

UDK 616.894-053.6: 579.862
DOI 10.7251/SCEPED1902115S
COBISS-ID 8386328

CASE REPORT

PANDAS SYNDROME (PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDER ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTION)

Barbara Stanimirović, Dario Đukić, Vanja Bobić

University Clinical Centre of the Republic of Srpska

Introduction

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) is recently defined part of a larger group of autoimmune diseases that can manifest in neurologic and neuropsychiatric symptoms such as hyperactivity, mood swings, tic disorders, obsessive-compulsive disorders, psychosis, etc. The aim of the study is to describe clinical manifestations, therapeutic approach, laboratory analyses, clinical course and outcome in boys with PANDAS syndrome.

Materials and methods

An 8-year-old boy was examined by a rheumatologist for abrupt circular movements of his wrists repeated throughout the day for the last 2 months. The mother stated that the boy had symptoms such as excessive hand washing (over 100 times a day) and mood disorders (aggressive behaviour and uncontrollable crying spells). Upon examination by a psychiatrist, he started treatment with clonazepam.

Results

Clinical evaluation showed all of the above symptoms: choreiform hand movements, hyperactivity, a depressed mood, but there were no signs of arthritis in the joints; hypertrophy and hyperemia of the palatine tonsils were present, while other clinical findings were negative. Laboratory tests were also made: inflammatory parameters without deviation, throat swab: Group A beta hemolytic streptococci isolated, antistreptolysin titer 2400 IU/ml. Treatment with phenoxymethylpenicillin was initiated and continued for

10 days, then followed by prophylaxis with benzylpenicillin. The symptoms subsided over the next month. All symptoms ceased 15 days after tonsillectomy was performed.

Conclusion

PANDAS syndrome should be considered as a diagnosis when a child between the ages of 3 and 12 with a history of recent streptococcal infection suddenly develops neuropsychiatric symptoms. Penicillin therapy and tonsillectomy have a beneficial therapeutic effect.

Key words: streptococcus, sore throat, neuropsychiatric manifestations

PRIKAZ SLUČAJA

PANDAS SY (PEDIJATRIJSKI AUTOIMUNI NEUROPSIHJATRIJSKI POREMEĆAJ UDRUŽEN SA STREPTOKOKNOM INFEKCIJOM)

Barbara Stanimirović, Dario Đukić, Vanja Bobić

Univerziteti klinički centar Republike Srpske

Uvod

Pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaj udružen sa streptokoknom infekcijom (PANDAS) je grupa oboljenja, definisana u skorije vrijeme a koja se manifestuje neurološkim i neuropsihijatrijskim manifestacijama: hiperaktivnost, promjene raspoloženja, tik, opsesivno-kompulzivni poremećaj, psihoza i dr. Cilj je opisati kliničke manifestacije, terapijski pristup, laboratorijske analize, klinički tok i ishod kod dječaka sa PANDAS sindromom.

Materijali i metode

Dječak uzrasta od 8 godina javio se na pregled reumatologu zbog naglo nastalih ponavljanih kružnih pokreta u ručnim zglobovima tokom cjelog dana u posljednja 2 mjeseca. Majka navodi da dječak ima simptome u vidu opsesivnog pranja ruku (preko 100 puta dnevno), te poremećaj raspoloženja (agresivno ponašanje i nekontrolisan plač). Pregledan je od strane psihijatra i započeta je terapija sa klonazepamom.

Rezultati

Sve navedene manifestacije su bile evidentne na kliničkom pregledu: horeiformni pokreti ruku, hiperaktivnost, depresivno raspoloženje. U kliničkom nalazu nije bilo znakova artritisa na zglobovima, prisutna je bila hipertrofija i hiperemija nepčanih tonzila, uz uredan ostali klinički nalaz. Urađeni su laboratorijski nalazi: parametri zapaljenja bez odstupanja, bris grla: izolovan streptococcus beta haemolyticus iz grupe A, antistreptolizinski titar 2400 IU/ml. Započeto je liječenje fenoksimetilpenicilinom penicilinom u trajanju od 10 dana, a nakon toga nastavljeno je sa profilaksom benzilpenicilinom. Simptomi su se u narednih mjesec dana smanjili. Svi simptomi su prestali 15 dana nakon što je urađena tonzilektomija.

Zaključak

Na PANDAS sindrom treba misliti ako dijete u dobi od 3 do 12 godina sa anamnezom o skorijoj streptokoknoj infekciji iznenada razvije neuropsihijatrijske simptome. Terapija penicilinom i tonzilektomija imaju povoljan terapijski efekat.

Ključne riječi: streptokok, upala grla, neuropsihijatrijske manifestacije

Uvod

Pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaj udružen sa streptokoknom infekcijom (engl. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus infections, PANDAS), prvi put je opisan od strane Susan E. Swedo i saradnika 1998. godine, tokom epidemije reumatske groznice u dolini rijeke Ohajo i u Solt Lejk Sitiju. Oni su tada opisali pojavu neuropsihijatrijskih simptoma kod tih bolesnika kao što su strah, tikovi, poremećaj pažnje, te opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP). Od tada se, tikovi i/ili opsesivno kompulzivni poremećaj u predisponirane djece, povezuju s autoimunim poremećajem bazalnih ganglija pokrenutih beta-hemolitičkim streptokokom iz grupe A (1).

