

## De streptokok in de psychiatrie

S.W.H.M. VAN BOMMEL, H.J.G.M. VAN MEGEN, H.G.M. WESTENBERG

**ACHTERGROND** Recent is de hypothese gepostuleerd dat psychiatrische stoornissen op de kinderleeftijd veroorzaakt zouden kunnen worden door infecties met groep-A-bèta-hemolytische streptokokken (GABHS). Als model voor de pathogenese van deze subgroep van psychiatrische aandoeningen bij kinderen (pediatric, auto-immune, neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) werd de chorea van Sydenham voorgesteld. Deze neurologische aandoening wordt veroorzaakt door een kruisreactie van antilichamen tegen groep-A-bèta-hemolytische streptokokken en bepaalde epitopen in de basale ganglia. In het bloed van patiënten met deze aandoening zijn antineuronale antilichamen aanwezig. Bovendien is er een marker gevonden (antigen D8/17 op de B-lymfocyt), die vaker bij patiënten met chorea van Sydenham voorkomt.

**DOEL** Bundelen en samenvatten van het onderzoek naar een mogelijke immunologische genese van de dwangstoornis.

**METHODE** Literatuuronderzoek over de periode 1980 tot 1999, door middel van Medline.

**RESULTATEN** Uit kleinschalige studies en gevalsbeschrijvingen is gebleken dat er inderdaad een subgroep van kinderen met psychiatrische stoornissen bestaat bij wie na een GABHS-infectie klachten ontstonden. Tevens zijn bij deze kinderen antineuronale antilichamen en het D8/17-antigen aangetoond.

**CONCLUSIE** Nader onderzoek met grotere patiëntenaantallen zal in de toekomst deze hypothese verder moeten toetsen. Wanneer de hypothese juist blijkt, heeft dit natuurlijk diagnostische en therapeutische consequenties. Diagnostiek bij kinderen met psychiatrische aandoeningen zou zich in de toekomst dan ook moeten richten op het aantonen van infecties. Behandeling zou meer gericht moeten zijn op het behandelen en voorkomen van infecties.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 3, 157-166]

**TREFWOORDEN** auto-immuniteit, PANDAS, psychiatrische symptomen, streptokokkeninfectie

Streptokokken zijn zeer frequent voorkomende pathogenen in de geneeskunde. De groep-A-bèta-hemolytische streptokokken vormt de meest voorkomende subgroep van streptokokken (> 95% van alle streptokokkeninfecties); zij zijn bekende veroorzakers van onder andere huidinfecties (impetigo, erysipelas), keelinfecties (tonsillitis, pharyngitis) en roodvonk. Behandeling van streptokokkeninfecties is gericht op symptoom-

bestrijding en op preventie van complicaties; penicilline en erytromycine zijn hierbij de antibiotica van eerste keuze. Complicaties ten gevolge van infecties met streptokokken zijn onder meer: acuut reuma, endocarditis en acute glomerulonefritis (Kumar e.a. 1994). Een minder bekende complicatie is de chorea van Sydenham: een neurologische aandoening die bijna uitsluitend bij kinderen voorkomt. Recent werden aanwij-

zingen gevonden dat ook bij psychiatrische symptomen op de kinderleeftijd complicaties van een streptokokkeninfectie een rol kunnen spelen (Swedo 1994). In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de literatuur over de relatie tussen streptokokkeninfecties en psychiatrische symptomatologie en zal deze relatie kritisch worden beschouwd.

## DE OBSERVATIES

De hypothese dat een streptokokkeninfectie ten grondslag zou kunnen liggen aan het ontstaan van psychiatrische aandoeningen op de kinderleeftijd, werd ontwikkeld naar aanleiding

van een tweetal parallel aan elkaar lopende observaties (zie tabel 1).

De eerste observatie was een hoge prevalentie van dwangsymptomen bij patiënten die lijden aan de chorea van Sydenham (Swedo e.a. 1989a). Enkele van deze patiënten voldeden zelfs geheel aan de DSM-IV-criteria voor obsessieve compulsieve stoornis (OCS). De associatie tussen OCS en Sydenhams chorea werd overigens al in 1894 geopperd door Sir William Osler, die 'a certain perseverativeness of behavior' beschreef bij patiënten met Sydenhams chorea. Later werd ook door andere auteurs een relatie beschreven (Chapman e.a. 1958; Grimshaw 1964; Freeman e.a. 1965). In het eerder genoemde onderzoek van

TABEL 1 Infectie, psychiatrische aandoening en behandeling in verschillende onderzoeken

