

PANDAS: dijagnostički i terapijski izazovi, prikaz bolesnika i pregled literature

Hodak, Kristian

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:084849>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kristian Hodak

**PANDAS: dijagnostički i terapijski izazovi, prikaz
bolesnika i pregled literature**

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centa Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Marije Jelušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

KRATICE

ADHD – poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*)

anti-DNA-za B – protutijela na deoksiribonukleazu B

ASO – antistreptolizin O (engl. *antistreptolysin O*)

BHSA – β -hemolitički streptokok skupine A

EEG – elektroencefalografija

IU – internacionalna jedinica (engl. *international unit*)

IVIG – intravenski imunoglobulini

mL – mililitar

MR – magnetna rezonanca

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

PANDAS – pedijatrijski autoimunosni neuropsihijatrijski poremećaji udruženi sa streptokoknom infekcijom (engl. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*)

PANS – pedijatrijski akutni neuropsihijatrijski sindrom (engl. *pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome*)

PITANDs – pedijatrijski autoimunosni neuropsihijatrijski poremećaji potaknuti infekcijom (engl. *pediatric, infection-triggered, autoimmune neuropsychiatric disorders*)

SŽS – središnji živčani sustav

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. PRIKAZ BOLESNIKA.....	3
3. RASPRAVA.....	6
4. ZAKLJUČAK.....	14
ZAHVALE.....	15
LITERATURA.....	16
ŽIVOTOPIS.....	20

SAŽETAK

PANDAS: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOVI, PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

Kristian Hodak

Pedijatrijski autoimunosni neuropsihijatrijski poremećaji udruženi sa streptokoknom infekcijom (PANDAS, engl. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) predstavljaju kontroverzni klinički entitet u medicinskoj praksi zbog nedovoljno poznate etiopatogeneze, nepostojanja specifičnog biljega za potvrdu dijagnoze te teško dokazive uzročno-posljedične veze između infekcije β -hemolitičkim streptokokom skupine A (BHSA) i pojave simptoma ovog poremećaja. Očituje se naglo nastalim simptomima i znakovima opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP) i/ili tikovima, a koji su povezani s nedavnom infekcijom BHSA-om. U radu smo prikazali bolesnicu s PANDAS-om uz kratak pregled literature vezano uz etiopatogenezu, dijagnostiku i liječenje pri čemu smo željeli naglasiti složenost ovog poremećaja zbog velikih različitosti u kliničkoj slici, nemogućnosti postavljanja sigurne dijagnoze i prijepora u odabiru učinkovitih metoda liječenja. Iz navedenoga je razvidno da mnoga pitanja u svezi s PANDAS-om ostaju otvorena te da su potrebna daljnja istraživanja i multidisciplinarni pristup kako bi se bolje upoznao ovaj kompleksni klinički entitet.

Ključne riječi: Pedijatrijski autoimunosni neuropsihijatrijski poremećaj udružen sa streptokoknom infekcijom; Streptokok skupine A; Streptolizin; Opsesivno-kompulzivni poremećaj; Tikovi

SUMMARY

PANDAS: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES, CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Kristian Hodak

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) is a controversial clinical entity in medical practice due to insufficiently known etiopathogenesis, lack of specific markers for confirmation of the diagnosis, and difficult-to-prove causal relationship between a group A β -haemolytic streptococcal (GABHS) infection and the onset of symptoms. It presents with a sudden onset of symptoms and signs of obsessive-compulsive disorder (OCD) and/or tics, which are associated with a recent GABHS infection. We presented a patient with PANDAS as well as a brief overview of the literature concerning the etiopathogenesis, diagnostics and treatment while emphasizing the complexity of this disorder due to the large variations in clinical presentation, the inability to make a reliable diagnosis, and the controversies in choosing effective treatment methods. It is evident that many of the issues surrounding PANDAS remain open and that further research and a multidisciplinary approach are needed to better understand this complex clinical entity.

Keywords: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections; Group A streptococcal infection; Antistreptolysin; Obsessive-Compulsive Disorder; Tics

1. UVOD

Pedijatrijski autoimunosni neuropsihijatrijski poremećaji udruženi sa streptokoknom infekcijom (PANDAS, engl. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) predstavljaju još uvijek prijeporan sindrom u kliničkoj medicini koji se očituje naglo nastalim simptomima i znakovima opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP) i/ili tikova, a koji su vremenski povezani s infekcijom β -hemolitičkim streptokokom skupine A (BHSA), zbog čega se pretpostavlja da se u osnovi radi o poremećenom imunom odgovoru organizma na antigene BHSA-a (1, 2, 3).

