

Editorial

A conjuntura histórica para um substrato infeccioso para a síndrome de Tourette

Um grande esforço concentrado vem sendo empreendido para identificar a etiologia genética da síndrome de Tourette (ST), um transtorno no qual as pessoas acometidas apresentam uma série repentina de tiques motores e vocais estereotipados, rápidos, recorrentes e arrítmicos.¹ O objetivo dessa pesquisa baseia-se na pressuposição de que haveria uma combinação de genes implicada na gênese dos tiques, vocalizações e outros comportamentos involuntários associados à ST.² Ao mesmo tempo, embora não necessariamente em contradição com a pesquisa genética, há uma redescoberta e um renovado interesse pela hipótese de um substrato infeccioso, em especial o papel dos anticorpos contra o estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBHGA), baseado no modelo de Sydenham.³ Segundo essa linha de pesquisa, é possível que o EBHGA crie um ambiente facilitador em famílias com susceptibilidade genética para uma variedade de transtornos de movimento, inclusive a síndrome de Tourette.⁴⁻⁶

Diferentemente da pesquisa para os genes ST, a busca por um suposto substrato infeccioso tem gerado muita controvérsia e oposição. Essa resistência se deve em parte ao fato de que a hipótese do EBHGA possa vir a contestar a suposição de que a ST é uma doença única. Se confirmada a relação do anticorpo neuronal, pode-se vir a descobrir diferentes vias etiológicas para grupos semelhantes de sinais/sintomas. Além disso, pode-se descobrir que em muitos pacientes a questão genética está relacionada à produção de proteínas que simulam a ação do EBHGA ou de outros agentes infecciosos.

Não há evidências de que a ST seja uma doença única. Como recentemente admitiu um grupo de pesquisadores do Centro de Estudo da Criança da Escola de Medicina da Universidade Yale que se dedica ao estudo da genética da síndrome de Tourette, os desacordos constantes sobre os sinais e sintomas da ST (fenótipo) continuam a frustrar as tentativas de localizar sua patogênese genética (causas).⁷ Um artigo recentemente publicado por um grupo de São Paulo também chamava a atenção para as limitações do fenótipo atual da ST.* Essas observações refletem o fato de que a ST é uma síndrome cujo diagnóstico depende da identificação de uma lista de combinações possíveis de sinais e sintomas que um indivíduo deve apresentar em determinado período. Se, por um lado, os sinais e sintomas agrupados como pertencentes à ST muitas vezes parecem encaixar-se num espectro, no qual uma causa única pode produzir uma série de sintomas diferentes, por outro, como ainda se desco-

nhece sua patologia subjacente, esses sinais e sintomas poderiam ser resultantes de uma variedade de causas diversas.

Visto dessa perspectiva, é importante relembrar que, do ponto de vista histórico, a separação da síndrome de Tourette da coréia de Sydenham e de comportamentos compulsivos em diferentes transtornos foi contestada em grande parte dos séculos XIX e XX, porque nem sempre havia uma comprovação clínica.⁸ Embora os comentaristas médicos do século XIX tenham observado grupos de diferentes sintomas que poderiam justificar a separação de cada forma de coréia como um transtorno isolado, eles relutaram em fazer essa separação porque havia uma crença generalizada de que a maioria das coréias, se não todas, relacionavam-se a um episódio anterior de febre reumática. No século XIX, o termo “coréia” era usado geralmente por médicos para descrever uma variedade de transtornos de movimento altamente variáveis que incluíam coréia, tiques, espasmos musculares, bem como comportamentos conhecidos como “coréias variáveis” ou “tiques convulsivos”. As variações nos sintomas de movimentos foram consideradas como manifestações diferentes de uma condição subjacente comum.⁸ Em contraste, Charcot rejeitou a existência de uma associação reumática com a coréia de Sydenham,^{9,10} insistindo que ela era diferente dos sintomas identificados por seu estudante Gilles de la Tourette em 1885. No entanto, em termos de doença subjacente hereditária, a doença de Gilles de la Tourette e a coréia de Sydenham eram, segundo a descrição de Charcot, indistinguíveis.¹¹

Ao contrário de Charcot, a maioria dos médicos europeus e norte-americanos continuaram a aceitar a existência de uma associação entre a ocorrência prévia de doença reumática e os tiques subsequentes. Além disso, fundamentando-se numa nova ciência, a bacteriologia, vários dos médicos do fim do século XIX acreditavam na existência de um mecanismo infeccioso comum como base para todos esses transtornos de movimento e se recusaram a classificar a coréia e os tiques convulsivos em categorias distintas de doenças.^{8,11}