Auteur	Jaar	Grootte van onderzochte groep	Aandoening	Gerelateerde infectie (aantal patiënten)	Succesvolle behandeling (aantal patiënten)
Kondo e.a.	1978	n = 1	SGT	GABHS	Prednison
Matarazzo	1992	n = 2	SGT	GABHS	ACTH Prednisolon
Kiessling e.a.	1993	n = 8	ticstoornis	GABHS	Penicilline (4)
Allen e.a.	1995	n = 4	ticstoornis en/of OCS	GABHS (2) virus (2)	Plasmaferese (2) Prednison (1) IVIg (1)
Tucker e.a.	1997	n = 3	ticstoornis en OCS	GABHS	Antibiotica Plasmaferese
Sokol e.a.	1997	n = 3	anorexia nervosa	GABHS Ebstein-Barr BLWI	Antibiotica (1)
Perlmutter e.a.	1998	n = 1	ticstoornis en OCS	GABHS	Antibiotica IVIg
Swedo e.a.	1998	n = 50	ticstoornis en/of OCS	GABHS BLWI	

OCS: obsessieve compulsieve stoornis; SGT: syndroom van Gilles de la Tourette; GABHS: groep-A- $\beta$ -hemolytische streptokok; BLWI: bovensteluchtweginfectie; IVIG: intraveneuze immunoglobulinen

Swedo e.a. (1989a) werd een groep patiënten met Sydenhams chorea ( $n = 23$ ) vergeleken met een groep patiënten met acuut reuma ( $n = 14$ ). In de eerste groep kwamen significant meer obsessieve gedachten en compulsieve handelingen voor. Andersom zagen zij dat in een groep van 54 kinderen met OCS, eenderde choreatiforme bewegingen vertoonde (Swedo e.a. 1989b). In een later onderzoek (Swedo e.a. 1993) vonden zij dat 82% van de kinderen met de chorea van Sydenham ( $n = 12$ ) OCS-klachten had. Deze klachten begonnen enkele weken voordat de chorea ontstond en lieten dezelfde wisseling in intensiteit zien als de motorische symptomen.

Een tweede observatie was dat er bij kinderen met OCS en/of ticstoornissen een subgroep leek te bestaan van kinderen bij wie de klachten een sterk episodisch beloop hadden: er waren perioden met exacerbaties en perioden waarin de klachten bijna verdwenen waren. De exacerbaties werden vaak gezien na een infectie met groep-A- $\beta$ -hemolytische streptokokken (GABHS). De eerste gevalsbeschrijving waarin een relatie wordt gelegd tussen een psychiatrische aandoening en een GABHS-infectie dateert uit 1978 (Kondo & Kabasawa). Zij beschreven een elfjarige Japanse jongen die ongeveer tien dagen na een koortperiode het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) ontwikkelde. Er werd een verhoogde titer van antistreptolysine O (ASO) gevonden, hetgeen wijst op een GABHS-infectie. De standaardbehandeling met onder andere haloperidol liet geen verbetering van het klinisch beeld zien, behandeling met prednisolon wel. Kiessling e.a. beschreven acht kinderen met een recent doorgemaakte of nog aanwezige GABHS-infectie en een exacerbatie of een eerste presentatie van een ticstoornis (Kiessling e.a. 1989). In vier gevallen was behandeling met penicilline alleen voldoende om de klachten te laten verdwijnen. In Brazilië werd melding gemaakt van twee kinderen met een acuut begin van GTS na een doorgemaakte streptokokkeninfectie (Matarazzo 1992). Standaardbehandeling gaf geen verbetering van de klachten, maar na behandeling met ACTH en

