

# Diagnosis and treatment options for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections (PANDAS): literature review

Marta Šaulytė<sup>1</sup>, Julija Rugelytė<sup>1</sup>, Alvydas Navickas<sup>1</sup>, Kęstutis Kuzmickas<sup>1</sup>, Rūta Praninskienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

<sup>2</sup>Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Children's Diseases, Vilnius, Lithuania

## Abstract

**Background.** Recently, more and more information has become available on the association of neurological and psychiatric conditions with immune activation and inflammation of brain structures, such as pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections (PANDAS). The exact prevalence and etiology of PANDAS are not known, but the development has been linked to a history of streptococcal infection and immune activation.

**Aim:** to present the clinical presentation, diagnostic and therapeutic options for PANDAS based on the available scientific literature.

**Material and methods.** A search of scientific articles was performed in PubMed database for the term „PANDAS“, in combination with „pathogenesis“, „symptoms“, „diagnosis“ and „treatment“ from 2004 to 2022. Inclusion criteria was represented by articles relevant to these searches. Exclusion criteria was represented by studies written in other languages than English and articles without free access.

**Results.** The diagnostic criteria for PANDAS include (1) the presence of OCD symptoms or tics; (2) onset of symptoms in childhood before puberty; (3) sudden onset or exacerbation with an episodic (relapsing – remitting) course; (4) the association of onset/exacerbation of symptoms with a group A streptococcal infection; and (5) the association with other neuropsychiatric disorders. Significant symptom improvement was observed after specific treatment with antibiotics, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis. The beneficial effect of NSAIDs and corticosteroids on the reduction of exacerbations is unquestionable.

**Conclusions.** Diagnosis and treatment of PANDAS are challenging. Further large-scale controlled trials are needed to assess the effectiveness of treatment.

**Keywords.** PANDAS, OCD, tic disorder.

# **Pediatriinio autoimuninio neuropsichiatriinio su streptokokine infekcija susijusio sindromo (PANDAS) diagnostika ir gydymo galimybės: literatūros apžvalga.**

**Marta Šaulytė<sup>1</sup>, Julija Rugelytė<sup>1</sup>, Alvydas Navickas<sup>1</sup>, Kęstutis Kuzmickas<sup>1</sup>, Rūta Praninskienė<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

<sup>2</sup>*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika, Vilnius, Lietuva*

## **Santrauka**

**Įvadas.** Pastaruoju metu vis daugiau sužinome apie neurologinių, psichiatrinių būklių ryšį su imuninės sistemos aktyvacija bei galvos smegenų struktūrų uždegimu, vienas iš tokių susirgimų – pediatriinis autoimuninis neuropsichiatriinis su streptokokine infekcija susijęs sindromas (PANDAS). Tikslus sindromo paplitimas ir etiologija nėra žinomi, tačiau ligos išsivystymas siejamas su persirgta streptokokine infekcija ir imuninės sistemos aktyvacija.

**Tikslas.** Remiantis prieinamos mokslinės literatūros duomenimis, pristatyti pediatriinio autoimuninio neuropsichiatriinio su streptokokine infekcija susijusio sindromo (PANDAS) klinikinį pasireiškimą bei diagnostikos ir gydymo galimybes.

**Medžiaga ir metodai.** Mokslinių straipsnių paieška vykdyta PubMed duomenų bazėje pagal terminą „PANDAS“, kartu su „patogeneze“, „simptomai“, „diagnostika“ ir „gydymas“ nuo 2004 iki 2022 m. Į literatūros apžvalgą įtrauktos mokslinės publikacijos, atitinkančios paieškos kriterijus. Neįtrauktos publikacijos parašytos ne anglų kalba bei straipsniai be nemokamos prieigos.

**Rezultatai.** PANDAS klinikinius diagnostinius kriterijus sudaro: 1) OKS simptomų ir/ar tikų pasireiškimas; 2) simptomų pradžia vaikystėje iki lytinės brandos; 3) staigi ligos pradžia arba paūmėjimas su epizodine (recidyvuojančia – remituojančia) eiga; 4) simptomų atsiradimo/paūmėjimo ryšys su A grupės streptokokine infekcija; ir 5) ryšys su kitais neuropsichiatriiniais sutrikimais. Pastebėtas žymus simptomų pagerėjimas po specifinio gydymo antibiotikais, IVIG ir plazmafereze. Neabejotinas teigiamas NVNU bei gliukokortikoidų poveikis į ligos eigos paūmėjimo retinimą.

**Išvados.** PANDAS diagnostika ir gydymas sudėtingi. Reikalingi tolimesni didelių apimčių kontroliuojami tyrimai gydymo efektyvumui įvertinti.

**Raktažodžiai.** PANDAS, OKS, tikai.

## 1. Įvadas

Pastaruoju metu vis daugiau sužinome apie neurologinių, psichiatrinių būklių ryšį su imuninės sistemos aktyvacija bei galvos smegenų struktūrų uždegimu, vienas iš tokių susirgimų – pediatriškas autoimuninis neuropsichiatrinis su streptokokine infekcija susijęs sindromas (PANDAS).

PANDAS dažnis ir paplitimas nėra žinomi, tačiau sutrikimas įprastai yra laikomas retu (1,2). Manoma, jog PANDAS gali sudaryti  $\geq 10\%$  vaikystėje pasireiškiančių obsesinio-kompulsinio sutrikimo (OKS) ir tikų atvejų (1). Tarp PANDAS pacientų pirmos eilės giminaičių nustatomas didesnis sergamumas OKS ir Tureto sindromu (2,3). Kai kurie autoriai išskiria didesnę PANDAS palitimą tarp vyriškosios lyties pacientų (1,4-6).