Em 1956, Angelo Taranta e Gene Stollerman estabeleceram uma relação entre o início da coréia e a infecção prévia pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBHGA).¹² Duas décadas mais tarde, Gunnar Husby e colegas postularam os mecanismos básicos da reação antígeno-anticorpo (mimetismo molecular), na qual anticorpos liberados para atacar o EBHGA invasor também atacaram sítios semelhantes (denominados epitopos) nas próprias células do organismo – no caso da coréia

* Miguel EC, Rosário-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT. The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol* 2000; in press.

de Sydenham, células nos gânglios da base do cérebro. A reação dos anticorpos interferiria de alguma forma com o controle dos movimentos motores regulados pelos gânglios da base.¹³

A existência de um substrato patológico semelhante ao da coreia de Sydenham parece ser uma explicação razoável para manifestações da síndrome de Tourette, tiques crônicos e transitórios e comportamentos obsessivos em alguns pacientes. Isso está de acordo com a suposição de uma hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos nos gânglios da base e vias associadas como possível substrato neurológico para o quadro clínico da síndrome de Tourette.

Se a alteração nos gânglios da base por anticorpos formados pela reação cruzada imunológica constitui um fator comum para alguns pacientes que apresentam um dos vários transtornos de movimento, inclusive coreia de Sydenham, síndrome de Tourette e comportamentos obsessivo-compulsivos, então a suposição

de que se trata de doenças distintas definidas por um conjunto característico de sintomas deve ser questionada. Além disso, tal visão estimula intervenções terapêuticas alternativas, muitas das quais já foram tentadas pelos institutos nacionais de saúde mental, inclusive o uso de antibioticoterapia profilática, plasmaferese, imunoglobulina intravenosa (IgIV) e prednisona.¹⁴⁻¹⁶ A exploração dessas hipóteses não deve ser restringida por limitações criadas no fim do século XIX, restrições que mesmo naquela época foram questionadas por vários pesquisadores e grande parte das evidências clínicas.

Howard Kushner

Professor de História da Medicina da Universidade Estadual de San Diego, EUA

Professor visitante da Universidade da Califórnia, San Diego, EUA

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Revised. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994. p. 101-3.
2. Barr CL, Wigg KG, Pakstis AJ, Kurlan R, Pauls D, Kidd KK, et al. Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 1999;20:88437-45.
3. Swedo SE. Sydenham's Chorea: A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994;272:1788-91.
4. Hallett JJ, Kiessling LS. Neuroimmunology of tics and other childhood hyperkinesias. *Neurol Clin North Am* 1997;15:333-44.
5. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 1994;93:323-6.
6. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associate with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997;154:110-2.
7. Leckman JF, Peterson BS, Anderson GM, Arnsten AMFT, Pauls DL, Cohen DJ. Pathogenesis of Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:119-42.
8. Kushner HI, Kiessling LS. The controversy over the classification of Gilles de la Tourette's syndrome, 1800-1995. *Perspect Biol Med* 1996;39:409-35.
9. Charcot J-M. Leçons du Mardi à la Salpêtrière Policliniques, 1887-1888. Notes de Cours Blin MM, Charcot, Colin [Hand-written and printed]. Paris: Bureaux du Progrès Médical; 1887-1888. p. 38.
10. Gasser J. Jean-Martin Charcot (1825-1893) et le Système Nerveux, Étude de la Motricité, du Langage, de la Memoire et d'l'Hystérie à la Fin du XIXè Siècle [Ph.D. diss]. École des Hautes Études en Sciences Sociales; 1990. p. 205.
11. Kushner HI. A Cursing Brain?: The Histories of Tourette Syndrome. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1999.12.
12. Taranta A, Stollerman GH. Relationship of Sydenham's chorea to infection with Group A streptococci. *Am J Med* 1956;20:170-75.
13. Husby G, Van de Rijn I, Zabriskie JB, et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and rheumatic fever. *J Exp Med* 1976;1094-110.
14. Perlmutter S, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-8.
15. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric ocd and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:307-11.
16. Allen AJ. Group A streptococcal infections and childhood neuropsychiatric disorders: relationships and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1997;8:267-75.