity Scale" (11, 16).

Jedna od mogućih shema terapije kroničnih tikova obuhvaća posebnu skupinu djece, u koje je dokazano postojanje antineuronalnih protutijela, antistreptokokna DNA-B i povišen AST-0. Uvede se Pronison 1 mg/kg četiri dana, nakon toga se ordinira jednokratna doza gama-globulina i.v. u dozi 700 mg/kg, a podijeli se u dva dana. Kontrola (serumskih neuronalnih protutijela i AST-0) obavlja se nakon osam dana. Ovakav tretman dovodi do nestanka simptoma tika u više od 80% bolesnika, i smatra se da su takva djeca definitivno izliječena (11).

ZAKLJUČAK

Usprkos nedvojbenim, znanstveno dokazanim etiološkim i patofiziološkim procesima, u bolestima poremećaja pokreta, kao i većine autora (koji se ovom problematikom bave) o korisnosti terapijske primjene gama-globulina, potrebna su dodatna iskustva i dokazi, jer je riječ o izrazito skupom načinu liječenja s relativno nejasnim rezultatima. Zbog toga ovaj način terapije nije u našoj sredini i u većini zemalja još prihvaćen.

LITERATURA

- Haslam HAR. The nervous system. U: Behrman ER, ur. Nelson Textbook of Pediatrics, 17. izd. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokio: W. B. Saunders company, 1992:1473-538.
- Menkes HJ, Sarnat BH, Maria LB. Child Neurology. 7. izd. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1-470.
- Edwards MJ, Dale RC, Church AJ, Giovannoni G, Bhatia KP. A dystonic syndrome associated with anti-basal ganglia antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:914-6.
- Zykov VP, Shcherbina AY, Novikova EB, Shvabrina TV. Neuroimmune aspects of pathogenesis of Tourette's syndrome and experience in the use of immunoglobulins in children. Neurosci Behav Physiol 2009;39:635-8.
- Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. Curr Opin Pediatr 2009;21:127-30.
- Ogasawara S, Kaneko MK, Price JE, Kato Y. Characterization of anti-podoplanin monoclonal antibodies: critical epitopes for neutralizing the inter-

- action between podoplanin and CLEC-2. Hybridoma (Larchmt) 2008;27:259-67.
- Teixeira AL, Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Lauterbach EC. Antibasal ganglia antibodies, immunomodulation, and antibiotics in „poststreptococcal“ adult neuropsychiatric disorders: not yet ready for „prime time“. Cogn Behav Neurol 2008;21:124-5.
- Liu X, Wang Y, Li D, Ju X. Transplantation of rat neural stem cells reduces stereotypic behaviors in rats after intrastriatal microinfusion of Tourette syndrome sera. Behav Brain Res 2008;186:84-90.
- Edwards MJ, Dale RC, Church AJ, Trikouli E, Quinn NP, Lees AJ, Giovannoni G, Bhatia KP. Adult-onset tic disorder, motor stereotypies, and behavioural disturbance associated with antibasal ganglia antibodies. Mov Disord 2004;19:1190-6.
- Snider LA, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. Mol Psychiatry 2004;9:900-7.
- Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CG. Lack of intravenous immunoglobulins on tics: a double-blind placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2004;65:537-42.
- Hoffman KL, Horing M, Yaddanapudi K, Jababo O, Lipkin WI. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. J Neurosci 2004;24:1780-91.
- Swedo SE. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). Mol Psychiatry 2002;(Suppl 2):S24-5.
- Singer HS. The treatment of tics. Curr Neurol Neurosci Rep 2001;1:195-202.
- Visvanathan K, Trifiletti R, Altemus M, Zabriske JB. Autoimmune mechanisms in movement disorders. Semin Pediatr Neurol 2000;7:103-7.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. Lancet 1999;354:1153-8.
- Liu E, Robertson RL, du Plessis A, Pomeroy SL. Basal ganglia germinoma with progressive cerebral hemiatrophy. Pediatr Neurol 1999;20:312-4.
- Gause C, Morris C, Vernekar S, Pardo-Villamizar C, Grados MA, Singer HS. Antineuronal antibodies in OCD: Comparisons in children with OCD-only, OCD+chronic tics and OCD+PANDAS. J Neuroimmunol 2009;214:118-24.
- Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. Curr Opin Pediatr 2009;21:127-30.
- Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, Meyer L, Wachtel C, Anam S, Rabinovitz B. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. Pediatrics 2009;122:273-8.
- Hoekstra PJ, Minderaa RB. Tic disorders and obsessive-compulsive disorder: is autoimmunity involved? Int Rev Psychiatry 2005;17:497-502.
- 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.
- Arnold PD, Richter MA. In obsessive-compulsive disorder and autoimmune disease? CMAJ 2001;165:1353-8.

S u m m a r y

THE POSSIBILITIES OF TREATING TICS WITH GAMMA GLOBULINS

E. Stoini, A. Mrdeža

Tics are a relatively common movement disorder in children. Although the causes are unclear, tics have been associated with various psychoemotional and organic disorders. Over the last several years tics in certain genetically predisposed children have been related, at the level of basal ganglia, to autoimmune disorders caused by group A beta-hemolytic streptococcal infections. Therefore, tics have been referred to as pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS). Based on recent etiologic research, it can be concluded that the use of gamma globulins in the management of tics might result in complete healing in certain patients.

Descriptors: TICS – drug therapy, genetics, etiology; GAMA GLOBULINS

Primljeno/Received: 31. 8. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 9. 2009.