

Uzbek journal of case reports. 2023. Т.3, №2

Обзорная статья

УДК: 613.95:616.83

<https://doi.org/10.55620/ujcr.3.2.2023.7>*Острая ревматическая лихорадка: современные взгляды на патогенез ревматической хорей (краткий обзор литературы)*

Мухамадиева Л.А., Умарова С.С.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

*Автор, ответственный за переписку: Мухамадиева Лола Атамуродовна, mlola@bk.ru***Резюме:**

Статья рассматривает острую ревматическую лихорадку и ее связь с хореей Сиденгама. Острая ревматическая лихорадка является инфекционно-аллергическим заболеванием, вызываемым бета-гемолитическим стрептококком группы А. Диагноз острая ревматическая лихорадка ставится по критериям Киселя-Джонса, которые включают кардит, полиартрит, хорею Сиденгама, кольцевидную эритему и подкожные узелки. ХС является одним из основных клинических критериев диагностики острой ревматической лихорадки и проявляется нерегулярными непроизвольными движениями.

Хорея Сиденгама - аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, развивается после стрептококковой инфекции и сопровождается эмоциональной лабильностью, тревогой, обсессивно-компульсивными симптомами и другими неврологическими проявлениями. Дифференциальная диагностика хорей Сиденгама может быть сложной из-за его гетерогенных проявлений.

Статья также упоминает о синдроме PANDAS, который связан с нервно-психическими расстройствами, вызванными стрептококковой инфекцией. Важно различать хорею Сиденгама и PANDAS, так как их механизмы и лечение могут отличаться.

Исследования указывают на наличие антител, направленных против стрептококка группы А, у пациентов с хореей Сиденгама. Эти антитела связываются с нейронами и могут вызывать неврологические симптомы, активируя определенные сигнальные молекулы в головном мозге. Статья подчеркивает важность дифференциальной диагностики ХС и остальных неврологических проявлений ревматической хорей, а также акцентирует значение своевременной диагностики и антибактериальной терапии для улучшения прогноза пациентов с острой ревматической лихорадкой и хореей Сиденгама.

В статье представлен обзор литературы как основы для понимания того, как стрептококки группы А влияют на иммунитет и воспалительные реакции в головном мозге.

Ключевые слова: хорея Сиденгама, аутоиммунитет, поведение, бета-гемолитические стрептококки группы А, ревматизм.

Для цитирования: Мухамадиева Л.А., Умарова С.С. Острая ревматическая лихорадка: современные взгляды на патогенез ревматической хорей (краткий обзор литературы). Uzbek Journal of Case Reports. 2023;3(2):48-51. <https://doi.org/10.55620/ujcr.3.2.2023.7>

Acute rheumatic fever: modern views on the pathogenesis of rheumatic chorea (brief literature review)

Mukhamadieva LA, Umarova SS.

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

*Corresponding author: Mukhamadieva L. Atamuradovna***Abstract:**

The article examines acute rheumatic fever (ARF) and its association with Sydenham's chorea (SC). Acute rheumatic fever is an infectious-allergic disease caused by beta-hemolytic group A streptococcus. The diagnosis of acute rheumatic fever is based on the Jones criteria, which include carditis, polyarthrit, Sydenham's chorea, erythema marginatum, and subcutaneous nodules. SC is one of the major clinical criteria for diagnosing acute rheumatic fever and manifests as irregular involuntary movements.

Sydenham's chorea is an autoimmune disorder of the central nervous system that develops after streptococcal infection and is accompanied by emotional lability, anxiety, obsessive-compulsive symptoms, and other neurological manifestations. The differential diagnosis of Sydenham's chorea can be challenging due to its heterogeneous presentations.

The article also mentions PANDAS syndrome, which is associated with neuropsychiatric disorders caused by streptococcal infection. It is important to differentiate between Sydenham's chorea and PANDAS as their mechanisms and treatment may differ.

Studies indicate the presence of antibodies directed against group A streptococcus in patients with Sydenham's chorea. These antibodies bind to neurons and can induce neurological symptoms by activating specific signaling molecules in the brain.

The article emphasizes the importance of differential diagnosis of SC and other neurological manifestations of rheumatic chorea, as well as the significance of timely diagnosis and antibacterial therapy to improve the prognosis of patients with acute rheumatic fever and Sydenham's chorea.

The literature review presented in the article serves as a foundation for understanding how group A streptococci affect immunity and inflammatory responses in the brain.

Keywords: Sydenham's chorea, autoimmunity, behavior, butta-hemolytic group A streptococci, rheumatism.