Tik (nekontrolisani, nesvrshodni, ponavljajući pokreti dijelova tijela) je česta pojava u djece, javlja se kod oko 10% djece rane školske dobi, a opsesivno kompulzivni poremećaji u 2% djece – kao prolazni tik. Tik i/ili opsesivno kompulzivni simptomi, posljednjih 20-tak godina se povezuju sa akutnim infekcijama beta-hemolitičkog streptokoka grupe A. Zadnjih 30 godina u razvijenim zemljama sve je manje klasičnih poststreptokoknih imunoloških komplikacija kao što su reumatska groznica i glomerulonefritis. Sve češće se susrećemo s novim kliničkim slikama streptokoknih bolesti kao što su streptokokni toksični šok sindrom, nekrotizirajući fasciitis, reaktivni artritis, te PANDAS sindrom (1,2).

Beta hemolitički streptokok iz grupe A (*Streptococcus pyogenes*) po mnogo čemu je poseban ljudski patogen. Važan je i po svojim imunopatološkim posljedicama (reu-

matska groznica, glomerulonefritis, poststreptokokni reaktivni artritis). M protein je površinski antigen, važan faktor virulencije. Osim antifagocitnog djelovanja pridonosi patogenezi autoimunih poststreptokoknih bolesti. Ukrštena antigenska reaktivnost između streptokoka grupe A i tkiva čovjeka (srčano-mišićna vlakna, zglobovi, krvni sudovi, bubrezi i bazalni gangliji) su slični, reaguju sa tkivnim antigenima što dovodi do upalnog procesa. Poremećaj bazalnih ganglija (nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, substantia nigra), odnosno ekstrapiramidnog sistema, te kortikospinalnog (piramidnog) trakta kao i malog mozga dovode do nevoljnih pokreta i promjena u mišićnom tonusu i držanju tijela (3,4).

Klinička slika

Za postavljanje dijagnoze PANDAS, Susan E. Swedo je na temelju desetak slučajeva predložila 5 dijagnostičkih kriterija (3):

1. simptomi opsesivno kompulzivnog poremećaja i/ili tikovi
2. pojava poremećaja u životnoj dobi od 3 do 12 godina
3. nagli početak simptoma i/ili tok bolesti u epizodama
4. vremenska povezanost sa streptokoknom infekcijom
5. odsustvo čiste koreje u neurološkom nalazu

Opsesivno kompulzivni poremećaj manifestuje se opsesivnim mislima i strahovima te prisilnim radnjama uz osjećaj anksioznosti. Tikovi se najčešće javljaju u vidu treptanja, klimanja glavom, kašlja, *puckanja* jezikom, ponavljanja istih riječi. Javljaju je se i drugi neuropsihijatrijski simptomi kao što su: poremećaj sna, depresija, hiperaktivnost, emocionalna labilnost, tuga, strah, poteškoće sa učenjem. Kod neke djece simptomi se javljaju sedam dana nakon infekcije ždrijela, izraženi su tokom nekoliko sedmica ili duže, postupno se smiruju kroz nekoliko mjeseci, mogu se izgubiti do ponovne pojave nakon nove streptokokne infekcije (2,3,5). Oko 80 % bolesnika s PANDAS sindromom istovremeno imaju opsesivno kompulzivni poremećaj i tikove. PANDAS sindrom se češće javlja u dječaka nego u djevojčica, najčešće se javlja u dobi od 3 do 12 godina (6).

Dijagnoza PANDAS sindroma se postavlja na osnovu dijagnostičkih kriterijuma (Tabela 1).

Da bi postavili dijagnozu potrebno je imati jedan apsolutni + dva velika kriterija ili dva velika kriterija + četiri mala kriterija. Iznenađan nastup kao apsolutni kriterij ne mora biti prisutan da bismo postavili dijagnozu PANDAS sindroma. Često se kod djece s PANDAS sindromom registruju visoke vrijednosti AST-O i anti DNA-aze B titra, ali to ne mora nužno biti prisutno u svakom slučaju. Negativni AST-O titrovi i anti DNA-aza titrovi ne isključuju dijagnozu PANDAS sindroma (7,8).

Terapija: Akutnu streptokoknu infekciju treba liječiti penicilinom kroz 10 dana (u preosjetljivih na penicilin liječenje treba provoditi makrolidima ili klindamicinom). Neka istraživanja pokazuju da profilaktička primjena penicilina smanjuje učestalost i težinu epizoda PANDAS-a. Nesumnjivi dosadašnji rezultati u terapijskom smislu su

primjena imunoglobulina iv. (povlačenje simptoma oko 50 %) i plazmafereza (9,10). Najnovija istraživanja pokazala su da tonzilektomija može imati povoljan efekat (11).