PANDAS je kao poremećaj prvi put opisan 1998. godine u radu Swedo i suradnika, kada su i predloženi prvi kriteriji za njegovu dijagnozu (1). Iako točna incidencija ovog sindroma nije poznata, procjenjuje se da zahvaća oko 1% djece, a u stranoj literaturi nalazi se podatak da bi se u jednoj prosječnoj ambulanti primarne zdravstvene zaštite moglo očekivati između jednog i tri nova bolesnika godišnje (4). Pojavljuje se češće u dječaka s omjerom 2,6 : 1 te češće između 3. i 12. godine života, a učestalije između 6. i 8. godine (1).

Etiopatogeneza poremećaja nije do kraja razjašnjena. Jedna od popularnih hipoteza jest da je u osnovi nastanka ovog poremećaja stvaranje protutijela koja zbog sličnosti streptokoknih antigena s antigenima neuralnog tkiva dovode do ukrižene reaktivnosti s epitopima središnjeg živčanog sustava (SŽS) (5, 6).

Poremećaj tipično ima nagli početak. Osim simptomima OKP-a može se manifestirati tikovima, hiperaktivnošću, koreativnim kretnjama, anksioznošću, učestalim

mokrenjem te teškoćama pisanja i smanjenim školskim uspjehom (1). OKP se očituje prisilnim mislima i radnjama koje oboljela osoba doživljava kao strana i nametnuta. Tikovi su nevoljne, nagle, repetitivne kretnje koje su kratkotrajne i nastupaju u napadajima (7, 8).

Terapija koja se primjenjuje raznovrsna je zbog nedovoljno razjašnjene patogeneze, a obuhvaća antibiotike, psihoterapiju, psihofarmake, intravenske imunoglobuline (IVIG), glukokortikoide, plazmaferezu i monoklonska protutijela (9, 10, 11, 12).

Cilj je rada prikazati kliničku sliku te složenost postupaka postavljanja dijagnoze i izbora terapije u bolesnika s PANDAS-om.

2. PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo bolesnicu koja je prvi puta primljena u naš Zavod u dobi od 12 godina. Do pojave prvih simptoma bolesti u dobi od 9 godina nije bila teže bolesna. Obiteljska anamneza bila je neupadljiva. Bolest je započela oko mjesec dana nakon preboljele upale ždrijela koja je empirijski liječena amoksicilinom. Najprije dolazi do nagle pojave cjelodnevnih nevoljnih, stereotipnih pokreta tijela odnosno trzajeva rukama i nogama, poskakivanja pri hodu te nevoljnih pokreta trupa. Naknadno se pojavljuju vokalni tikovi u vidu mumljanja, učestalog pročišćivanja grla i krikova. Navedeni simptomi bili su najizraženiji u večernjim satima i tijekom noći te prisutni svakodnevno. U drugoj ustanovi učinjena je neuropedijatrijska obrada. Inicijalni elektroencefalogram (EEG) kao i EEG nakon neprospavane noći bili su uredni. Učinjena magnetska rezonancija (MR) mozga bila je uredna. Ponovljeni EEG bio je žarišno promijenjen, a EEG nakon neprospavane noći epileptogeno promijenjen. Preporučena je psihijatrijska i psihološka obrada kojom je utvrđen psihomotorni nemir, impulzivnost, niski frustracijski prag, sklonost agresivnim ispadima uz elemente anksioznosti i depresivnosti te ponešto nezrelije ponašanje za dob. Postavljena je radna dijagnoza Touretteovog sindroma. Primjena antidepresiva sertralina, antiepileptika okskarbazepina i karbamazepina, antipsihotika kvetiapina i risperidona te diazepama nije polučila terapijski učinak. Nakon godinu dana simptomi se spontano povlače te se nisu pojavljivali sljedećih 7-8 mjeseci.

Druga epizoda bolesti manifestirala se u dobi od nepunih 11 godina naglim recidivom prethodno opisanih simptoma, ali ovaj put s izmjenom perioda intenzivnije i blaže kliničke slike. Uvedena je terapija haloperidolom koja je zbog pojačavanja simptoma ukinuta. Potom je započeta terapija pimozidom i levetiracetamom koja je

