

Sydenham Kore

Sydenham Chorea

Haluk Gümüş, Meltem Gümüş

Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Konya
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları A.D., Konya

Özet

Sydenham koresi (SK) antistreptokokal antikorların beyinde özellikle bazal ganglionlarda çapraz reaksiyon yapması ve inflamasyon oluşturması sonucu ortaya çıkan nörolojik bir hareket bozukluğu tablosudur. SK, 1992 modifiye Jones kriterlerine göre akut romatizmal ateşin major kriterlerinden olup tanı için yeterlidir. En sık 5-15 yaşları arasında görülür. ARA atağından yaklaşık olarak 6 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Genellikle 4-6 hafta sürer, yıllar boyu kalıcı olabilmektedir. Diğer ARA bulgularından en sık kardite eşlik eder. Sydenham koresi anksiyete, duygu-durum bozuklukları, obsesif kompulsif belirtiler, dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri veya tiklerle seyredilebilen bir nöropsikiyatrik durumdur. Spontan düzelmekle birlikte şiddetli vakalar için günümüzde pek çok tedavi yöntemi mevcuttur. Rekürrens bildirilmektedir. Rekürrens ve karditi engellemek için penisilin profilaksisi önerilmektedir. SK, gelişmekte olan ülkelerde akiz korenin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Asırlardır tanınan bir hastalık olmasına rağmen dönem dönem alavlenmekte ve önemini korumaktadır. SK ve ARA son yıllarda azalmakla birlikte ülkemizde hala önemli düzeyde morbidite sebebi olan bir halk sağlığı sorunudur.

Anahtar kelimeler: Sydenham kore, nöropsikiyatrik bozukluk.

Abstract

Sydenham's Chorea (SC) is a neurological movement disorder that results from antistreptococcal antibodies cross-reacting with brain tissues, especially basal ganglia and causing to an inflammatory reaction. According to the 1992 modified Jones criteria, acute rheumatic fever is a major criterion and is sufficient evidence on which to base a diagnosis. SC is frequently seen in the 5-15 years of age. It appears approximately 6 months later from the attack of ARF. SC usually continues 4-6 weeks, it may be permanent. Carditis accompanies SC much more frequently than the other signs of ARF. SC is a neuropsychiatric disorder that may present with anxiety, emotional lability, obsessive compulsive symptoms, attention deficit and hyperactivity symptoms or tics. Most of the cases improve spontaneously and many treatment are available. Recurrence is common. Penicillin prophylaxis should continued to avoid carditis and recurrence. SC is considered to be the most common cause of acquired chorea in developing countries. Even though it has been recognized for centuries, it has kept up its importance by periodic exacerbations. SC and ARF are still declining in recent years in our country, together with which is a significant cause of morbidity as a public health problem.

Key words: Sydenham's chorea, neuropsychiatric disorder.

GİRİŞ

Tanım

Sydenham kore (SK), koreiform hareketler, hipotoni ve emosyonel değişkenlikle karakterize çocukluk çağıının en sık görülen edinsel kore nedenidir (1,2). AGBHS ile oluşan sistemik immuno-inflamatuvar bir hastalık olan akut romatizmal ateşin (ARA) majör kriterlerinden birisidir (3). Streptokoklarla ilişkili olarak tanımlanan ilk nöropsikiyatrik bozukluk olup Aziz Vitus dansı, kore minör, infeksiyöz kore, akut kore, juvenil kore gibi isimler ile de anılmaktadır (2).

Tarihçe

İlk olarak 1686 yılında Thomas Sydenham tarafından tanımlanmış (4) daha sonra 1860 yılında Marcé, kore şikayeti ile başvuran hastaların 2/3' ünde motor sistem bozuklukları ile beraber mental bozukluk semptomlarının da olduğunu bildirmiştir (5). Elli yıl sonra ise Diefendorf karakter değişiklikleri, acelecilik, emosyonel değişkenlik, gece terörü ve dikkat eksikliğinin akut koreli hastalarda sık görülen belirtiler olduğunu bildirmiştir (6). Korenin streptokoklarla ilişkisi 1956 yılında Taranta ve Stollerman tarafından ortaya konulmuştur (7). Yirminci yüzyılın ortalarında kore ile davranış bozuklukları arasındaki ilişki daha da açıklığa kavuşmuş ve 1992' de "Special Writing Group of The Committee

of Rheumatic Fever" tarafından Jones Kriterleri adı altında ARA ana tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmiştir (8).

Epidemiyoloji

ARA, gelişmekte olan ülkelerin önemli sağlık problemlerinden birisidir (9). SK, çocukluk döneminde görülen akut korenin halen dünyada ki en sık nedenidir (10). Sosyoekonomik düzeyi düşük gruplar ve ülkelerde daha sık karşılaşılmaktadır (11). ARA' lı hastaların yaklaşık %10-18' inde SK görülmektedir 12,13. AGBHS enfeksiyonuna daha duyarlı yaş grubu olan 5-15 yaş arasında sık görülmele birlikte en fazla 8-9 yaşlarında görülür (2). İlk atağın 15 yaşından sonra ortaya çıkması çok nadirdir. 10 yaşından sonra kızlarda, erkeklere oranla iki kat daha sık olarak izlenmektedir (14). AGBHS enfeksiyonu ile ilişkili olduğu için sonbahar, kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülmektedir (2). Tüm ırklar eşit oranda etkilenmektedir (15). Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren Kuzey Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı azalmıştır (16). Güncel veriler ışığında Birleşik Devletlerde çocukluk döneminde neredeyse tüm korelerin nedenidir (10). Amerika Birleşik Devletleri' nde 1940 yılında %0.9 oranında görülmekteyken, 1950-1980 yılları arasında %0.2' lere kadar düşmüş, 1993 yılında son bir kez artış görülmüştür. Dünyanın değişik ülkelerinde de benzer veriler mevcuttur

(17). Ülkemizde romatizmal kalp hastalıkları prevalansı 2:10/1000 olarak bildirilmiştir ancak ARA ve SK ile ilgili sıklık bildiren çalışma yoktur (18,19).