prednison knapten deze kinderen duidelijk op. In één van deze twee gevallen keerden de klachten terug bij het recidiveren van de infectie. Door Allen e.a. (1995) werd een viertal kinderen beschreven met OCS en/of ticstoornissen bij wie de klachten plotseling waren ontstaan of verergerd. Twee van hen hadden een GABHS-infectie doorgemaakt (aangetoond door middel van een positieve keelkweek); de andere twee hadden een recente virale infectie in de anamnese. Twee werden behandeld met plasmaferese, één met intraveneuze immunoglobulinen en één met prednison. Alle vier knapten zij na behandeling op. Door Giedd e.a. (1996) werden de resultaten gepubliceerd van het MRI-onderzoek dat werd verricht vóór, tijdens en na de behandeling van één van deze vier gevallen. Het volume van de nucleus caudatus, globus pallidus en het putamen werd bepaald: vóór behandeling was het volume van de basale ganglia significant groter dan na behandeling met plasmaferese (na plasmaferese was er een afname van 24% van de nucleus caudatus, 12% van het putamen en 28% van de globus pallidus). In 1996 beschreven Tucker e.a. een twaalfjarig meisje met een atypische, recidiverende, behandelingsresistente vorm van OCS en tic-stoornis, samengaand met separatieangst en leerproblemen. Zij had tevens recidiverende bovenste-luchtweginfecties. In een periode van anderhalf jaar werd tweemaal een GABHS-infectie geconstateerd, waarna haar klachten gemeten met de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale ( $\gamma$ -BOCS) toenamen. Behandeling met antibiotica en plasmaferese gaven verbetering van de symptomen. Stoppen van de profylactische behandeling met penicilline gaf onmiddellijke exacerbatie van de klachten. MRI-onderzoek liet bij dit patiëntje een toename van het volume van de nucleus caudatus zien; na behandeling nam dit volume af. Perlmutter e.a. (1998) beschreven een vijfenhalfjarig meisje met een acuut begin van OCS en ticstoornis na een streptokokkeninfectie. Bij het recidiveren van deze infectie namen de psychiatrische klachten telkens toe. Behandeling met antibiotica en

intraveneuze immunoglobulinen verminderde de klachten.

De grootste groep kinderen met mogelijk infectiegerelateerde OCS- en tic-klachten ( $n = 50$ ) werd onderzocht door Swedo e.a. (1998). In dit onderzoek bleek een hoge comorbiditeit te bestaan tussen GABHS-gerelateerde OCS- en/of tic-klachten enerzijds en ADHD, affectieve stoornissen en angststoornissen anderzijds (respectievelijk 40%, 42% en 32%). Ook andere symptomen zoals emotionele labiliteit, separatieangst, motorische hyperactiviteit, zenuwachtig en onrustig gedrag, nachtmerries, ongepast gedrag en nieuwe bedrituelen en -angsten werden bij hun patiëntjes waargenomen. Deze symptomen wisselden in ernst gelijktijdig met de OCS- en/of tic-klachten. Van de 26 kinderen uit deze groep die op choreatiforme bewegingen werden getest, had slechts één van hen geen bewegingsafwijkingen. De leeftijd waarop de klachten begonnen, was gemiddeld 7,4 jaar voor OCS en 6,3 jaar voor ticstoornissen. De verhouding tussen jongens en meisjes was 2,6 : 1. De relatie met GABHS-infecties werd vastgesteld door middel van medische dossiers en heteroanamnese van de ouders. Bij 22 (44%) kinderen begonnen de symptomen na een aangetoonde GABHS-infectie, bij 14 anderen (28%) na een pharyngitis en bij 1 kind (2%) na blootstelling aan GABHS. Binnen deze groep van 50 kinderen waren in totaal 144 exacerbaties, waarvan 45 (31%) geassocieerd waren met een aangetoonde GABHS-infectie, 60 (42%) met een bovenste-luchtweginfectie en 6 (4%) met een aangetoonde blootstelling aan GABHS.

Behalve beschrijvingen van kinderen met een acuut begin van hun ticstoornis en/of OCS werden in 1997 ook drie gevallen beschreven van kinderen met een exacerbatie of acuut ontstaan van anorexia nervosa na een infectie (Sokol e.a. 1997). Een van deze kinderen had in zijn vroege jeugd een periode met tics doorgemaakt. Een van de kinderen had een Ebstein-Barr-infectie doorgemaakt, bij de andere twee werd een GABHS-infectie vastgesteld (anti-streptokokken DNase B-positief). Na behandeling met antibiotica werd

bij één patiënt verbetering van de klachten gezien. Bij de twee anderen verminderden de klachten tegelijkertijd met het afnemen van de infectieuze klachten, zonder dat antibiotische behandeling nodig was.