djelovala tijekom 5 do 6 mjeseci nakon čega se simptomi ponovno javljaju, ali u blažem obliku u vidu tikova lijevom nogom i rukom te vokalnih tikova. Uz to, djevojčica je popustila u školi, postala je izraženije anksiozna te se počela povlačiti u sebe. S obzirom na recidiv simptoma i neuspjeh terapije antipsihoticima i antiepilepticima, ponovljena je obrada kojom su isključeni epilepsija, autoimunosi encefalitis te strukturna oštećenja mozga kao uzrok tegoba, a iz tada učinjenih nalaza za izdvojiti je pozitivan BHSA iz obriska ždrijela i povišen titar protutijela na streptolizin O (ASO) (prva izmjerena vrijednost iznosila je 671 IU/mL; ponovljena vrijednost nakon 4 tjedna iznosila je 1703 IU/mL; referentne vrijednosti ≤ 200 IU/mL) dok su protutijela na deoksiribonukleazu B (anti-DNA-za B) bila negativna. Na ponovljenom MR-u mozga bile su vidljive manje promjene difuzibilnosti s hiperintenzitetom signala u području obje glave nukleusa kaudatusa te unutar lijevog dijela globusa palidusa odnosno njegovog unutarnjeg dijela i lijeve subtalamičke jezgre. Morfološkom analizom uočen je blagi porast volumena bazalnih ganglija u odnosu na standardne vrijednosti.

Na osnovi potvrđene streptokokne infekcije uz naglu pojavu tikova koji su započeli prije puberteta i ometali svakodnevno funkcioniranje, a javljali su se epizodično, te uz prisutne pridružene psihijatrijske komorbiditete, u dobi od 12 godina postavljena je dijagnoza PANDAS-a. Provedeno je antimikrobno liječenje amoksicilinom s klavulanskom kiselinom u trajanju od 10 dana tijekom kojeg su se simptomi smanjili, ali su nakon prestanka liječenja ponovno progredirali. Zbog ponovne progresije simptoma i neuspjeha prethodne terapije provedena je terapija IVIG-om te je preporučeno nastaviti profilaktičku terapiju amoksicilinom s klavulanskom kiselinom. Sljedećih 5 godina vokalni su tikovi u potpunosti prestali, dok su se povremeno

pojavljivali blagi trzajevi nogu i ruku, ali nisu ometali svakodnevno funkcioniranje bolesnice.

Nakon tog perioda u dobi od 17 godina dolazi do ponovnog, ali blažeg pogoršanja u obliku stereotipnih kretnji ekstremitetima uz trnce nogu i nesanicu. Započeta je primjena antipsihotika risperidona prema preporuci psihijatra koji je postavio dijagnozu emocionalnog poremećaja, no budući da bolesnica i roditelji nisu bili skloni navedenoj terapiji, samoinicijativno su je prekinuli. Djevojka se subjektivno dobro osjećala te je mogla pratiti nastavu.

Sljedeće pogoršanje nastupilo je nakon faringitisa u dobi od 19 godina kada uz postojeće trzajeve nogu i ruku dolazi do nagle pojave facijalnih tikova odnosno grimasa i vokalnih tikova u smislu pročišćavanja grla. Iz obriska ždrijela ponovno je dokazan BHSA. Simptomi su se smanjili primjenom antimikrobne terapije cefuroksimom, ali su se prestankom uzimanja lijeka ponovno intenzivirali. Zbog toga je po drugi puta provedena terapija IVIG-om te je preporučeno nastaviti profilaktičku terapiju amoksicilinom s klavulanskom kiselinom nakon čega dolazi do regresije simptoma.

3. RASPRAVA

U radu smo prikazali bolesnicu s PANDAS-om. Ovaj poremećaj još uvijek izaziva kontroverze budući da je mehanizam nastanka nerazjašnjen, nema biljega za potvrdu dijagnoze, nije moguće sa sigurnošću utvrditi povezanost između streptokokne infekcije i nastanka simptoma, a k tomu ne postoji ni definirano razdoblje između ovih događaja (13, 14).

Smatra se kako je u osnovi poremećaja autoimunosno zbivanje nakon infekcije BHSA-om, pri čemu uslijed infekcije može doći do stvaranja protutijela koja onda mogu utjecati na funkciju bazalnih ganglija (5, 6). Pretpostavlja se da su neki antigeni BHSA-a homologni s proteinima ljudskog mozga. To dovodi do poremećenog imunskog odgovora zbog molekularne mimikrije te, posljedično, ukrižene reaktivnosti s epitopima SŽS-a. Posljedično dolazi do oštećenja što se katkad na MR-u mozga prikazuje kao edem bazalnih ganglija. Zahvaćen je tzv. orbitofrontostrijatalni krug s čijim je oštećenjem povezan poremećaj ponašanja u smislu OKP-a. Recentna istraživanja primjenom neuroslikovnih metoda (15, 16) pokazala su da se u bolesnika s PANDAS-om može opaziti povećan volumen sive tvari u strukturama koje pripadaju navedenom anatomskom području kao što su putamen, nukleus kaudatus, amigdala, globus palidus, itd. Naša je bolesnica na ponovljenom MR-u mozga imala blagi porast volumena bazalnih ganglija, što se može uklopiti u rezultate navedenih istraživanja.