Etyopatogenez

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte AGBHS infeksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir (15,20). Taranta ve Stolleran, AGBHS ile SK' nin gelişimi arasında ki nedensel ilişkiyi göstermişlerdir (7). Husby ve ark. indirekt immünflorasan yöntemini kullanarak SK' de bazal ganglionlara karşı oluşan antikorları ilk olarak tanımlamışlardır (21). Streptokokların romatizmal korenin karakteristik semptomlarını oluşturan kaudat ve subtalamik çekirdeklerde bulunan nöronal stoplazmik antijenler ile çapraz reaksiyon vererek, antikor oluşumunu tetiklediği düşünülmekte, bu antinöronal antikorlar neredeyse tüm SK hastalarda tesbit edilmektedir (15). SK' de otoantikorların nöronlardaki hedefinin tübülinalı intraselüler bir protein olduğunu varsayan yayınlar mevcuttur (22). Bazal ganglionlara karşı çapraz reaksiyon gösteren streptokokal M protein epitopu tanımlanmıştır (23). AGBHS infeksiyonundan sonra gelişen ARA' lı hasta sayısının çok olmasına rağmen bunların sadece küçük bir kısmında kore gelişmiş olması bu komplikasyon için genetik bir yatkınlığın varlığını düşündürmektedir (5). ARA ile ilişkili durumlar için genetik belirteçler

HLA (24) veya B hücre alloantijeni D8/17 25olabilir. SK' li hastaların %26:32' sinin ailelerinde ARA öyküsüne rastlanır. Ebeveynlerin %3.5' unda SK öyküsü bulunur. Bu hastaların %2.1' inin kardeşlerinde de SK öyküsü bulunmaktadır. Bu gözlem HLA kromozomal bölgeleri ile ilişkili immün cevabı oluşturan genler ile kore ilişkisini ortaya koymaktadır (26). İmmünesupresif dozlarda uygulanan kortikosteroid ve intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi ile hareket bozukluğu olan ve diğer tedavilere dirençli koreli olguların semptomlarında düzelme görülmesi SK' nin otoimmün patogenezi destekler bir gözlemdir (5). SK' li olgularda monositlerde disfonksiyon olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (27). Bu hipotezler moleküler mimicry (MM) (moleküler benzerlik) teorisi adı altında toplanmıştır (28). Bu teoriden popüler olarak bahsedilmesine rağmen pek çok çözülmemiş noktası mevcuttur. MM teorisinde önemli bir problem antikorların hedefi ile ilgilidir. Antikorların subtalamik nükleus ve putamene bağlanması ile oluşan hareket arasındaki bağlantı açık değildir (5). Bir diğer problem ise serumda bulunan anti bazal ganglion antikorlarının (ABGA) santral sinir sistemine (SSS) nasıl geçtiğidir. İmmunglobulin G gibi büyük moleküllerin SSS' ne geçişine izin verecek herhangi bir kan beyin bariyer değişikliğine rastlanmamıştır. ARA tam bir inflamatuvar hastalık değildir. Kalp endokardiumunda ağır bir inflamasyona neden olsa da SK' li hastaların beyinlerinde bu tür bir durumla karşılaşmaz. Yakın zamanda yapılan görüntüleme çalışmalarında SK' de herhangi bir anormallik tesbit edilmemiştir. Sadece bir araştırmacı volumetrik tetkikleri kullanarak 24 SK' li hastada kaudat nükleus ve globus pallidus boyutlarında artma tanımlamıştır. Bu yapılar da sinyal değişikliklerine rastlanmamıştır (29). Bu konuyla ilgili bir diğer hipotez ise lenfositlerin kan beyin bariyerini geçerek beyin içinde antikor üretmesidir (5).

MM teorisinin en can alıcı noktalarından birisi de cross reaktif antikorların gerçekten biyolojik aktivitelerini gösterip göstermedikleridir. Sonuçta SK' li hastalarda bazal ganglion antijenleri ile çapraz reaksiyona giren AGBHS' in indüklediği antikorlar mevcut olmasına rağmen bunların herhangi bir patojenik değere sahip olup olmadığı net değildir. SK patogenezi açıklamak için kullanılan bu MM teorisinde ki çelişkilere dolaylı yakın zamanda yapılan çalışmalar immün hücre mekanizmaların da rol oynadığını savunmaktadır (5). Bazı araştırmacılar SK' nin yardımcı T hücre (Th2) yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Th2 (antikor

aracılı) yanıtta etkili olan interlökin 4 ve 10 düzeylerinin persistan SK' li hastalarda akut SK' li hastalara oranla daha fazla arttığını bulmuşlardır. Persistan SK' li hastaların tamamında beyin omurilik sıvısında (BOS) interlökin 4 düzeyinde artış görülürken, akut SK' li hastaların sadece %31' inde artış görülmüştür (30). SK' de bir çalışmada İnterlökin 12 düzeyleri de artmış olarak tesbit edilmiştir. CXCL9 ve CXCL10 kemokin konsantrasyonları artmıştır. Bu da Th1 aracılı mekanizmalarında SK patogenezi etkili olduğunu düşündürmektedir (31). Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise SK' nin HLA class 1 ve 2 antijenleri ile ilişkisi gösterilememiştir (32). Yakın tarihl bir çalışmada, nöronal gelişim ve farklılaşma ile ilişkili olduğu düşünülen Beyinden kaynaklanan nörotrofik faktör (BDNF) serum seviyesinin persistan SK' li olgularda akut SK' li olgulara göre daha düşük olduğu tesbit edilmiştir (33,34).

Dopaminerjik sistemin aktivitesindeki artışın da kore semptomlarına yol açtığı düşünülmektedir (35). Dopamini azaltan veya bloke eden ilaçlarla düzelme gözlenmesi bu teoriyi destekleyen bulgulardandır (36). Özellikle ilk 10 yaşından sonra kız cinsiyette daha sık görülmesi, oral kontraseptif kullanımı veya gebelikle (chorea gravidarum) tekrar edebilme durumu nedeniyle hormonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (37). Cinsiyet hormonlarındaki yükselmenin striatumda bulunan dopamin reseptör duyarlılığını arttırdığı düşünülmektedir (38). SK' de meydana gelen bazal ganglion disfonksiyonunu açıklamaya çalışan diğer teorilerde ise orta büyüklükteki damarlara karşı gelişen streptokok infeksiyonunun indüklediği vaskülit ya da antifosfolipit antikorların oluşturduğu vasküler lezyonlardır (5).

Patolojik bulgular sınırlı olup antinöronal antikorlara hücre sel cevap sonucu oluştuğu varsayılan beyin gri ve beyaz cevher etrafındaki alanları da içine alan kortikal arteriollerin vaskülit ve hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (39). Nöropatolojik incelemelerde, yalnız bazal ganglionlarda değil korteks ve serebellumda da nöron kaybı, arterit, minimal perivasküler hücre sel infiltrasyon da gösterilmiştir (36). Akut hastalık döneminde ölen vakalarda yapılan çalışmalarda perivasküler hücre sel infiltrasyonla ilişkili orta düzeyde arterit ve bazal ganglion dışında korteks ve serebellumu içine alacak şekilde diffüz sinir hücre kaybı gösterilmiştir (26). ARA' nın tipik özelliği olan aschoff nodüllerine ise beyinde rastlanmaz (36). SK modeli kullanılarak yapılan yeni araştırma serisi, streptokokal infeksiyonun aniden ortaya çıkan çocukluk çağı tourette sendromu ve daha az yaygın tiklerde de rol sahibi olabileceğini öne sürmektedir. Bu ilişki bazı yazarlar tarafından ani ve açıklanamaz bir şekilde başlayan obsesif kompulsif davranışlar içinde kullanılmaktadır (40). Bu olası bozukluklar Swedo ve arkadaşları tarafından PANDAS kısaltması (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders with Streptococcal Infection) altında özetlenmiştir (37,41).