For citation: Muhamadieva LA, Umarova SS. Acute rheumatic fever: modern views on the pathogenesis of rheumatic chorea (brief literature review). Uzbek Journal of Case Reports. 2023;3(2):48-51. <https://doi.org/10.55620/ujcr.3.2.2023.7>

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) представляет собой инфекционно-аллергическое заболевание, вызывается бета-гемолитическим стрептококком входящие в группу А, диагноз ставиться критериями Киселя-Джонса, которые включает: кардит, полиартрит, хорею Сиденгама, кольцевидную эритему и подкожные узелки. Хорея Сиденгама встречается примерно у 20% пациентов с ОРЛ[6]. Хорея Сиденгама (ХС) — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы после стрептококковой инфекции и является одним из основных клинических критериев диагностики острой ревматической лихорадки по критериям Киселя-Джонса [1, 2].

Как и поздние симптомы ОРЛ клинические симптомы ХС обычно начинают отмечаться через 3 месяца и более после стрептококковой инфекции [2]. ХС — это нейропсихиатрическое расстройство, которое может проявляться эмоциональной лабильностью, тревогой, обсессивно-компульсивными симптомами, синдромом дефицита внимания и гиперактивности или тиками. Хореические движения часто представляют собой нерегулярные и нестереотипные непроизвольные движения. Кроме того, для ХС характерны некоторые другие неврологические симптомы, такие как гипотонус, мигрень, дизартрия, дисграфия и дистония языка [4,8,11]. Часто преобладают эмоциональная лабильность, тревожность,

гиперактивность наряду с невнимательностью, расстройствами настроения.

Эти гетерогенные проявления затрудняют диагностику ХС [9,10]. Подтверждение диагноза может быть достигнуто лабораторным анализом, в частности, выявлением повышения титров маркеров воспаления (например, СРБ, СОЭ), антистрептолизина-О (АСЛО) и анти-ДНК-азы В. Изменения на электроэнцефалографии особого значения не имеют [11]. Однако они могут быть полезны в дифференциальной диагностике.

Детские аутоиммунные нервные расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией (PANDAS) имеют тот же механизм, что и ХС, но PANDAS не требует профилактики пенициллином. Поэтому важно различать их.

Недавние исследования показали, что антитела при заболевании распознают лизоганглиозид и эпитоп стрептококка группы А, N-ацетилглюкозамин [2,7]. Моноклональные антитела (мАт) при хорее Сиденгама показали мимикрию между лизоганглиозидом и углеводным эпитопом стрептококка группы А (молекулярная мимикрия). Антитела, присутствующие при педиатрических аутоиммунных нервно-психических расстройствах (PANDAS) отличаются от антител, наблюдаемых при хорее [2].

ХС связан с антителами против β -гемолитических стрептококков группы А, которые взаимодействуют с внеклеточной поверхностью нейронов или внутриклеточными (цитоплазматическими или цитоскелетными) антигенами.

Считается, что основной первичной мишенью для антител при ХС должны быть дофаминовые рецепторы (D1 и D2) [3,8,9], но перекрестно-реактивные антитела связываются с лизоганглиозидом GM1 центральной нервной системы [17] и цитоскелетным белком тубулином [10,11]. Несмотря на отсутствие специфического эпитопа, идентифицированного на нейрональных клетках, предполагается, что механизм, вызывающий неврологические симптомы, включает измененную нейрональную передачу сигналов посредством активации кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) [2, 7, 8]. Недавние исследования показали, что IgG в ХС нацелены на группу перекрестно-реактивных антигенов в головном мозге [10]. К ним относятся лизоганглиозиды, и они также нацелены на тубулин, внутриклеточный белок, распространённый в головном мозге. Было показано, что антитела реагируют с дофаминовыми рецепторами D1 и D2 и подают сигнал к ним [3], IgG также передает

сигналы нейронным клеткам и активирует CaMKII, важную сигнальную молекулу в головном мозге, перекрестно-реактивные антистрептококковые антитела вызывают избыточную выработку дофамина нейронами. клеток базальных ганглиев, что приводит к хорее.

Основными клиническими проявлениями ревматической хорее являются различные симптомы, к которым относятся: хореические гиперкинезы; мышечный гипотонус; нарушение статики и координации; вегето-сосудистая дистония; эмоциональная лабильность [4, 5].

Также важно дифференцировать поражения нервной системы при ревматической хорее от синдрома PANDAS [5,9]. S.E.Swedo и др. впервые ввели синдром в 1998 году [2, 9]. Диагностическими критериями синдрома PANDAS это обсессивно-компульсивные расстройства и/или тики (навязчивые мысли, навязчивые действия); дебют заболевания в препубертатном периоде; повышение титра АСЛО и антистрептококковой ДНКазы; изменения неврологического статуса.