Neki autori smatraju kako bi u prilog autoimunosnoj podlozi bolesti išli rezultati istraživanja o dobrom terapijskom učinku IVIG-a i plazmafereze koji su ipak ograničeni malim brojem bolesnika, popratnom primjenom antibiotika, kratkim trajanjem istraživanja kao i mogućnosti nespecifičnog učinka IVIG-a (13, 17).

Nadalje, postojanje protutijela ne znači nužno i direktnu povezanost s pojavom bolesti, a također nije dokazano koja su to točno protutijela koja su odgovorna za nastanak bolesti. Tako su različita istraživanja ukazala na postojanje autoprotutijela u serumu bolesnika s PANDAS-om. S jedne strane, radi se o nespecifičnim antineuronalnim protutijelima (18, 19, 20) za koja nije dokazana uzročno-posljedična povezanost s PANDAS-om, a također nije poznato mogu li ta protutijela prijeći krvno-moždanu barijeru, mogu li se stvarati intratekalno te koliko vremena prije nastanka bolesti su ta protutijela prisutna u serumu bolesnika. S druge strane, u bolesnika s PANDAS-om utvrđena je povišena serumska razina protutijela koja su usmjerena na antigene neurona poput tubulina, lizogangliozida, dopaminskih D1 i D2 receptora, no zasad još ne postoji dovoljno dokaza da su ta protutijela uzrok tegoba u bolesnika (21, 22, 23, 24).

Naša je bolesnica od imunološke obrade imala određen ASO titar, koji je bio pozitivan, te anti-DNA-za B koja je bila negativna. Ovi su testovi učinjeni kako bi se, u kombinaciji s obriskom ždrijela, dokazala recentna infekcija BHSA-om. ASO titar i anti-DNA-za B serološki su testovi koji se koriste za dokazivanje prethodne infekcije uzrokovane bakterijom *Streptococcus pyogenes*, a osobito su korisni prilikom sumnje na komplikacije navedene infekcije, kao što su reumatska vrućica i akutni poststreptokokni glomerulonefritis (25). U literaturi su opisane diskrepancije između vrijednosti ASO titra i anti-DNA-ze B, kao što je to bio slučaj i u naše bolesnice (25, 26). Naime, moguće su situacije u kojima je ASO titar pozitivan, a anti-DNA-za B negativna i obrnuto. Primjerice, i do 20% bolesnika s dokazanim BHSA faringitisom neće razviti povišene vrijednosti ASO titra, vjerojatno zbog različite ekspresije streptolizina O u različitim sojevima BHSA-a (25). Također je moguće da neki sojevi nemaju izražen gen za DNA-za B ili je on vrlo slabo eksprimiran, što bi moglo biti

uzrokom negativnih vrijednosti anti-DNA-ze B (25, 26). Ostala autoprotutijela određena u sklopu imunološke obrade u prikazane bolesnice bila su negativna.

PANDAS je prvi puta definiran 1998. godine u radu Swedo i suradnika (1) koji su predložili pet dijagnostičkih kriterija koji moraju biti ispunjeni za postavljanje dijagnoze: 1. prisutnost simptoma i znakova OKP-a i/ili tikova; 2. početak simptoma nakon 3. godine života, a prije puberteta; 3. epizodični tijek bolesti karakteriziran naglim početkom i pogoršanjima, dok između napadaja bolesnik može biti bez simptoma; 4. povezanost s infekcijom BHSA-om (pozitivna kultura obriska ždrijela i/ili pozitivni ASO titar); 5. povezanost s neurološkim poremećajima, posebno motoričkom hiperaktivnošću i nehotičnim pokretima kao što su koreiformni pokreti i tikovi.

U naše bolesnice bili su prisutni motorni i vokalni tikovi, simptomi su naglo započeli u 9. godini života, s razdobljima egzacerbacije i smanjivanja simptoma, uz dokazanu infekciju BHSA-om, a imala je i nevoljne stereotipne pokrete. Prema navedenom bolesnica ispunjava svih pet kriterija za postavljanje dijagnoze PANDAS-a.