Klinik Özellikler

SK, sıklıkla kendini hareket bozukluğu ve psikiyatrik problemler şeklinde gösterir (42). Klinik bulgular AGBHS farenjit epizodundan ortalama 4:8 hafta sonra ortaya çıkar (43). Bu süreç artrit ve kardit oluşumundan daha uzundur ve 1:6 ay alabilir (12). İlk olarak ortaya çıkan bulgular, hareketlerde artma ve cisimleri düşürme şeklindedir. Bu çocuklar ailesi veya öğretmenleri tarafından kırıp kırıp, yorulmayan ve yerinde duramayan çocuklar olarak ifade edilir. İlerleyici davranış değişiklikleri, beceriksizlik ve yazıda bozulma fark edilebilir. Huzursuzdurlar ve yüzlerinde acayip mimikler görülebilir (44). Bu belirtilerden günler veya haftalar sonra kore belirginleşir. Nadiren akut olarak başlayıp (36) sıklıkla yavaş progresyon gösterir (39). Koreik hareketler; parmaklar ve ellerde başlayan daha sonra kol, bacak ve gövdeye yayılan yüz ve dili de etkileyebilen hızlı, düzensiz, amaçsız, istemsiz, önceden tahmin edilemeyen, vücudun bir yarısından diğer

yarısına doğru yönelen, kısa amplitüdü hareketlerdir (37,44,45). Hasta bu hareketleri amaçlı yapıyormuş gibi göstermek ister. Çaba harcayarak yaptıkları istemli bir hareketin içine koreik hareketleri saklayarak dikkat çekmeyi engelleyebilirler. Parakinezi denen bu yarı amaçsız hareketlerle koreiform hareketleri gizlemeye çalışırlar (45). Bundan dolayı bazen bu hareketler uygun veya normal olarak da kabul edilebilirken, düzensiz ve sırası tahmin edilemeyen hareketler çevredeki insanlar tarafından normal olarak yorumlanmaz (37,44).

Yüz hareketlerini içine alan tutulumlarda kişinin ruh hali anlaşılabilir. Gülme, kaş çatma, surat buruşturma, dudak ve dil hareketleri, çene hareketlerindeki hızlı değişiklikler çocuğun içinde bulunduğu ruh halinden daha farklı ifadeler oluşmasına neden olur (44,46). Konuşma her zaman etkilenir ancak nadiren anlaşılabilir düzeydedir (39). Ağır vakalarda dizartrik hal alır, patlayıcı karakterli veya geveme şeklidir. Faringeal kasların tutulumuna bağlı olarak daha ağır olgularda çiğneme ve yutma fonksiyonları da etkilenmiştir. Beslenme sorunları ve aspirasyon pnömonisi riski ortaya çıkabilir (44). Üst ekstremitelerdeki hareketlerden dolayı hastaların yazı yazması belirgin şekilde bozulmuştur. Beslenme, giyinme ve kişisel bakımlarını bağımsız yapamazlar. İstemli bir hareket yapıldığı sırada antagonist kasın istemsiz hareketi ile koordinasyon bozulup sonuçta düşme veya elindeki nesneyi düşürme gibi sakarlıklar meydana gelebilir (39,44). Alt ekstremiteler nispeten daha az etkilense de vakaların büyük kısmında yürüme bozukluğu, sendeleme ve düşmeler gözlenebilir (44). İstem dışı hareketlerin yanı sıra hipotoni ve kas güçsüzlüğü de vardır (12,36,47). Hipotoni, serebellar fonksiyonların bozukluğunu akla getirir (37). Motor impersistans denilen bir pozisyonu devam ettirememesi durumu koreli olgularda siktir (45). Kas güçsüzlüğü bir kontraksiyonu sürdürmeyi engeller ve hastadan parmaklarını sıkması istenirse sürekli sıkamaz, sıkıp gevşemeler birbirini izler (Süt sağma belirtisi=Milkmaid' grip). Hastadan ellerini başının üstüne kaldırması istenildiğinde avuç içleri dışa bakacak şekilde hiperpronasyon gelişir (Pronator belirtisi). Ellerini öne doğru uzatması istendiğinde el bileğinde fleksiyon, metakarpofalangeal eklemlerde hiper ekstansiyon gelişir (Kore eli). Dil uzun süre dışarıda tutulamaz ve ağzın içine doğru hareketlenir (Darting Tongue). Ayrıca okulojirik krizler de görülebilir (12,48).

Kore, hastaların %80' inde jeneralize, %20' sinde tek taraflıdır (hemikore) 15. Vücudun herhangi bir bölümünde tutulum başlayabilir veya nadiren bir bölgeye lokalize şekilde gözlenebilir (49). Stresle artar, uykuda kaybolur ve sedatif kullanımıyla hareketler azalır (26,50). Metilfenidat, feniletilamin ve deksroamfetamin gibi ilaçlar koreik hareketleri artırabilir (26). Güçsüzlük belirgin olabilir ve bazen paralitk kore şeklinde ağır seyredebilir (10,26). Güçsüzlük, hipotoni ve psikiyatrik semptomlarla seyreden şekilde korea mollis ismi verilmektedir (51). İritabilite, kontrol edilemeyen ağlama nöbetleri, duyu durum değişiklikleri, obsesif kompulsif semptomlar (OKB), tik bozuklukları, dikkat eksikliği ve anksiyete şeklinde psikiyatrik semptomlar görülebilir (10,15,39,52). Swedo ve ark. 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada duyu durum değişikliğinin SK tanılı hastalarda en sık rastlanan belirti olduğunu bildirmiştir (53). Şiddetli olgularda hallüsinasyon, delüzyon ve psikoz görülebilir (44,54). OKB' in SK ile ilişkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur (55). SK' li çocukların %70' inden fazlasında görülür. Bu belirtiler koreiden kısa süre önce başlayıp kore ile zirveye ulaşır ve genellikle kore kaybolmadan önce sonlanır (56). Hastalık bulaşma endişesi, sevdiklerine zarar gelecek korkusu, aşırı temizlik ve kontrol gibi belirtiler klasik OKB belirtilerinden fark göstermemektedir (53). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtileri koreli çocuklarda görülebilir (34). Swedo ve ark.'nın çalışmasında bu oran %36.7' dir (53). DEHB, SK' li grupta koresiz ARA' lı vakalara karşılaştırıldığında daha

siktir (10). Tik bozuklukları da sık rapor edilmiştir (57). Bir çalışmada SK' li olguların %70 veya daha fazlasında vokal tikler gözlenmiştir (58). Bir başka çalışmada 120 olgunun %4' ünde kompleks tik tanımlanmıştır (59). SK' li olguların çok azında papil ödemi, santral retinal arter oklüzyonu, kraniyal nöropati, baş ağrısı ve nöbet gibi nörolojik bulgular bildirilmiştir (10,15). Derin tendon refleksleri normaldir ancak ekstremiteler sıklıkla gevşek ve hipotonik oldukları için diz refleksleri pandüler olma eğilimindedir. Duyu ve sfinkter kusuru bulunmaz, zeka düzeyi normaldir (37).