#### IMMUNOLOGISCHE ASPECTEN

In een aantal onderzoeken is gekeken naar de aanwezigheid van antilichamen tegen bepaalde delen van de hersenen (antineuronale antilichamen) bij kinderen met ticstoornissen en/of OCS. Kiessling e.a. onderzochten een groep van vijftig kinderen met ADHD. Van deze kinderen had een aantal ( $n = 24$ ) ook bewegingsstoornissen (tics, GTS en choreatiforme bewegingsafwijkingen). De kinderen werden onderzocht op antistreptolysine O (ASO) en antineuronale-antilichamentiters. In de groep kinderen met bewegingsstoornissen kwamen significant hogere titers voor van zowel ASO als antineuronale antilichamen: 44% van hen was sterk positief voor antineuronale antilichamen. In 1994 onderzochten zij een groep van negentien kinderen met ADHD én OCS-klachten (met of zonder tics) en negentien kinderen met ADHD zonder OCS- of tic-klachten (Kiessling e.a. 1994). De kinderen met OCS-klachten hadden significant vaker antilichamen in hun bloed gericht tegen de nucleus caudatus, het putamen of beide. In een studie waarin de titer antineuronale antilichamen van een groep van 41 kinderen met GTS werd vergeleken met 39 controles, werd een significante verhoging van de titer in de GTS-groep waargenomen (Singer e.a. 1997). Ook in de eerder genoemde gevalbeschrijving van Tucker e.a. (1996) werden antineuronale antilichamen gevonden.

Naast de gevonden antineuronale antilichamen zijn er ook aanwijzingen dat het monoclonale D8/17-antilichaam dat het betreffende antigeen op de B-lymfocyten herkent, een rol speelt bij de psychiatrische complicatie van streptokokkeninfecties.

Antilichamen zijn glycoproteïnen die tot

expressie worden gebracht op het oppervlak van de B-lymfocyten. Deze antilichamen kunnen zich binden aan antigenen. De plaats die door het antilichaam wordt herkend op het antigen, heet epitoot. Antilichamen kunnen zowel vreemde epitopen herkennen (bijvoorbeeld op de streptokok) als epitopen op lichaamscellen (auto-immunreactie). Monoclonale antilichamen worden geproduceerd door bijvoorbeeld muizen te immuniseren met antigenen. De geogste B-cellen worden gefuseerd met een myeloïde cellijn. Na screening en selectie ontstaat een cellijn die het gewenste antilichaam in groten getale produceert. Het monoclonale antilichaam D8/17 is oorspronkelijk bereid door muizen te immuniseren met B-cellen van patiënten met acuut reuma. Dit antilichaam herkent dus B-cellen die zijn gericht tegen epitopen die een rol spelen bij acuut reuma. Het D8/17-antilichaam herkent echter ook een groot aantal weefsels (bijvoorbeeld hartspier). Sterke binding van D8/17 duidt dus op hogere aantallen B-lymfocyten gericht tegen antigenen die door de B-cellen worden herkend, of op weefsels die epitopen bezitten die door antilichamen worden herkend, zodat ze eraan kunnen binden.

Aanwijzingen dat deze antigenen een rol spelen, stammen in eerste instantie uit onderzoek bij acuut reuma. Niet alleen deze groep patiënten, maar ook hun niet-aangedane familieleden bleken een verhoogd aantal D8/17-positieve B-cellen te hebben. Swedo e.a. waren de eersten die het vóórkomen van deze antigenen onderzochten bij GABHS-gerelateerde OCS en/of ticstoornissen ( $n = 27$ ), Sydenhams chorea ( $n = 9$ ) en bij 24 gezonde kinderen (Swedo e.a. 1997). In beide patiëntengroepen was het percentage kinderen met een positieve D8/17-antigenreactie (positief bij 12% of meer van alle B-cellen D8/17 positief) hoger dan die van de groep met gezonde vrijwilligers (85% bij de GABHS-groep, 89% bij de groep met Sydenham en 17% in de groep met gezonde kinderen). In een ander onderzoek werden 31 kinderen met ticstoornissen en/of OCS vergeleken met een gezonde controlegroep van

21 kinderen (Murphy e.a. 1997). Het gemiddelde percentage B-cellen dat met D8/17-antilichamen reageerde, was significant hoger in de patiëntengroep (gemiddeld 22% tegenover 9% in de controlegroep). De rol van het D8/17-antigen werd ook bij een groep kinderen met autisme ( $n = 18$ ) onderzocht (Hollander e.a. 1998, 1999). Van deze groep kinderen was 78% positief voor het D8/17-antigen. Hoe meer B-lymfocyten een positieve reactie vertoonden met het D8/17-antigen, hoe meer dwangklachten er werden gezien (gemeten met de Y-BOCS). Ook bleek het klinisch effect van selectieve serotonineheropnameremmers te correleren met dit percentage.

Een onderzoek van Mittleman e.a. (1997) naar de aanwezigheid van interleukinen en andere cytokinen in de liquor van kinderen met OCS liet zien dat er een relatieve toename is van cytokinen die wijzen op een 'cell-mediated' immuunproces. Dit kan passen bij een GABHS-infectie.