Istraživanje koje je provela Swedo istaknulo je razlike bolesnika s PANDAS-om u odnosu na bolesnike sa sličnom kliničkom slikom (1). Tako simptomi u bolesnika s PANDAS-om počinju u prosjeku oko 3 godine ranije od OKP-a uobičajenog za dječju dob te tikova. Ti simptomi su naglog i dramatičnog karaktera. Navodi se i da svaka daljnja egzacerbacija bolesti ne mora biti povezana samo s infekcijom BHSA-om, već to može biti virusna infekcija ili neka druga bolest. Iako nisu dio kriterija za dijagnozu, navedena su još neka česta stanja koja prate PANDAS: poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD, engl. *attention deficit hyperactivity disorder*), često nakon 6. godine, emocionalna labilnost, separacijska anksioznost,

neprimjereno ponašanje za dob i noćne more. Ta stanja su isto bila epizodična i povezana s infekcijom BHSA-om. I u naše smo bolesnice zamijetili postojanje psihijatrijskih komorbiditeta u smislu emocionalnog poremećaja, poremećaja spavanja, anksioznosti i nezrelijeg ponašanja za dob.

Dok se povezanost s BSHA-om smatra bitnim obilježjem PANDAS-a, još prije definiranja ovog kliničkog entiteta spoznalo se da infekcije mogu biti okidači neuropsihijatrijskih poremećaja. Tako su još 1995. godine definirani PITANDs (engl. *pediatric, infection-triggered, autoimmune neuropsychiatric disorders*), odnosno pedijatrijski autoimunosni neuropsihijatrijski poremećaji potaknuti infekcijom, u kojima se pojavljuju slični simptomi kao u PANDAS-u, ali u ovom slučaju ne moraju biti uzrokovani BHSA-om (17). Kriteriji za PITANDs jesu: 1. pojava simptoma poremećaja u pedijatrijskoj populaciji između 3. godine života i puberteta; 2. iznenadna pojava i/ili slika naglih, ponavljajućih, klinički signifikantnih simptoma egzacerbacije i remisije; 3. egzacerbacije nisu isključivo povezane sa stresom ili bolesti, trebaju biti prodorne, dovoljno ozbiljne da se predloži liječenje, a neliječena egzacerbacija traje minimalno 4 tjedna; 4. postojanje dokaza o prethodnoj ili istodobnoj infekciji, kao što su pozitivan nalaz obriska ždrijela na BHSA, pozitivan nalaz serologije na streptokok (npr. ASO titar ili anti-DNA-za B) ili anamnestički podaci koji upućuju na infekciju (npr. faringitis, sinusitis ili simptomi slični gripi); 5. u nekom trenutku života postavljena je dijagnoza OKP-a i/ili tikova prema kriterijima; 6. tijekom egzacerbacije OKP-a i/ili tikova većina bolesnika ima poremećen neurološki nalaz, često s nevoljnim pokretima; 7. bolesnici mogu, ali ne moraju, imati signifikantne simptome između epizoda OKP-a i/ili tikova.

Ako analiziramo bolesnicu koju smo prikazali, u nje su prisutni tikovi koji se pojavljuju u egzacerbacijama te nestaju u razdobljima remisije bolesti, a pogoršanja bolesti

nisu povezana samo sa stanjima stresa ili bolesti te su trajala duže od 4 tjedna. Primala je terapiju te je imala nevoljne pokrete ekstremitetima tijekom egzacerbacije bolesti. Između epizoda pogoršanja bila su prisutna razdoblja potpune odsutnosti bolesti, ali i manjih smetnji u smislu tikova. Neposredno prije početka bolesti imala je upalu ždrijela, a u jednom trenutku joj je postavljena radna dijagnoza Touretteovog sindroma. Imala je pozitivne nalaze ASO titra. Prema tome, ova bolesnica također ispunjava kriterije za postavljanje dijagnoze PITANDs-a.

Nakon što su definirani PITANDs i PANDAS pojavile su se i definicije novih kliničkih entiteta koji se manifestiraju neuropsihijatrijskim simptomima, a povezani su s infekcijom, ali sa širim rasponom dobi u kojoj se poremećaj može pojaviti te širim spektrom simptoma. Vjerojatno su tome doprinijeli i rezultati istraživanja prema kojima bi i infekcija s *Mycoplasma pneumoniae* mogla biti povezana sa simptomima OKP-a i tikovima, a takve sumnje postoje i za infekciju s *Borrelia burgdorferi* (27, 28). Tako se 2012. iskristalizirao PANS (engl. *pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome*), odnosno pedijatrijski akutni neuropsihijatrijski sindrom (29). Kriteriji za ovaj entitet uključuju: 1. iznenadna, dramatična pojava simptoma i znakova OKP-a ili izražena restrikcija unosa hrane; 2. istovremena pojava barem dvaju od sljedećih neuropsihijatrijskih simptoma: a) anksioznost, b) emocionalna labilnost i/ili depresija, c) iritabilnost, agresivnost i/ili izrazito oporbeno ponašanje, d) regresija u ponašanju, e) pogoršanje u školskom uspjehu, f) senzoričke ili motoričke abnormalnosti, g) somatski znakovi ili simptomi, uključujući poremećaj spavanja, enurezu ili učestalo mokrenje; 3. simptomi nisu bolje objašnjeni nekim drugim neurološkim ili medicinskim poremećajem, kao što su Sydenhamova koreja, sistemski eritematozni lupus, Touretteov sindrom ili drugi.