Kore tek başına gözlenebileceği gibi artrit, kardit, subkutan nodüller, eritema marginatum gibi ARA' nın diğer bulguları ile birlikte bulunabilir (52). Bir çalışmada 20 yıllık süreç içinde izole koreli hastaların %23' ünde romatizmal valvuler hastalık geliştiği gözlenmiştir (60). Bir diğer çalışmada da herhangi bir üfürüm duyulmayan izole koreli hastaların %57' sinde ekokardiyografide (EKO) belirgin mitral yetmezlik tesbit edilmiştir (61). Bu nedenle SK' li tüm hastaların kardiyolojik açıdan değerlendirilmeleri önerilmektedir (62). Artritle olan ilişkisi zayıf olup olguların %30 kadarında görülür. Diğer ARA bulguları ise daha nadirdir. Latent periyodu uzun olduğundan dolayı diğer minör klinik ve laboratuvar bulgularının hiçbiri bulunmayabilir, %20 hastada tek bulgu olarak karşımıza çıkabilir (63).

Tanı

Tanı, kore bulgularının varlığı ve altta yatan başka bir nedenin olmadığı gösterilmesi ile konulur (64). Jones kriterleri, SK tanısı konulmadan önce çocukluk çağına koreye yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesini şart koşar (8). ARA' nın diğer komponentlerinin varlığı, tanıyı kuvvetle desteklemesine rağmen zorunlu değildir (65). Davranışsal değişikliklerin varlığı da tanıya destek olur (15). AGBHS infeksiyon kanıtlarının gösterilmesi tanıya yardımcıdır (12). Sıklıkla hastanın öyküsünden daha önce geçirdiği streptokok infeksiyonunun varlığı teyit edilemez (15). Antistreptolizin O (ASO) sık kullanılan bir serolojik testtir. Streptokok infeksiyonu ile kore görülmesi arasında geçen süre uzun olduğundan tanı anında olguların ancak %75' inde serolojik testler pozitifdir (36). ARA' nın diğer bulgularının olmadığı akkiz koreli hastalarda ASO %65 oranında yüksektir (66). Zamanla antikor titrelere düşüş gözlenir (67). Boğaz kültüründe sıklıkla AGBHS üremesi görülür (33). Streptokokal DNAaz enzimine karşı gelişen antikorlar tanıya faydalıdır. Bu antikor seviyeleri infeksiyondan 6 ay sonrasına kadar yüksek kalır (68). Lökosit sayısı, C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanları normal veya artmış olabilir (67). Romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA), antistreptokinaz ve BOS oligoklonal bant için yapılan testler sıklıkla negatiftir (15,67). BOS sıklıkla normaldir ancak az sayıda olguda pleositoz tesbit edilmiştir (15). ARA' lı hastaların serumunda ve koreli hastaların BOS' unda tesbit edilen ABGA müspetliği tanıyı destekleyici laboratuvar bulgulardan olup olguların %40' ında pozitif saptanmıştır (69).

Klinik bulguların düzelmesi ile otoantikor titresinde düşme, tekrarlama halinde ise klinik bulguların ağırlığı ile orantılı olarak serum antikor titrelere artış görülür (26). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ABGA akut hastalık bulunan hastaların tümünde, uzamış hastalığı olanların %69' unda tesbit edilmişken sağlıklı kontrol gruplarında hiç gözlenmemiştir (70). Ancak bu antikorların patogenezdeki rolleri net olarak bilinmemektedir (69). D8/17, B lenfositlerin yüzeyinde bulunan polimorf bir proteine karşı olan monoklonal bir antikordur. Kesin rolü bilinmemekle birlikte, romatizmal ateşe duyarlılıktan sorumlu tutulan bir belirteçtir. SK' de bu antikor seviyesinde artış gözlenmiştir (71). Romatizmal korenin diğer kore yapan nedenlerden ayrılmasında yardımcı olarak kullanılmaktadır (67,68). Günümüzde tanılabilir bir araçtan

ziyade bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır (71). Klinik tanı koyma yolu ve tedaviye verilen cevabı gösterme aracı olarak yapısal nöro-görüntülemelerin faydasız olduğu kanıtlanmıştır (71). Standart pediatri (39) ve nöroloji kitapları (72) koresi olan hastalarda nöro-görüntülemeyi şart koşmasa dahi Anouti ve ark. kore geçirmekte olan çoğu hastada nedeni açığa çıkarmak için beyin görüntülemesini önermektedir (73). Kraniyal görüntülemelerde sıklıkla normal bulgular elde edilmesine rağmen bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) kaudat nükleusta hipodansite, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintensite şeklinde geri dönüşümlü anormal bulgular görülebilir (68). Kantitatif MRG çalışmaları kaudat, putamen ve globus pallidusun selektif büyümesi haricinde genellikle normaldir (15,68). Serebral, prefrontal, midfrontal veya talamik bölgelere ait artış yoktur (29).

Pozitron emisyon tomografi çalışmaları ile striatumda geri dönüşümlü glikoz metabolizmasında artış gösterilmiştir (74). Ancak bu bulgular tanı koydurucu değil destekleyici niteliktedir (67). SPECT ile aktif dönemde talamus ve striatumda hiperperfüzyon görülür (72,75). Bulgular koreik hareketlerin düzelmesiyle kaybolur (53). Özgün olmamakla birlikte elektroensefalografide diffüz yavaşlama görülebilir (69,76). SK' de ki elektrofizyolojik kayıtlar 100 ms' den daha uzun süren ve antagonist kaslar ile asenkronize bir biçimde oluşan elektromyografik aktivite ataklarını gösterir (15). Elektrokardiografi ve EKO ise koreye eşlik eden kardit vakalarının tanısında ve takibinde yol göstericidir (66).

Ayırıcı Tanı

Birçok genetik, metabolik, toksik ve enfeksiyöz hastalık yanında gebelik gibi fizyolojik durumlar da kore nedeni olabilmektedir. Kore görülen durumlar tablo 1' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. Kore ayırıcı tanısı

Kalıtısal Hastalıklar

Huntington kore, Dentatorubropallidoluysian atrofi, Nöroakantositoz, Ataksi-telenjektazi Benign herediter kore, Spinocerebellar ataksi, Paroksizmal kinesijenik koreoatetoz

Yapısal Bazal Ganglion Lezyonları

Vasküler iskemik ve hemorajik inme, Yer kaplayan lezyonlar
Multipl skleroz plakları, Ekstrapontin myelinozis

Parainfeksiyöz ve Otoimmün Hastalıklar

Sistemik lupus eritamatozus, Antifosfolipid antikor sendromu
PANDAS, infeksiyon ve aşı sonrası ensefalit, Paraneoplastik kore
Kore gravidarum

İnfeksiyöz Kore Nedenleri

HIV ensefalopati, Viral ensefalitler, Toksoplazmozis, Sistiserkozis
Nörosifiliz, Difteri, Bakteriyel endokardit

Nutrisyonel Nedenler

B12 vitamin eksikliği

Metabolik ve Toksik Ensefalopatiler

Akut intermittan porfiri, Hepatik ve Renal yetmezlik
Hipo/Hipernatremi, Hipokalsemi
Hipertroidi, Hipoparatroidi
Manganez zehirlenmesi, Organofosfat zehirlenmesi

İlaç Kullanımına Bağlı

Antihistaminikler, Antikonvülzanlar (Fenobarbital, Difenilhidantoin, Karbamazepin)

Dopamin agonistleri, Antikolinergikler, SSS stimülanları (Amfetamin, Metilfenidat)

Oral kontraseptifler, Lityum

Motor ve vokal tiklerin görülebildiği, streptokokal infeksiyonla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalığın SK' nin bir varyantı

mı yoksa ayrı bir antite mi olduğu tartışmalıdır (77). PANDAS tanılı hastalar özellikle ilk başvurularında SK olarak yanlış tanı alabilirler. Patofizyolojileri benzer olup PANDAS tanı kriterleri belirlidir. PANDAS' ta bulunan koreiform hareketler sıklıkla fonksiyonel bozukluğa yol açmaz (71).