Apsolutni kriterij	Veliki kriteriji	Mali kriteriji
Iznenadni početak simptoma	Separacijski strah	Koprolalija
	OKP	Poremećaj spavanja
	Iznenadni pokreti	Regresija u ponašanju
	Anoreksija	Hiperaktivnost
		Nemarnost
		Nemogućnost koncentracije
		Značajno pogoršanje u učenju
		Tikovi (motorni, vokalni, kompleksni)
		Prisutnost širokih zjenica
		Noćno mokrenje
		Gubitak kratkoročnog pamćenja
		Disfagija
		Pojačana reakcija na senzitivne nadražaje

Tabela 1. Novije predloženi dijagnostički kriteriji za PANDAS. Preuzeto sa web stranice <http://www.webpediatric.com>, autor dr. Miroslav Kovačević

Prikaz bolesnika: Dječak uzrasta 8 godina u pratnji majke došao je na ambulantni pregled kod pedijatra reumatologa zbog naglo nastalih ponavljanih, kružnih pokreta u ručnim zglobovima. Pokreti su bili prisutni tokom cijelog dana u posljednja 2 mjeseca. Nije bilo bolova niti otoka zglobova. Dječak navodi da osjeća nelagodu zbog koje mora da okreće zglobove. Majka je navela da dječak ima i simptome u vidu opsesivnog pranja ruku (preko 100 puta dnevno), te poremećaj raspoloženja (agresivno ponašanje i nekontrolisan plač). Pregledan je od strane dječijeg psihologa i neuropsihijatra i započeta je terapija sa klonazepamom. Lična anamneza: dječak je prije 2-3 mjeseca imao upalu grla, koja nije liječena antibiotskom terapijom. Inače je zdrav dječak. Porodična anamneza: majka negira bolesti u porodici vezane za hereditet i hronicitet. U kliničkom pregledu kod dječaka su bili evidentni horeiformni pokreti ruku, rotacioni pokreti u ručnim zglobovima, hiperaktivnost, depresivno raspoloženje. U kliničkom nalazu nije bilo znakova artritisa na zglobovima, prisutna je bila hipertrofija i hiperemija nepčanih tonzila, uz uredan ostali klinički nalaz. Urađeni su laboratorijski nalazi: parametri zapaljenja bez odstupanja, bris grla: izolovan streptococcus beta haemolyticus iz grupe A, antistreptolizinski titar 2400 IU/ml. Započeto je liječenje fenoksimetil penicilinom u trajanju od 10 dana, a nakon toga nastavljeno je sa profilaksom benzilpenicilinom. Simptomi su se u narednih mjesec dana smanjili. Svi simptomi su prestali 15 dana nakon što je urađena tonzilektomija.

Diskusija

Do sada je sprovedeno nekoliko istraživanja o djelotvornosti antibiotske terapije kod djece s PANDAS sindromom. U jednom od istraživanja liječeno je dvanaestero djece u fazi egzacerbacije neuropsihijatrijskih simptoma. Kod svih pacijenata antibiotska terapija uklonila je opsesivno kompulzivne simptome i tikove, u prosjeku 14 dana nakon terapije (5). Korištenje antibiotika može *kontrolisati* simptome bolesti, u nekim slučajevima može doći i do izlječenja. Terapijske mogućnosti su i primjena imunoglobulina intravenski, jer je u nekoliko oboljelih u početku bolesti došlo do povlačenja simptoma (9,10). Lijek izbora u liječenju PANDAS sindroma su antibiotici: penicilini, klindamicin. Ukoliko antibiotska terapija ne rezultira poboljšanjem, primjenjuju se imunoglobulini, kortikosteroidi, plazmafereza. Nova istraživanja su pokazala da tonzilektomija može imati povoljan učinak na smanjenje simptoma bolesti (11).

Zaključak

Na PANDAS sindrom treba misliti ako dijete u dobi od 3 do 12 godina sa anamnezom o skorijoj streptokoknoj infekciji iznenada razvije neuropsihijatrijske simptome. Terapija penicilinom i tonzilektomija su dali povoljan terapijski efekat kod našeg bolesnika.

Literatura:

1. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:307–11.
2. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264–71.
3. Swedo SE, Leckman F, Rose N. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatr Therapeut* 2012, 2:113. doi:10.4172/2161-0665.1000113.
4. Pavone P. Antibrain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcus infection. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 107–10.
5. Murphy ML, Pichicero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 356–61.
6. De Oliviera SK. PANDAS: a new disease? *J Pediatr* 2007; 83: 201–8.
7. Ivić I. Promjenjiva priroda bolesti uzrokovanih streptokokom grupe A. *Pediatr Croat* 2011; 55 (Supl 1): 20–27.
8. Swedo SE, Grant PJ. Annotation: PANDAS: a model for human autoimmune disease *Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:227–234.
9. Perlmutter SJ, Leitman SE, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354:1153–1158.

10. Nicholson R, Swedo SE, Lenane M, et al. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1313–1315.
11. JP Windfuhr. Tonsillectomy for PANDAS?. *Laryngorhinootologie*. 2016 Apr;95 (Suppl 1):S110-5.