Стрептококковая инфекция не всегда подтверждается при изолированном хорее. в ряде исследований это объясняется поздним проявлением симптомов хорее [5-7].

Несмотря на значительное снижение заболеваемости ревматизмом, проблема сохраняет свою актуальность. При этом можно показать факторы, которые могут привести к росту заболеваемости. К этим факторам относятся социально-экономические факторы, задержка своевременной диагностики и адекватного лечения стрептококковой инфекции в учреждениях первичного звена, опоздание вторичной профилактики.

Своевременная и точная антибактериальная терапия привела к быстрому спаду симптомов со стороны нервной системы [15, 29]. Однако при ревматической хорее болезнь начинается подостро, синдром PANDAS имеет острое внезапное начало с выраженным синдромом [29,30]. Изменение наблюдается в лимбической системе, базальных ганглиев, стриатума и хвостатого ядра, это связано с переизбытком дофамина [29,30].

Вывод. Таким образом, ОРЛ сохраняет актуальность в педиатрии. Наиболее трудным для дифференциальной диагностики проявлением ревматизма является хорее, особенно ее изолированный тип. Хорее является третьей по частоте формой ревматизма, и, по нашим данным, хорее достоверно чаще встречается при ревматизме у детей с неврологическим анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Brimberg L, Mader S, Fujieda Y, Arinuma Y, Kowal C, Volpe BT, Diamond B. Antibodies as Mediators of Brain Pathology. *Trends Immunol.* 2015;36:709–724. doi: 10.1016/j.it.2015.09.008.
2. Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity.* 2006;39(1):21–29. doi: 10.1080/08916930500484757.
3. Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, et al. Brain human monoclonal autoantibody from sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: implications in human disease. *J Immunol.* 2013;191(11):5524–5541. doi: 10.4049/jimmunol.1102592.
4. Cunningham MW. Molecular Mimicry, Autoimmunity, and Infection: The Cross-Reactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2):GPP3-0041–2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0041-2018.
5. Cunningham MW. Rheumatic fever revisited. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(3):171–177. doi: 10.1038/nrcardio.2012.197.
6. Gimzal A, Topçuoğlu V, Yazgan MY. Akut romatizmal ateş, Sydenham koresi ve psikopatoloji [Acute rheumatic fever, Sydenham's chorea, and psychopathology]. *Türk Psikiyatri Derg.* 2002 Summer;13(2):137–141. Turkish. PMID: 12794666.
7. Guilherme L, Faé KC, Oshiro SE, et al. T cell response in rheumatic fever: cross-reactivity between streptococcal M protein peptides and heart tissue proteins. *Curr Protein Pept Sci.* 2007;8(1):39–44. doi: 10.2174/138920307779941488.
8. Karalok ZS, Ozturk Z, Gunes A, Gurkas E. Sydenham Chorea: Putaminal Enlargement. *J Child Neurol.* 2021;36:48–53.
9. Kowal C, Diamond B. Aspects of CNS lupus: mouse models of anti-NMDA receptor antibody mediated reactivity. *Methods Mol Biol.* 2012;900:181–206. doi: 10.1007/978-1-60761-720-4_14.
10. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet.* 1999;354(9185):1153–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12297-3.
11. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE. Treatment of Sydenham's chorea with intravenous

- immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol.* 2005;20(5):424–9. doi: 10.1177/08830738050200050601.
12. Garvey MA, Giedd J, Swedo SE. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol.* 1998;13(9):413–23. doi: 10.1177/088307389801300901.
 13. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain.* 2012;135(Pt 11):3453–68. doi: 10.1093/brain/aw5256.
 14. Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(9):2076–87. doi: 10.1038/npp.2012.56.
 15. Lotan D, Benhar I, Alvarez K, Mascaro-Blanco A, Brimberg L, Frenkel D, et al. Behavioral and neural effects of intra-striatal infusion of anti-streptococcal antibodies in rats. *Brain Behav Immun.* 2014;38:249–62. doi: 10.1016/j.bbi.2014.02.009.
 16. Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci.* 2004;24(7):1780–91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0887-03.2004.
 17. Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G, et al. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry.* 2010;15(7):712–26. doi: 10.1038/mp.2009.77.
 18. Frick LR, Rapanelli M, Jindachomthong K, Grant P, Leckman JF, Swedo S, et al. Differential binding of antibodies in PANDAS patients to cholinergic interneurons in the striatum. *Brain Behav Immun.* 2017;69:304–11. doi: 10.1016/j.bbi.2017.12.004.
 19. McKinley JW, Shi Z, Kawikova I, Hur M, Bamford IJ, Sudarsana Devi SP, et al. Dopamine Deficiency Reduces Striatal Cholinergic Interneuron Function in Models of Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019;103(6):1056–72.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2019.06.013.
 20. Kumar A, Williams MT, Chugani HT. Evaluation of basal ganglia and thalamic inflammation in children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and tourette syndrome: a positron emission tomographic (PET) study using 11C-[R]-PK11195. *J Child Neurol.* 2015;30(6):749–56. doi: 10.1177/0883073814543303.
 21. Pollak TA, Lennox BR, Muller S, Benros ME, Pruss H, Tebartz van Elst L, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(1):93–108. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30290-1.
 22. Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, D'Souza P, et al. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(10):860–7.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2016.06.017.
 23. Biedler JL, Helson L, Spengler BA. Morphology and growth, tumorigenicity, and cytogenetics of human neuroblastoma cells in continuous culture. *Cancer Res.* 1973;33(11):2643–52.
 24. Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR. Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States. *Pediatrics.* 1998;101(1 Pt 1):86–8. doi: 10.1542/peds.101.1.86.
 25. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis.* 2010;50(4):481–90. doi: 10.1086/650167.
 26. Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(5):420–6. quiz 7–30. doi: 10.1097/00006454-200205000-00014.
 27. Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences.* 11th ed. Brady J, editor. Library of Congress; New Jersey: Wiley; 2018.
 28. Bos-Veneman NG, Olieman R, Tobiasova Z, Hoekstra PJ, Katsoyich L, Bothwell AL, et al. Altered immunoglobulin profiles in children with Tourette syndrome. *Brain Behav Immun.* 2011;25(3):532–8. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.003.
 29. Salmaso N, Stevens HE, McNeill J, ElSayed M, Ren Q, Maragnoli ME, et al. Fibroblast Growth Factor 2 Modulates Hypothalamic Pituitary Axis Activity and Anxiety Behavior Through Glucocorticoid Receptors. *Biol Psychiatry.* 2016;80(6):479–89. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.02.026.
 30. Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Athill EP, et al. Characterization of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;25(1):14–25. doi: 10.1089/cap.2014.0062.
 31. Frankovich J, Swedo S, Murphy T, Dale RC, Agalliu D, Williams K, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27:1–16. doi: 10.1089/cap.2016.0145.
 32. Platt MP, Bolding KA, Wayne CR, Chaudhry S, Cutforth T, Franks KM, et al. Th17 lymphocytes drive vascular and neuronal deficits in a mouse model of postinfectious autoimmune encephalitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(12):6708–16. doi: 10.1073/pnas.1911097117..
 33. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections by a Marker Associated With Rheumatic Fever. *Am J Psychiatry.* 1997;154(1):110–2. doi: 10.1176/ajp.154.1.110.
 34. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL, Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics.* 2008;121(6):1188–97. doi: 10.1542/peds.2007-2657.
 35. Mink JW. Intravenous Immunoglobulin Is Not an Effective Treatment for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Streptococcal Infection Obsessive-Compulsive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(10):837–8. doi: 10.1016/j.jaac.2016.07.767.
 36. Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. *Trends Immunol.* 2015;36(10):569–77. doi: 10.1016/j.it.2015.08.006.

Статья поступила в редакцию 22.04.2023; одобрена после рецензирования 31.05.2023; принята к публикации 23.06.2023.
The article was submitted 22.04.2023; approved after reviewing 31.05.2023; accepted for publication 23.06.2023.

Информация об авторах:

Мухамадиева Лола Атамуродовна — д.м.н., доцент. Заведующая кафедрой педиатрии №3 и медицинской генетики. Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан. E-mail: mlola@bk.ru

Умарова Саодат Сулаймоновна — ассистент кафедры педиатрии №3 и медицинской генетики. Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан.

Information about the authors:

Lola A. Muhamadieva - DS, Associate Professor. Head of the Department of Pediatric Medicine №3 and Medical Genetics. Samarkand State Medical University. Samarkand, Uzbekistan. E-mail:mlola@bk.ru

Saodat S. Umarova - teacher at the Department of Pediatric Medicine №3 and Medical Genetics. Samarkand State Medical University. Samarkand, Uzbekistan

Источники финансирования: Работа не имела специального финансирования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов:

Мухамадиева Л.А. — идеологическая концепция работы, написание текста; редактирование статьи;

Умарова С.С. — сбор и анализ источников литературы, написание текста.

Sources of funding: The work did not receive any specific funding.

Conflict of interest: The authors declare no explicit or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Contribution of the authors:

Mukhamadieva LA — ideological concept of the work, writing the text; editing the article;

Umarova SS — collection and analysis of literature sources, writing the text.