Komplikasyonlar

Önemli bir nörolojik sekel kalmadan iyileşme hemen daima kural gibidir. Tikler, diğer düzensiz hareketler, tremor, bozulmuş koordinasyon gibi minör nörolojik bulgular sekel olarak kalabilir. Kore kaybolursa da aceleci istemli hareketler uzun süre devam edebilir. Bazı çocuklarda emosyonel değişkenlik yıllar boyunca devam eder (78). OKB gibi davranış değişiklikleri de siktir. Serebral retinal arter oklüzyonu ve psödötümör serebri nadiren görülen ilişkili durumlardandır (53). Migren kontrol gruplarına göre daha sık görülmektedir (79,80). Kore ile ilişkili epilepsi yönünden değersiz az miktarda kanıt vardır (81). SK' de komplikasyon olarak görülen nöbetin, bazı olgularda eş zamanlı görülen endokarditin SSS' e embolizasyonu sonucu oluştuğu bildirilmiştir (26).

Korunma

Korenin sebebini açıklayabilecek başka bir neden yoksa streptokokal infeksiyona karşı profilaksi uygulanmalıdır (82). Amerikan Kalp Cemiyeti aylık 1.2 milyon ünite benzatin penisilin G uygulamasını önermektedir. Ağızdan antibiyotik tedavisi teorik olarak etkilidir ancak hasta uyumu düşüktür ve sıklıkla yeniden infeksiyon ile karşılaşılır (46). Sefalosporinler de benzer etkinlik ile tedavide kullanılabilir (2). Uygun 10 günlük tedaviye rağmen başarısızlık oranı %15 olup romatizmal ateş gelişebilir. Bu nedenle 20 mg/kg rifampisin 24 saatte bir olacak biçimde ağızdan penisilin tedavisinin son 4 gününe eklenebilir. Alternatif olarak ağız yoluyla 10 mg/kg rifampisin 12 saatte bir doz IM benzatin penisilin G ile birlikte 8 doz olarak verilebilir. Ayrıca 20 mg/kg klindamisin 3 doza bölünecek şekilde 10 gün boyunca ağızdan verilebilir (45). Romatizmal ateşten en iyi şekilde korunmanın yolu uygun tanı ve tedavi ile başlangıçta mevcut olan farejitin tedavi edilmesidir. Penisilin profilaksisi tüm hastalarda tanıda sonraki 10 yıl boyunca önerilir (45). Bazı yazarlara göre ise profilaksi 21 yaşına kadar sürdürülmelidir (35). Düzenli benzatin penisilin profilaksisine rağmen ARA' lı çocuklarda SK rekürrens riski mevcuttur (83).

Tedavi

Hastalığın özgün bir tedavisi yoktur (2). Hareketlerin kontrolünde semptomatik tedavinin çok yararı olabilir. Hafif formunda, koreik hareketlerin en belirgin olduğu dönemde sessiz loş bir odada yatak istirahati ile dış uyaranlardan uzaklaşmak yeterlidir. Bazen sadece bu tedbirler ile hareketler büyük oranda azalır veya kaybolur (68). Hareketlerin şiddeti yeterli dinlenmeyi engellerse barbitürat, kloralhidrat veya paraldehid ile yapılan sedasyon gerekli olabilir (15). Ağır istemsiz hareket varlığında baş ve ekstremiteler travmadan korunmalıdır (67). Hareketleri çok belirgin olan çocuklarda ilaç tedavisi gereklidir. Korenin kontrolü için değişik başarı seviyelerine sahip pekçok ilaç mevcuttur. Karbamazepin, korede etkin dozu ve etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen 1969 yılından beri hareket bozuklukları tedavisinde kullanılmaktadır (84). Yapısal olarak trisiklik antidepressanlar ve fenotiazinlerin analogudur (85). Karbamazepinin 4:20 mg/kg/gün dozda kore tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu söylenmektedir (86,87). Geniş bir etkin doz aralığından dolayı klinik olarak etkin minimum dozdan başlanmalıdır (88). Bir diğer anti epileptik ilaç olan valproik asit 15:25 mg/kg/gün dozunda 5:10 gün içinde istemsiz hareketleri kontrol altına almakta etkili gözükmektedir (85,89). Butirofenon grubundan olan haloperidol dopamin D2 reseptör blokörüdür. Az oranda dopamin D1, serotonin 5HT2 ve alfa1:adrenajik reseptör blokajı da yapar

(90). Ağır olgularda 1-3 mg/gün dozunda başlanabilir ve doz istenen yanıt alınıncaya kadar yavaş şekilde artırılır. Sedasyon, kilo alımı, hepatotoksinite, agranülozitoz, ekstrapiramidal semptomlar (distonik reaksiyon, tardiv diskinezi, akatizi, nöroleptik malign sendrom) gibi yan etkileri görülebilir (67).