Tablica 1. Usporedba kliničkih značajki PANDAS-a, PITANDs-a i PANS-a.

	PANDAS¹	PITANDs²	PANS³
GLAVNI SIMPTOMI I ZNAKOVI	OKP ⁴ i/ili tikovi	OKP ⁴ i/ili tikovi	OKP ⁴ ili restrikcija unosa hrane
OSTALI SIMPTOMI I ZNAKOVI	većina bolesnika ima neurološke poremećaje (posebno motoričku hiperaktivnost i nehotične pokrete)	većina bolesnika ima neurološke poremećaje (posebno motoričku hiperaktivnost i nehotične pokrete)	obvezno prisutna dva od sljedećih simptoma: anksioznost, emocionalna labilnost i/ili depresija, iritabilnost, agresivnost i/ili izrazito oporbeno ponašanje, regresija u ponašanju, pogoršanje u školskom uspjehu, senzoričke ili motoričke abnormalnosti, somatski znakovi ili simptomi, uključujući poremećaj spavanja, enurezu ili učestalo mokrenje
POČETAK SIMPTOMA	naglo	naglo	naglo
DOB	nakon 3. godine života, a prije puberteta	nakon 3. godine života, a prije puberteta	simptomi obično započinju u školskoj dobi, ali mogu početi i u adolescenciji
TIJEK	epizodičan (epizode akutne egzacerbacije simptoma i remisije)	može biti epizodičan, ali ne nužno	tijek može biti sličan PANDAS-u ¹
IZMEĐU NAPADAJA	obično bez simptoma ili manji simptomi	može biti bez simptoma, ali mogu biti prisutni i značajni simptomi	tijek može biti sličan PANDAS-u ¹
INFEKCIJA S BHSA-OM⁵	pozitivna kultura obriska ždrijela i/ili pozitivni ASO ⁶ titar	nije nužna povezanost sa streptokoknom infekcijom, već može biti i neka druga infekcija	nije povezan s infekcijom; simptomi se ne mogu bolje objasniti nekim drugim medicinskim poremećajem

¹PANDAS – pedijatrijski autoimunosni neuropsihijatrijski poremećaji udruženi sa streptokoknom infekcijom (engl. pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections); ²PITANDs – pedijatrijski autoimunosni neuropsihijatrijski poremećaji potaknuti infekcijom (engl. pediatric, infection-triggered, autoimmune neuropsychiatric disorders); ³PANS – pedijatrijski akutni neuropsihijatrijski sindrom (engl. pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome); ⁴OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj; ⁵BHSA – β -hemolitički streptokok grupe A; ⁶ASO – antistreptolizin O

Iako je naša bolesnica imala simptome kao što su anksioznost, emocionalna labilnost, iritabilnost, agresivno ponašanje, regresiju u ponašanju, popuštanje u školi i motoričke abnormalnosti, ona se ne uklapa u kriterije za PANS jer nema simptoma ni znakova OKP-a niti anoreksije.

Klinička obilježja triju opisanih sindroma (PANDAS, PITANDs i PANS) sažeto su prikazana u Tablici 1.

Terapija PANDAS-a obuhvaća antibiotike, psihoterapiju, psihofarmake, IVIG, glukokortikoide, plazmaferezu i monoklonska protutijela (rituksimab) (9, 10, 11, 12).

U liječenju tikova preporučuje se koristiti haloperidol i risperidon (8). Prikazana bolesnica primala je oba lijeka dok još nije bila postavljena dijagnoza PANDAS-a. Na risperidon nije došlo do regresije simptoma, a primjena haloperidola dovela je do pogoršanja simptoma. U svezi s time zanimljivo je opažanje na eksperimentalnim životinjama u radu iz 2002. o pozitivnom djelovanju haloperidola i paroksetina na smanjenje sličnih simptoma u životinja izazvanih nakon izlaganja streptokoknoj infekciji (30). U naše je bolesnice primjena pimozida i levetiracetama imala povoljan učinak na smanjenje simptoma. Pimozid se pokazao učinkovit u smanjenju tikova u Touretteovom sindromu iako manje od atipičnog antipsihotika olanzapina (31).