#### DE HYPOTHESE

In 1994 werd door Swedo naar aanleiding van de bevindingen tot dan toe en haar eigen observaties bij kinderen met OCS in het National Institute of Mental Health (NIMH) voor het eerst een model voorgesteld waarmee het ontstaan van streptokokkengerelateerde OCS- en tic-klachten bij kinderen kan worden verklaard. Dit model is identiek aan het model voor de pathogenese van de chorea van Sydenham, een neurologische afwijking die in 1686 voor het eerst werd beschreven door Thomas Sydenham en die bijna uitsluitend voorkomt op de kinderleeftijd (80% tussen de vijf en vijftien jaar). De chorea wordt gekenmerkt door snelle, irregulaire, doelloze en onwillekeurige bewegingen van romp, extremiteiten en gezicht. Er kan ook sprake zijn van spierzwakte, hypotonie en emotionele labiliteit. De chorea van Sydenham wordt beschouwd als een auto-immuunziekte, waarbij tijdens een infectie met een groep-A- $\beta$ -hemolytische streptokok antilichamen worden gevormd die een kruisreactie

geven met neuronale cytoplasmatische epitopen in de nucleus caudatus en de subthalamische kernen (Rowland 1995). De keelkweek is positief voor GABHS in 0-40% van de gevallen en de ASO-titer is verhoogd in 18-100% van de gevallen (Moore 1996). Bij patiënten die lijden aan de ziekte, zijn de zogenaamde antineuronale antilichamen in 46% van de gevallen in het bloed aantoonbaar (Husby 1976). Tevens zijn patiënten met de chorea van Sydenham significant vaker positief voor het antigeen-D8/17 (80-90% positief tegenover 5-15% in de normale bevolking) (Swedo e.a. 1997). Het percentage B-lymfocyten dat deze marker draagt, is genetisch bepaald. Patiënten met de chorea van Sydenham worden behandeld met neuroleptica en steroïden. Het is ook van belang hen preventief te behandelen met penicilline (Moore 1996).

Naar analogie van het mechanisme beschreven bij de chorea van Sydenham stelt Swedo (1994) dat een subgroep van OCS en ticstoornissen bij kinderen mogelijk verklaard kan worden door een model waarbij antineuronale antilichamen door een kruisreactie met cytoplasmatische epitopen verantwoordelijk zijn voor een ontstekingsproces in de basale ganglia. De onderzoeken naar de aanwezigheid van antineuronale antilichamen en antigeen-D8/17 passen binnen de hypothese.

Naar aanleiding van deze hypothese en hun eigen waarnemingen beschrijven Allen e.a. (1995) een aantal criteria waarmee een subgroep van kinderen met een infectiegerelateerde neuropsychiatrische aandoening te classificeren is. De criteria voor deze zogenaamde PITANDS (pediatric, infection-triggered, auto-immune neuropsychiatric disorders) zijn: (1) De eerste symptomen van de psychiatrische aandoening zijn ontstaan na het derde levensjaar en voor de puberteit. (2) Er wordt ten minste eenmaal voldaan aan de diagnostische criteria voor OCS en/of ticstoornissen. (3) Het begin van de klinisch significante symptomen is abrupt, en/of er is een patroon van plotselinge, recidiverende klinisch significante symptoomexacerbaties en -remissies. (4) De toe-

name van symptomen komt niet uitsluitend voor tijdens een periode van stress of ziekte en is zo ernstig dat medische behandeling noodzakelijk is.

Onbehandeld houden de symptomen ten minste vier weken aan voordat spontane remissie optreedt; gedurende exacerbaties van tics en/of OCS-klachten heeft de meerderheid van de patiënten neurologische afwijkingen (meestal betreft dit overtollige bewegingen); er is een bewijs van een voorafgaande of gelijktijdige infectie. Dergelijk bewijs zou kunnen bestaan uit een positieve keelkweek, positieve serologische afwijkingen (antistreptolysine O en/of antistreptokokken DNase B), of ziekte in de anamnese (pharyngitis, sinusitis, of griepachtige verschijnselen). Patiënten kunnen tussen de perioden van exacerbatie zowel klachtenvrij zijn als milde klachten houden.