Son yıllarda otoimmün patogeneze göz önüne alınarak kortikosteroidler 16,91, IVIG ve plazmaferez gibi immün terapiler seçilmiş SK' li olgularda kullanılabilir (92,93). Prednizolon 60 mg/gün 7-14 gün süreyle kullanımının genellikle etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (67). Bir diğer çalışmada oral prednizolon tedavisi 3 hafta süreyle 2mg/kg/gün dozunda verilmiş ardından 3 hafta içinde tedricen azaltılarak kesilmiştir (16). Cardoso ve ark. nöroleptik veya valproik asit tedavilerine yanıt vermeyen ya da yan etkilerin gelişmesi sonucu tedavisi kesilmek zorunda kalan çocuk ve genç erişkin hastaya, 5 gün süreyle intravenöz metilprednizolon (25 mg/kg) ardından 1 mg/kg/gün dozda prednizolon tedavisini 3-7 ay süresince uygulamışlar ve tüm olgularda belirgin düzelme olduğunu vurgulamışlardır (94). Garvey ve ark. IVIG, plazmaferez veya prednizolon tedavilerini uygulamışlar ve düzelme açısından fark olmamasına rağmen IVIG ve plazmaferez gruplarında görülen düzelenin daha hızlı ve daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır (93). Tetrabenazin, dopamin reseptör blokörlerindedir (44). Özellikle tiklerin tedavisinde tercih edilmektedir (95). Uyuşukluk, unutkanlık, depresyon gibi doz ilişkili yan etkilerine rağmen en etkili ajanlardandır (45). Levetirasetam, serebral palsili ve postenfeksiyöz koresi olan bir hastada belirgin iyileşme sağlamıştır (45,96). Pimozid, selektif dopamin (D2) reseptör antagonistidir (97,98). Esas olarak postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eder (90). Diğer antipsikotik ilaçların tersine katekolaminler üzerine çok az etkisi vardır ve bu ilaçlarla karşılaştırıldığında zayıf kalmasına rağmen antikolinerjik aktivitesi vardır. Mide-barsak kanalından yavaş olarak ve değişen miktarlarda emilir (yaklaşık %50) ve karaciğerden ilk geçişe uğramaktadır. Serum yarı ömrü yaklaşık 50:55 saattir ve oral uygulamadan sonra en yüksek plazma yoğunluğuna 6:8 saatte ulaşır 99. Metabolitlerinin dışarı atılması çoğunlukla renal yol ile olur. Eliminasyon 1 hafta içinde tamamlanır (100). Tourette sendromu, orta dereceli ve şiddetli psikomotor ajitasyon ve heyecanlanmanın kısa süreli tedavisinde, şizofrenide, mani ve hipomanide kullanılmaktadır (101,102). Pimozid ile ekstrapiramidal yan etkiler görülebilir (103). Diskineziye neden olabilir. Düşük dozlarında dahi epileptik nöbetler bildirilmiştir (104). Doza ilişkin olarak uyku hali, uykusuzluk, huzursuzluk, bulantı, kusma, mide şikayetleri, iştah artışı ya da azalması, idrar retansiyonu, baş ağrısı görülebilir. Ağır kuruluğu, deri döküntüleri bildirilmiştir. Otonom sinir sistemine ait belirtiler çok seyrek görülmektedir (100). EKG' de QT intervalını uzatabilir. Uzun süre kullanımında QT intervalını uzattığı bilinen diğer ilaçlarla (antipsikotikler, kardiyoaktif ilaçlar gibi) birlikte kullanımına dikkat edilmelidir (105). Ağız yoluyla ve günde tek doz kullanımı avantajıdır (106). Sedasyon yapıcı etkisi nispeten zayıftır. Gerekli hallerde dozun artırılması birer haftalık aralarla olmalıdır (100). Haloperidole göre yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir (99). Noradrenalin reseptörleri üzerine etkisi olmayışı, düşük dozlarda kullanıma avantajı, kısa dönem tedavisinde tardiv diskinezi görülme riskinin düşük olması nedeniyle SK tedavisinde kullanılması önerilmektedir (107).

Prognoz

SK sıklıkla iyi huylu bir hastalıktır ve komplikasyon olmayan olgularda tam iyileşme gözlenmektedir. Belirtilerin süresi farklılık gösterir, genel olarak 3 ile 6 hafta boyunca devam eder ancak 1 ay ile 2 yıl arasında devam ettiği olgularda görülmüştür (12). Hafif derecelerdeki istemsiz hareketler, daha şiddetli hareketlerin kaybolmasından sonra birkaç ay

boyunca devam etmektedir. Hastaların %35' inde aylar ve yıllar sonra rekürrensler rapor edilmiştir (15). Olguların üçte birinde tek atak varken, diğerlerinde 5 veya daha fazla rekürrens görülmektedir. 6 ay ile 1 yıl arasında relaps görülmeyen vakalarda tekrarlama riski belirgin azalmış olarak kabul edilir (32). Çok az hastada hayat boyunca persistan kore gelişir (15). Persistan kore özellikle kız hastalarda kardit gelişimi varsa daha sık görülmektedir (108). Tekrarlayan ataklar orjinal atağın belirtilerinin tekrarı şeklindedir (69). Ataklar penisilin profaksisine rağmen görülebilmektedir. Bu atakların geçirilen hafif streptokokal infeksiyonlar nedeniyle mi yoksa streptokok dışı uyarılara yanıt olarak mı oluştuğu net değildir (68). Az sayıda olguda ise okula geri dönüşte önem verilmesi gereken entellektüel bozukluk veya emosyonel değişkenlik görülebilir. İyileşme dönemlerinde SSS uyarıcı ilaçlarının kullanımı ile kore tetiklenebilir. Romatizmal kore hikayesi olan hastalarda doğum kontrol hapı kullanırken veya gebelik esnasında kore gelişimine duyarlılık artmıştır (36,69,109).

KAYNAKLAR

1. Palumbo E. Sydenham's chorea: Diagnosis and treatment. *Recent Prog Med* 2008;99(1):39-41.
2. Okan M. Çocukluk dönemi hareket bozuklukları In: Aysun S Eds: Çocuk Nörolojisi 2006:264-6.
3. Feigin, Kiebertz, Shoulson. Sydenham's chorea In: Kurlan R. Eds: Treatment of movement disorders, 8th edition. Lippincott Philadelphia 1992:350-1.
4. Lanska DJ. The history of movement disorders. *Handb Clin Neurol* 2010;95:501-46
5. Cardoso F. Tourette syndrome: Autoimmune mechanisms In: Pediatric Movement Disorders, progress in understanding. Alvarez EF, Arzimanoglou A, Tolosa E. Eds. John Libbey Paris. 2005:231-46.
6. Goldenberg J, Ferra MB, Fonseca AS, Hilarlo MO, Bastos W, Sachetti S. Sydenham Chorea: Clinical and laboratory findings, Analysis of 187 cases. *Rev Paul Med* 1992;110(4):152-7.
7. Taranta A, Stollerman GH. The relationship of Sydenham's chorea to infection with group A streptococci. *Am J Med* 1956;20(2):1970-5.
8. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *JAMA* 1992;268(15):2069-73.
9. Jensen LL, Olesen C, Balslev T, Kragiolsen B. Sydenham's chorea, rare but not eradicated. *Ugeskr Laeger* 2007;169(41):3484-6.
10. Cardoso F. Sydenham's chorea. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10(3):230-5.
11. Hofmann JIE, Rheumatic Fever In: Rudolph's Pediatrics. Rudolph CD, Rudolph AM, Hastetter MK, Lister G, Siegel N Eds, 21st edition . McGraw Hill Newyork 2002:1901-4.
12. Gerber MA. Rheumatic Fever: In Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton Eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition. Saunders Elsevier Philadelphia 2008:1140-5.
13. Ravisha MS, Tullu MS, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: Clinical profile of 550 cases in India. *Arch Med Res* 2003;34(5):382-7.
14. Barton B, Zauber E, Goetz C. Movement disorders caused by medical disease. *Semin Neurol* 2009;29(2):97-110.
15. Fahn S. Sydenham chorea: In Rowland LP, Ed. Merritt's Textbook of Neurology, 11th edition. Lippincott Williams&Wilkins 2008:807-9.
16. Barash J, Margalith D, Matitiau A. Cortikosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2005;32(3):205-7.
17. Jankovic J. Basal ganglia and neurotransmitter disorders: In Mc Millan JA, Deangelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, Eds. Oski's Pediatrics Principles and Practice, 3rd edition. Lippincott Williams, Wilkins Philadelphia 1999:2005-16.
18. Karademir S, Demirçeken F, Atalay S. Acute rheumatic fever in children in Ankara area in 1990:1992 and comparison with a previous study in 1980:1989. *Acta Peadiatr* 1994;83(8):862-5.
19. Karaaslan S, Oran B, Reisli I, Erkul I. Acute rheumatic fever in Konya, Turkey. *Pediatr Int* 2000;42(1):71-5.