Terapija amoksicilinom s klavulanskom kiselinom u nje je pokazala pozitivan učinak na redukciju simptoma, ali s prestankom uzimanja terapije oni su se vratili. Uspjeh je bio postignut i u drugom navratu korištenja antibiotika, ali ovaj put cefuroksima, iz skupine cefalosporina. Ovakve rezultate podupiru i istraživanja koja su pokazala pozitivne učinke na smanjenje simptome uslijed primjene antibiotika. Djelovanjem penicilina i amoksicilina simptomi nestaju nakon 10 dana korištenja, ali često recidiviraju nakon reinfekcije (13, 32). Istraživanja pokazuju dobro djelovanje

antibiotika, tj. penicilina, cefalosporina, klindamicina i makrolida na smanjenje simptoma. Našoj bolesnici bila je u dva navrata preporučena profilaktička primjena antibiotika budući da su tijekom uzimanja antimikrobne terapije simptomi bili manje izraženi, a progredirali su prestankom antimikrobnog liječenja. U literaturi, međutim, postoje dvojbeni podaci o učinkovitosti profilaktičke primjene antibiotika (33, 34).

Terapija IVIG-om i plazmafereza pokazale su u nekim istraživanjima dobre dugoročne rezultate dok druga istraživanja to nisu potvrdila (13, 35, 36, 37). Bitno je naglasiti kako navedena imunomodulacijska terapija nije prvi izbor u liječenju, već je rezervirana samo za teške slučajeve kod kojih prethodna terapija nije polučila uspjeh. Terapija IVIG-om dva puta provedena je u naše bolesnice. Prvi put je pokazala pozitivan učinak na njezine simptome, i to prvenstveno na vokalne tikove koji su potpuno nestali dok se smanjila pojavnost trzajeva nogu i ruku. Nakon druge primjene IVIG-a također je došlo do smanjivanja simptoma. U istraživanju iz 1998. godine pokazalo se bolje i brže djelovanje plazmafereze na smanjenje tikova i simptoma OKP-a dok je terapija IVIG-om djelovala na simptome OKP-a, ali ne toliko na tikove, moguće zbog njihove manje izraženosti u toj skupini ispitanika (35).

Istraživanje o učinku tonzilektomije pokazalo je da nema značajne razlike u tijeku bolesti između tonzilektomiranih i adenoidektomiranih u odnosu na kontrolnu skupinu (38). Bolesnici koju smo prikazali ovaj modalitet liječenja nije preporučeno.

4. ZAKLJUČAK

PANDAS je specifičan, ali još uvijek kontroverzan klinički entitet kojeg ne treba zanemariti zbog njegove povezanosti s čestim patogenom u populaciji, BHSA-om. Na njegovo postojanje treba posumnjati u djece koja se prezentiraju s naglo nastalim simptomima i znakovima kao što su tikovi i OKP, a koji su povezani s nedavnom infekcijom BHSA-om. Postavljanje sigurne dijagnoze bolesti otežano je nepostojanjem biomarkera i jasnog vremenskog okvira između streptokokne infekcije i simptoma bolesti te otežanog utvrđivanja uzročno-posljedične povezanosti između njih. Zbog male količine informacija u stručnoj literaturi, istraživanja koja su do sada provedena na malom broju bolesnika kao i poteškoća u postavljanju dijagnoze i evaluaciji učinaka dostupne terapije, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se u budućnosti odgovorilo na mnoga otvorena pitanja o etiopatogenezi i liječenju ove kompleksne bolesti.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Mariji Jelušić na pomoći i povjerenju tijekom pisanja ovog rada za časopis.

Hvala mojoj obitelji na potpori i strpljenju kroz moje obrazovanje bez kojih bi ovaj studij bio nezamislivo teži.