In navolging van Allen e.a. (1995) formuleerden Swedo e.a. (1998) een aantal 'werkcriteria' waaraan voldaan moest worden voordat kinderen werden opgenomen in hun onderzoeksgroep. Hoewel deze criteria grofweg overeenkomen, is er een belangrijk verschil wat het infectie criterium betreft: voor Swedo e.a. is de aantoonbaarheid van een GABHS-infectie vereist door middel van een positieve kweek en/of serologie en niet de aanwezigheid alleen van verschijnselen van een willekeurige infectie. Zij gebruiken dan ook het acronym PANDAS (pediatric, autoimmune, neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections). Exacerbaties van OCS en/of tics moeten gerelateerd zijn aan een dergelijke infectie. Er mag een vertraging van zes tot negen maanden zijn in het optreden van symptomen, zoals ook gezien wordt bij de chorea van Sydenham. Deze vertraging wordt bij Sydenham korter naarmate er meer exacerbaties geweest zijn; een dergelijk fenomeen zou ook voor PANDAS kunnen gelden.

## BESCHOUWING

Het bovenstaande in overweging genomen lijken er aanwijzingen voor te zijn dat een auto-immuunproces de oorzaak is voor het ontstaan van een subgroep van neuropsychiatrische aandoeningen bij kinderen. Als model zou de chorea van Sydenham kunnen dienen. Omdat het in bijna alle onderzoeken om casuïstiek gaat, is het (nog) niet mogelijk de resultaten als meer dan aanwijzingen te beschouwen. Nader onderzoek met grotere patiëntenaantallen zal deze hypothese moeten bevestigen. Mogelijk vormen de zogenaamde PANDAS samen met de chorea van Sydenham zelfs een spectrum van aandoeningen die volgens eenzelfde mechanisme veroorzaakt worden. Enerzijds zouden PANDAS gezien kunnen worden als een minder ernstige uiting van hetzelfde immuunproces: de observatie dat kinderen met OCS- en ticstoornissen vaker dan gemiddeld ook bewegingsafwijkingen vertonen en de observatie dat tic- en OCS-klachten voorafgaan aan het ontstaan van de motorische klachten bij Sydenham passen bij deze hypothese. Anderzijds is het mogelijk dat PANDAS een andere uiting zijn van een soortgelijke immuunreactie, maar gericht op een ander gebied in de hersenen. De bevindingen van Tucker e.a. (1996) en Giedd e.a. (1996) dat respectievelijk de nucleus caudatus en de basale ganglia betrokken zijn bij GABHS-gerelateerde OCS-klachten, komen overeen met de huidige ideeën over de lokalisatie van afwijkingen in de hersenen bij OCS. Onderzoek naar de betrokken anatomische lokalisatie bij OCS door middel van beeldvormend onderzoek heeft aanwijzingen opgeleverd voor de betrokkenheid van de nucleus caudatus en de orbitofrontale cortex (Westenberg e.a. 1996). Het acronym PANDAS wordt tot nu toe uitsluitend gebruikt voor ticstoornissen en OCS (zie criteria van Allen (1995) en Swedo (1998)). Het is echter mogelijk dat ook andere psychiatrische aandoeningen, zoals anorexia nervosa, binnen het model van PANDAS vallen (Sokol e.a. 1997).

Wanneer de beschreven hypothese inder-

daad bevestigd wordt, heeft dit uiteraard gevolgen voor zowel diagnostiek als behandeling van kinderen met psychiatrische klachten. Deze kinderen zouden moeten worden onderzocht op de aanwezigheid van een GABHS-infectie; hiervoor kan zowel een keelkweek als serologisch onderzoek worden gebruikt. Titers van antistreptolysine O en antistreptokokken DNase B kunnen echter nog maanden na een doorgemaakte infectie hoog blijven; een direct verband tussen infectie en klachten is daarom niet met 100% zekerheid te stellen. Het is van belang om ook bij het afnemen van de klachten het serologisch onderzoek te herhalen om te kunnen aantonen dat de klachten inderdaad direct verband houden met de infectie (het gelijktijdig afnemen van de klachten en de titers zou een direct verband aannemelijker maken) (Swedo e.a. 1998). Wanneer een keelkweek positief is, is het toch zinvol om ook een serologische bepaling te doen om dragerschap zonder immuunreactie uit te sluiten (Murphy e.a. 1997). De beschreven observaties geven ook aanwijzingen in de richting van een andere dan een GABHS-infectie als veroorzaker van PANDAS: hierbij zou kunnen gelden dat de eerste reactie van het immuunsysteem specifiek is en de daaropvolgende reacties ook op specifieke prikkels kunnen plaatsvinden. Naast het vaststellen van een infectie is er mogelijk ook een rol weggelegd voor het bepalen van antinucleaire antistoffen in het bloed. Nader onderzoek naar de specificiteit, sensitiviteit en de kosten van de bepaling zal moeten uitwijzen in hoeverre het zinvol is deze antistoffen te bepalen. De bepaling van het D8/17-antigen is wellicht zinvol bij kinderen die een verhoogd risico hebben om PANDAS te krijgen. De sterke correlatie tussen dit antigen en het ontstaan van PANDAS lijkt vergelijkbaar met die bij acuut reuma en Sydenhams chorea. Daar bij deze laatste twee een genetische aanleg een rol speelt, zou dit mogelijk ook kunnen gelden voor de PANDAS. Opvallend is dat noch bij kinderen met de chorea van Sydenham noch bij kinderen met PANDAS ooit aanwijzingen zijn gevonden voor klachten passend bij acuut reuma. Mogelijk