20. Sandiheimer HM, Boucek MM, Ivy D, Lorts A, Scaffer MS, Wolfe RR. Sydenham Chorea, Rheumatic Fever, Cardiovascular disease In: Current Pediatric Diagnosis of treatment Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sandheimer JM Eds. 16th edition Lange Medical Books, McGraw/Hill Newyork 1999:586-9.
21. Husby G, Van De Rijn U, Zabriskie JB. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. J Exp Med 1976;144(4):1094-100.
22. Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW. Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. J Immunol 2007;178(11):7412-21.
23. Bronze MS, Dale JB. Epitops of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. J Immunol 1993;151(5):2820-8.
24. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class 2 human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. J Clin Invest 1986;77(6):2019-26
25. Feldman BM, Zabriskie JB, Silverman ED, Laxer RM. Diagnostic use of Bicell alloantigen D8/17 in rheumatic chorea. J Pediatr 1993;123(1):84-6.
26. Menkes JH. Autoimmune and postinfectious diseases: Rheumatic fever (Sydenham's In: Textbook of Child Neurology, Menkes JH Ed, 3rd Edition. Lea&Febiger Philadelphia 1985;436-40.
27. Torres KC, Dutra WO, Rezende VB, Cardoso F, Gollop KJ, Teixeira AL. Monocyte dysfunction in Sydenham's chorea patients. Hum Immunol 2010; 71(4):351-4.
28. 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):21-9.
29. Giedd JN, Rapoport JL, Kriesi MJ. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. Neurology 1995;45(12):2199-202.
30. Church AJ, Dale RC, Cardoso F. CSF and serum immune parameters in Sydenham's chorea evidence of an autoimmune syndrome. J Neuroimmunol 2003;136(1-2):149-53.
31. Teixeira AL, Cardoso F, Souza ALS, Teixeira MM. Increased serum concentrations of monokine induced by interferon CXCL9 and interferon-inducible protein CXCL10 in Sydenham chorea patients. J Neuroimmunol 2004;150(1-2):157-62.
32. Donadi EA, Smith AG, Louzadal Junior P. HLA Class1 and class2 profiles of patients presenting with Sydenham's chorea. J Neurol 2000;247(2):122-8.
33. Teixeira AL, Bretas TL, Kummer A, Melo LC, Baraldi A, Harsányi E, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in Sydenham's chorea. Neurol Sci 2010 Jun;31(3):399-401.
34. Binder D, Scharfman H. Brain-derived Neurotrophic Factor. Growth Factors 2004;22(3):123-31.
35. Özmen M. Sydenham koresi İn: Pediatri, Neyzi O, Ertuğrul T editör. Nobel İstanbul 2002;1374-5.
36. Elibol B. Pathophysiology of pediatric movement disorders. Sydenham koresi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2(8):10-1.
37. Ropper AH, Brown RH. Tremor, myoklonus, fokal distoniler ve tikler İn: Adams and Vectors Principles of Neurology. Ropper AH, Brown RH Eds. 8th edition. Mc Graw/Hill and Güneş Kitabevi, 2006:63-5.
38. Yalıtıkaya K. Sydenham koresi İn: Nöroloji Ders Kitabı. Yalıtıkaya K, Balkan S, Oğuz Y eds. Palme yayıncılık Ankara 2000:344-5.
39. Johnston MV. Chorea, athetosis, tremor: İn Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton Eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition. Saunders Elsevier Philadelphia 2008:2490-2.
40. Bayraktar E, Kala Y. Obsesif-kompulsif bozukluğun etyopatogenezinde yeni bir boyut: PANDAS. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:144-52.
41. Oliveira SKF. PANDAS: a new disease? J Pediatr 2007;83(3):201-8.
42. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: not gone and not forgotten. Semin Pediatr Neurol 2003 Mar;10(1):11-9.
43. Cardoso F. Chorea: non-genetic causes. Curr Opin Neurol 2004 17(4):433-6.
44. Brett EM. Some syndromes of involuntary movements. İn: Brett EM Ed. Paediatric Neurology, 3rd edition. Churchill/Livingstone, Newyork 1997:275-89.
45. Fahn S, Jankovic J. Postinfectiyöz ve otoimmün Koreler İn: Fahn S. Ed: Hareket bozuklukları, ilkel ve uygulamalar. Churchill/Livingstone/Elsevier and Veri Yayıncılık, Ankara 2008:393-402.
46. Swaiman KF: Sydenham's chorea İn: Swaiman KF, Ashwal S Eds. Pediatric Neurology Principles&Practice, 3rd edition. Mosby St Louis, Missouri 1999:821-2.
47. Marsden CD. The Pathophysiology of Movement Disorders İn: Movement Disorders. Jankovic J Ed. Saunders Philadelphia 1984:443-5.
48. Weiner SG, Normandin RN. Sydenham chorea: A case report and review of the literature. Pediatr Emerg Care 2007;23(1):20-4.
49. Mark MH. Other Choreatic Disorders. Movement Disorder in Childhood: İn Watts RL, Koller WC eds. Movement Disorders Neurologic Principles and Practice. Mc Graw Hill, Newyork 1997:527-39.
50. Cardoso F. Infectious and Transmissible Movement Disorders: İn Jankovic J, Tolosa E Eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders, 3rd edition. Williams&Wilkins, Baltimore 1998:945-65.
51. Bernsen PL, Renier WO. Chorea Mollis: A rare variant of chorea minor. Tijdschr Kindergeneesk 1990;58(3):94-9.
52. Chew NK, Choy KL, Tan CT, Omar A. A clinical study of sydenham's chorea at University Malaya Medical Centre. Neurol J Southeast Asia 2002;7(1):93-8.
53. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB. Sydenham's chorea: Physical and psychological symptoms of St. Vitus dance. Pediatrics 1993;91(4):706-13.
54. Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. Psychosis following acute Sydenham's chorea. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007;16(1):67-9.
55. Gimzal A, Topçuoğlu V, Yazgan MY. Akut romatizmal ateş, Sydenham Koresi ve Psikopatoloji. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13(2):137-41.
56. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. Am J Psychiatry 1989.146(2):246-9.
57. Teixeira AL, Cardoso F, Maia D, Sacramento DR, Mota CCC, Meira ZMA, Less A. Frequency and significance of vocalizations in Sydenham's chorea. Parkinsonism and Relat Disord 2009;15(1):62-3.
58. Mercadante MT, Campos MC, Marques Dias MJ. Vocal tics in Sydenham's chorea. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36(3):305-6.
59. Jankovic J. Differential diagnosis and etiology of tics. Adv Neurol 2001;85:15-29.
60. Bland EF. Chorea as a manifestation of rheumatic fever: a long term perspective. Trans Am Clin Climatol Assoc 1961;73:209-13.
61. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J Pediatr 1994;124(1):9-16.
62. Cardoso F. Sydenham's chorea. Curr Treat Options Neurol 2008;10(3):230-5
63. Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, Mota CC. Chorea in fifty consecutive patients with rheumatic fever. Mov Disord 1997;12(5):701-3.
64. Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. UFMG Sydenham's chorea rating scale: Reliability and Consistency. Mov Disord 2005;20(8):585-91.
65. Demirören K, Oran B. Sydenham Koresi. Genel Tıp Derg 2002;12(2):81-7.
66. Swaiman KF, Wright FS. Differential diagnosis of chorea İn: Pediatric Neurology, Swaiman KF Ed, 2nd Edition. Mosby St. Louis, Missouri 1982:296-7.
67. Gilroy J. Movement Disorders İn: Basic Neurology, 3rd edition. Mc Graw/Hill Newyork 2000:149-52.
68. Menkes JH. Rheumatic fever (Sydenham chorea) İn: Child Neurology, Menkes JH, Sarnat HB Eds. 6th edition. Lippincott, Williams&Wilkins Philadelphia 2000:652-7.
69. Mc Dowell F, Cedarbaum JM. The extrapyramidal system and disorders of movement. İn: Joynt RJ Ed, Clinical Neurology. Lippincott Philadelphia 1992;3:67-70.
70. Barsottini OG, Ferraz HB. Brain SPECT imaging in Sydenham's chorea. Braz J Med Biol Res 2002; 35(4):431-6.
71. Toorn RV, Weyers HH, Schoeman JF. Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: Case report and review of the literature. Eur J Paediatr Neurol 2004;8(4):211-6.
72. Goetz. Textbook of Clinical Neurology. Christopher Ed. 2nd edition.