LITERATURA

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M i sur. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155:264-71.
2. Gilbert DL, Mink JW, Singer HS. A Pediatric Neurology Perspective on Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection and Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Pediatr*. 2018;199:243-51.
3. Barišić N. Neurološke manifestacije reumatoloških bolesti. U: Jelušić M, Malčić I, ur. *Pedijatrijska reumatologija*, 1. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2014; str. 333-40.
4. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:356-61.
5. Orlovska S, Vestergaard CH, Bech BH, Nordentoft M, Vestergaard M, Benros ME. Association of Streptococcal Throat Infection With Mental Disorders: Testing Key Aspects of the PANDAS Hypothesis in a Nationwide Study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:740-6.
6. Perez-Vigil A, Fernandez de la Cruz L, Brander G i sur. The link between autoimmune diseases and obsessive-compulsive and tic disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:542-62.
7. Jakovljević M. Anksiozni poremećaji. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. *Psihijatrija*, 1. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2015; str. 183-98.
8. Begovac I. Psihički poremećaji dječje i adolescentske dobi. U: Begić D, Jukić V, Medved V, ur. *Psihijatrija*, 1. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2015; str. 291-310.
9. Sibra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:51-65.

10. Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK. Overview of Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27:562-65.
11. Williams KA, Swedo SE, Farmer CA i sur. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:860-7.
12. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:356-61.
13. Chiarello F, Spitoni S, Hollander E, Matucci Cerinic M, Pallanti S. An expert opinion on PANDAS/PANS: highlights and controversies. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21:91-8.
14. Stemberger Marić L, Tešović G. PANDAS sindrom. U: Tješić-Drinković D, Senečić-Čala I, Vuković J, ur. *Pedijatrija danas: Od šume informacija do stabla pedijatrijskog znanja*, 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2019; str. 71-5.
15. Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *BJ Psychiatry*. 2009;195:393–402.
16. Cabrera B, Romero-Rebollar C, Jiménez-Ángeles L, i sur. Neuroanatomical features and its usefulness in classification of patients with PANDAS. *CNS Spectr*. 2019;24:533-43.
17. 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.
18. Pavone P, Bianchini R, Parano E i sur. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol*. 2004;30:107-10.
19. Dale RC, Church AJ, Candler PM, Chapman M, Martino D, Giovannoni G. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology*. 2006;66:1612.

20. Nicholson TRJ, Ferdinando S, Krishnaiah RB i sur. Prevalence of anti-basal ganglia antibodies in adult obsessive-compulsive disorder: cross-sectional study. *Br J Psychiatry*. 2012;200:381-86.
21. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol*. 2006;179:173-79.
22. Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW. Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *J Immunol*. 2007;178:7412-21.
23. Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW. Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in Sydenham's chorea. *PLoS One*. 2013;8:e73516.
24. Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV i sur. Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25:76-85.
25. Parks T, Smeesters PR, Curtis N, Steer AC. ASO titer or not? When to use streptococcal serology: a guide for clinicians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:845-9.
26. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD i sur. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:264-301.
27. Kim Y, Ko TS, Yum MS, Jung AY, Kim HW. Obsessive-compulsive disorder related to mycoplasma-associated autoimmune encephalopathy with basal ganglia involvement. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:400-2.
28. Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr Clin North Am*. 1998;21:693-703.
29. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Ther*. 2012;2:2.
30. Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A i sur. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of

Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:2076-87.

31. Onofrij M, Paci C, D'Andreamatteo G, Toma L. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs. low-dose pimozide. *J Neurol*. 2000;247:443-6.

32. Lotan D, Cunningham M, Joel D. Antibiotic treatment attenuates behavioral and neurochemical changes induced by exposure of rats to group a streptococcal antigen. *PLoS One*. 2014;9:e101257.

33. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, i sur. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1564.

34. Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57:788-92.

35. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA i sur. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive–compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354:1153-8.

36. Nave AH, Harmel P, Buchert R, Harms L. Altered cerebral glucose metabolism normalized in a patient with a pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder after streptococcal infection (PANDAS)-like condition following treatment with plasmapheresis: a case report. *BMC Neurol*. 2018;18:60.

37. Williams KA, Swedo SE, Farmer CA i sur. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:860-867.e2.

38. Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, Storch EA, Mutch JP. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:834-38.

ŽIVOTOPIS

Rodio sam se 7. listopada 1994. u Bihaću, Bosna i Hercegovina.

Završio sam Osnovnu školu Frana Galovića 2009. godine u Zagrebu. Maturirao sam 2013. godine u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga, smjer prirodoslovna gimnazija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu završavam 2020. godine.

Tijekom studija sam sudjelovao u nastavi kao demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju dvije godine. Na zadnjoj godini studija sam sudjelovao u pisanju navedenog članka za časopis Reumatizam koji mi je priznat kao ekvivalent za diplomski rad. Također sam sudjelovao u znanstvenom istraživanju na Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu.

Kroz obrazovanje sam učio engleski jezik kojim se aktivno služim i talijanski jezik. Imam završen A1.1 stupanj španjolskog jezika koji sam stekao 2012. godine te A2 stupanj švedskog jezika koji sam stekao 2016. godine.