betekent het D8/17-dragerschap een verhoogde kwetsbaarheid met een abnormale gevoeligheid voor of reactie tegen GABHS-infecties, maar zijn omgevingsfactoren verantwoordelijk voor de manier waarop deze kwetsbaarheid tot uiting komt. Therapeutische consequenties werden in de besproken literatuur kort genoemd. Antibiotische behandeling van acute infecties lijkt effectief, evenals profylactische onderhoudsdosering van penicilline; het mechanisme is echter niet geheel duidelijk. Behandeling met intraveneuze immunoglobulinen zou wellicht een rol kunnen gaan spelen in de toekomst; ook hier geldt echter dat de precieze werking niet geheel duidelijk is. Mogelijk induceert behandeling met intraveneuze immunoglobulinen een verandering in het immuunsysteem die verantwoordelijk is voor het verminderen van de vorming van antilichamen verantwoordelijk voor het ontstaan van de klachten. Plasmaferese is een andere behandelingsvorm die genoemd wordt in de literatuur. Deze behandeling berust op het wegvangen van antilichamen in het bloed en het op die manier verminderen van de reactie in de hersenen. Onderzoek zal moeten uitwijzen hoe PANDAS het beste behandeld en eventueel voorkomen kunnen worden. Belangrijk daarbij is een afweziging van effectiviteit, risico's en kosten.

#### LITERATUUR

- Allen, A.J., Leonard, H.L., & Swedo, S.E. (1995). Case study: A new infection-triggered autoimmune subtype of pediatric OCS and Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 307-311.
- Chapman, A.H., Pilkey, L., & Gibbons, M.J. (1958). A psychosomatic study of eight children with Sydenham's chorea. *Pediatrics*, 21, 582-595.
- Freeman, J.H., Aron, A.M., Collard, J.E., e.a. (1965). The emotional correlates of Sydenham's chorea. *Pediatrics*, 35, 42-49.
- Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Leonard, H.L., e.a. (1996). Case study: Acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 913-915.
- Grimshaw, L. (1964). Obsessional disorder and neurological illness. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 27, 229-231.
- Hollander, E., Delgiudice-Asch, G., Cartwright, C., e.a. (1998). Auto-immune findings in OCS spectrum disorders and their implications for treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 8(suppl. 2), S125.
- Hollander, E., Delgiudice-Asch, G., Simon, L., e.a. (1999). B Lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviours in autism. *American Journal of Psychiatry*, 156, 317-320.
- Husby, G., van de Rijn, I., Zabriskie, J.B., e.a. (1976). Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *Journal of Experimental Medicine*, 144, 1094-1110.
- Kiessling, L.S. (1989). Tic disorders associated with evidence of invasive group-A-beta-hemolytic streptococcal disease. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(suppl.), 48.
- Kiessling, L.S., Marcotte, A.C., & Culpepper, L. (1993). Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics*, 92, 39-43.
- Kiessling, L.S., Marcotte, A.N., & Culpepper, L. (1994). Antineuronal antibodies: Tics and obsessive compulsive symptoms. *Journal of Developmental Behaviour and Pediatrics*, 15, 421-425.
- Kondo, K., & Kabasawa, T. (1978). Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. *Annual Neurology*, 4, 387.
- Kumar, P., & Clark, M. (1994). *Clinical Medicine*. Baillière Tindall, 21-22.
- Matarazzo, E.B. (1992). Tourette's syndrome treated with ACTH and prednisone: Report of two cases. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2, 215-216.
- Mittleman, B.B., Castellanos, F.X., Jacobsen, L.K., e.a. (1997). Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *Journal of Immunology*, 159, 2994-2999.
- Moore, D.P. (1996). Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: A comprehensive review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 407-414.
- Murphy, T.K., Goodman, W.K., Fudge, M.W., e.a. (1997). B lymphocyte antigen D8/17: A peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Journal of Psychiatry*, 154, 402-407.
- Perlmutter, S.J., Garvey, M.A., Castellanos, X., e.a. (1998). A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1592-1598.
- Rowland, L.P. (1995). *Merritt's textbook of neurology* (pp. 699-701). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Singer, H.S., Giuliano, J.D., Hansen, B., e.a. (1997). Antibodies to