- Saunders Philadelphia 2004:2020-1.
73. Anouti A, Koller WC. Diagnostic testing in movement disorders. *Neurol Clin* 1996;14(1):169-80.
 74. Ho L. Hypermetabolism in bilateral basal ganglia in Sydenham chorea on F-18 FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2009;34(2):114-6.
 75. Çıtak EÇ, Gücüyener K, Karabacak NI, Serdaroğlu A, Okuyaz Ç, Aydın K. Functional brain imaging in Sydenham's chorea and streptococcal tic disorders. *J Child Neurol* 2004;19(5):387-90.
 76. Mark MH. Other choreatic disorders In: *Movement Disorders*. Watts RL, Koller WC Eds. Mc Graw Hill Newyork 1997:527-39.
 77. Kurlan R. The PANDAS hypothesis: losing its bite? *Mov Disord* 2004;19:371-4.
 78. Bodensteiner JB. The pediatric clinics of North America In: *Pediatric Neurology*. Bodensteiner JB Ed. Saunders Philadelphia 1992;39:736-7.
 79. Teixeira AL, Meira FCA, Maia DP. Migraine headache in patients with Sydenham's chorea. *Cephalalgia* 2005;25(7):542-4.
 80. Cardoso F. Huntington Disease and other Choreas. *Neurol Clin* 2009;27(3):719-36.
 81. Ch'ien LT, Economides AN, Lemmi HL. Sydenham's chorea and Seizures. *Clinical and Electroencephalographic Studies*. *Arch Neurol* 1978;35(6):383-5.
 82. Gebremariam A. Sydenham's chorea: Risk factors and the role of prophylactic benzathine penicillin G in preventing recurrence. *Ann Trop Pediatr* 1999;19(2):161-5.
 83. Terreri MTRA, Roja SC, Len CA, Faustino PC, Roberto AM, Hilário MOE. Sydenham's chorea: clinical and evolutive characteristics. *Sao Paulo Med J* 2002;120(1):16-9.
 84. Kato M, Araki S. Paroxysmal kinesiogenic choreoathetosis. Report of a case relieved by carbamazepine. *Arch Neurol* 1969;20(5):508-13.
 85. Genel F, Arslanoğlu S, Uran N, Saylan B. Sydenham's chorea: Clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev* 2002;24(2):73-6.
 86. Garcia GMM, Mayol CL, Villalobos AP, Vazquez RM, Cabacas GA. Sydenham's chorea: Report of a case treated with carbamazepine with excellent clinical response. *An Pediatr* 2007;66(1):80-3.
 87. Golden AS, Haut SR, Moshé SL. Nonepileptic uses of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2006;34(6):421-32.
 88. Yılmaz Y, Kocaman C, Özdemir N. Carbamazepine in the treatment of chorea. *Marmara Med J* 2006;19(1):27-9.
 89. Dharaj M, Radhakrishnan AR, Srinivas K, Sayeed ZA. Sodium Valproate in Sydenham's chorea. *Neurology* 1985;35(1):114-5.
 90. Müller KR. The treatment of Tourette's syndrome. *Pharmacother* 2002;3(7):899-914
 91. Paz JA, Silva CAA, Marques Dias MJ. Randomized double blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2006;34(4):264-9.
 92. Gordon N. Sydenham's chorea, and its complications affecting the nervous system. *Brain Dev* 2009;31(1):11-4.
 93. 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.
 94. Cardoso F, Maia D, Cunningham CQS, Valencia G. Treatment of Sydenham chorea with corticosteroids. *Mov Disord* 2003;18(11):1374-7.
 95. Chatterjee A, Frucht SJ. Tetrabenazine in the treatment of severe pediatric chorea. *Mov Disord* 2003;18(6):703-6.
 96. Oulis P, Karapoulos E, Masdrakis VG, et al. Levetiracetam in the treatment of antipsychotic-resistant Tourette Syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(1):76-7.
 97. Harries Jones R, Gibson JG. Successful treatment of refractory sydenham's chorea with pimozide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(4):390-1.
 98. Qasaymeh MM, Mink JW. New treatments for tic disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8(6):465-73.
 99. Colvin CL, Tankanow RM. Pimozide: use in Tourette's syndrome. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19(6):421-4.
 100. Opler LA, Feinberg SS. The role of pimozide in clinical psychiatry: a review. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5):221-33.
 101. Devinsky, Geller B. Gilles de la Tourette's syndrome In: Joseph A, Young R. Eds. 2nd Edition. *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*. Blackwell Science 1999:442-8.
 102. Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;15(2):CD006996.
 103. Pinder RM, Brogden RN, Swayr R, Speight TM, Spencer R, Avery GS. Pimozide: A review of its pharmacological properties and therapeutic uses in psychiatry. *Drugs* 1976;12(1):1-40.
 104. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today* 2003;39(7):551-7.
 105. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2008 Jan;23 Suppl 1:3-14.
 106. Tueth MJ, Cheong JA. Clinical uses of pimozide. *South Med J* 1993;86(3):344-9.
 107. Shannon KM, Fenichel GM. Pimozide treatment of Sydenham's chorea. *Neurology* 1990;40(1):186-7.
 108. Cardoso F, Vargas AP, Oliveria LD, Guerra AA, Amaral SV. Persistent Sydenham's chorea. *Mov Disord* 1999;14(5):805-7.
 109. Demirören K, Taştekin G, Oran B. Diagnostic role of 99mTc hexamethylpropyleneamine oxime brain single photon emission computed tomography in sydenham's chorea. *Pediatr Int* 2004;46(4):450-5.