- human basal ganglia and antistreptococcal antibodies in Tourette's syndrome. *Annual Neurology*, 42, 533.
- Sokol, M.S., & Gray, N.S. (1997). Case-study: An infection-triggered, autoimmune subtype of anorexia nervosa. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 1128-1133.
- Swedo, S.E., Rapoport, J.L., Cheslow, D.L., e.a. (1989a). High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenhamschorea. *American Journal of Psychiatry*, 146, 246-249.
- Swedo, S.E., Rapoport, J.L., Leonard, H.L., e.a. (1989b). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Archives of General Psychiatry*, 46, 335-341.
- Swedo, S.E., Leonard, H.L., Schapiro, M.B., e.a. (1993). Sydenham's chorea: Physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics*, 91, 706-713.
- Swedo, S.E. (1994). Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *Journal of the American Medical Association*, 272, 1788-1791.
- Swedo, S.E., Leonard, H.L., Mittleman, B.B., e.a. (1997). Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *American Journal of Psychiatry*, 154, 110-112.
- Swedo, S.E., Leonard, H.L., Garvey, M., e.a. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry*, 155, 264-271.
- Tucker, D.M., Leckman, J.F., Scahill, L., e.a. (1996). A putative post-streptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1684-1691.
- Westenberg, H.G.M., den Boer, J.A., & Murphy, D.L. (1996). *Advances in the neurobiology of anxiety disorders* (pp. 225-233). New York: John Wiley and Sons.

## AUTEURS

S.W.H.M. VAN BOMMEL, co-assistent bij de faculteit Geneeskunde van de Universiteit van Utrecht.

H.J.G.M. VAN MEGEN, psychiater, is als universitair hoofddocent verbonden aan het angstonderzoek van de divisie Psychiatrie. Daarnaast is hij medisch hoofd van de dagkliniek Bloeyendael van het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht.

H.G.M. WESTENBERG, klinisch farmacoloog, is hoofd van het angstonderzoek van de divisie Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht.

Correspondentieadres: dr. H.J.G.M. van Megen, Academisch Medisch Centrum (UMC), Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, telefoon: (030) 2507472, e-mail: H.vanMegen@Psych.AZU.NL.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-4-1999.

## SUMMARY Streptococcal infections in psychiatry – S.W.H.M. van Bommel, H.J.G.M. van Megen, H.G.M. Westenberg –

**BACKGROUND** Recently, the hypothesis has been postulated that certain psychiatric disorders in childhood are possibly the result of group-A- $\beta$ -hemolytic streptococcal (GABHS) infections. Sydenham's chorea has been proposed as a model to explain the pathogenesis of this subgroup of childpsychiatric disorders called pediatric, auto-immune, neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). Sydenham's chorea is a neurological disease caused by a cross-reaction of group-A- $\beta$ -hemolytic streptococcal antibodies with certain epitopes in the basal ganglia. Antineural antibodies can be detected in the blood of these patients. There is also a marker (antigen D8/17 on the surface of the B-lymfocyte) which is present in patients with Sydenham's chorea, but not in the normal population.

**AIMS** Clustering and summarizing of the data, investigating the possible immunological genesis of obsessive compulsive disorder.

**METHODS** Literature search in period 1980 until 1999, by Medline.

**RESULTS** Case-reports and studies with small numbers of patients show that there is indeed a group of children with psychiatric disorders who have had a GABHS infection before the onset of their symptoms. In these children antineural antibodies as well as the expression of D8/17 antigen on B-lymfocytes have been detected.

**CONCLUSIONS** In order to further elucidate the role of immunological processes and the possible genetic susceptibility future investigations with larger groups of patients are warranted. If immunologic processes play indeed a pivotal role in OCD and tic disorders, it will have a tremendous impact on the treatment and prevention of these disorders.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 3, 157-166]

**KEYWORDS** autoimmunity, PANDAS, psychiatric symptoms, streptococcal infections