Tiksli šio sindromo etiologija taip pat nėra žinoma, tačiau viena iš pagrindinių hipotezių sieja PANDAS pasireiškimą su molekulinės mimikrijos reiškiniu. Jos metu prieš *S. pyogenes* baltymus susidaro autoantikūnai, kurie kryžminės reakcijos metu reaguoja su pamato branduoliais (7) bei striatiniais cholinerginiais interneurais (8). Šie interneuronai yra svarbūs striatinės funkcijos reguliacijai (9-12) ir yra reikšmingi obsesinio kompulsinio sutrikimo patogenezėje (12).

Naujausiuose tyrimuose apžvelgiamas PANDAS ir žarnyno mikrobiotos ryšys: nustatyta, kad vaikams būdingas stiprus bakterijų *Bacteroidetes*, *Rikenellaceae* ir *Odoribacteriaceae* šeimų padidėjimas. Manoma, kad streptokokinė infekcija gali keisti žarnyno mikrobiotą ir tokiu būdu taip pat prisidėti prie imuniteto aktyvavimo (13).

Pastebėta, jog PANDAS patogenezė panaši į Sydenhamo chorėjos (SC) patogenezę. Naujausi PANDAS patogenezės in vitro tyrimai nustatė, kad PANDAS pacientų kraujo serumo antikūnai

aktyvuoja kalcio kalmodulino kinazę II (CaMKII) žmogaus neuroblastomos ląstelių linijoje (14,15), o didesnis jos aktyvumas siejamas su chorėjinių judesių, tikų progresavimu.

Moksliniai tyrimai parodė, kad po pirminės infekcijos sindromo paūmėjimai gali būti susiję ir su kitais veiksniais (bakterinėmis ar virusinėmis infekcijomis) arba vidiniais dirgikliais (stresu) (16).

Nors Lietuvoje yra sudarytos „Pediatriškas autoimuninis neuropsichiatrinis sutrikimas (PANDAS/PANS) diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ (17), o tarptautinės diagnostikos ir gydymo gairės nuolat atnaujinamos, vis dėlto, šio sindromo diagnostika ir gydymas išlieka iššūkiu dėl diagnostikos, klinikinių tyrimų bei atvejų aprašymų stokos. Šiame straipsnyje apžvelgsime PANDAS epidemiologiją, etiopatogenezę bei klinikos, diagnostikos ir gydymo ypatumus.

## 2. Metodika

Mokslinių straipsnių paieška vykdyta PubMed duomenų bazėje pagal terminus „Pediatriškas autoimuninis neuropsichiatrinis su streptokokine infekcija susijęs sindromas“ arba „PANDAS“, kartu su „patogenezė“, „simptomai“, „diagnostika“ ir „gydymas“ nuo 2004 iki 2022 m. Į literatūros apžvalgą įtraukta 31 mokslinė publikacija, atitinkanti paieškos kriterijus. Neįtrauktos publikacijos parašytos kita, ne anglų, kalba bei straipsniai be nemokamos prieigos.

## 3. Rezultatai

### 3.1. Klinika

PANDAS pasireiškia plačiu klinikinių simptomų spektru, iš kurių dažniausi yra OKS simptomai ir tikai (1). Sutrikimui yra būdinga staigi pradžia ir recidyvuojanti – remituojanti ligos eiga (2,18–20).

Daugelis tėvų simptomų atsiradimą apibūdina kaip „netikėtą“, „išsivysčiusį per naktį“(20). Ligos eiga gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ir gretutinių ligų (2). Dažniausiai PANDAS išsivysto vaikystėje iki lytinio brendimo pradžios (2,17). Nors vidutinis PANDAS pasireiškimo amžius yra 6-7 metai, aprašoma ir keletas šio sindromo atvejų suaugusiame amžiuje (1).

Emocinis labilumas, dėmesio sutrikimai, atsiskyrimo nerimas ir hiperaktyvumas dažnai lydi OKS ir tikų pasireiškimą (20). Kiti PANDAS būdingi simptomai yra sensorinis ar motorinis neurologinis deficitas, prastėjantys mokymosi rezultatai, rašysenos pakitimai, miego sutrikimai, naktinės baimės, enurezė ir padažnėjęs šlapinimasis (1,19–22). Rečiau pasitaiko lengvi kognityvinių funkcijų ir atminties sutrikimai (17). Taip pat gali pasireikšti padidėjęs dirglumas ar agresyvumas, psichozė bei opozicinis elgesys (1,21). Daugeliui pacientų papildomi neuropsichiatriniai simptomai būna pakankamai sunkūs, jog nustatomos papildomos diagnozės, iš kurių trys dažniausios yra dėmesio ir aktyvumo sutrikimas, afektiniai sutrikimai ir kiti nerimo sutrikimai (3). Apie 10-20% pacientų, susirgusių PANDAS, išsivysto valgymo sutrikimai (17).

### 3.2. Diagnostika

PANDAS diagnostika yra sudėtinga dėl nežinomos tikslios etiopatogenezės, nespecifinių neuropsichiatrinų simptomų bei gausios diferencinės diagnostikos. Dėl šių priežasčių yra svarbu atlikti išsamų paciento medicininį bei psichiatrinį ištyrimą, todėl PANDAS diagnostikos pagrindu laikoma – gyvenimo, šeiminė anamnezė, fizinis, neurologinis ištyrimas, psichologinis įvertinimas, laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai (17,22).

PANDAS klinikinius diagnostinius kriterijus sudaro: 1) OKS simptomų ar tikų pasireiškimas; 2) simptomų pradžia vaikystėje iki lytinės brandos; 3) staigi ligos pradžia arba paūmėjimas su epizodine (recidyvuojančia – remituojančia) eiga; 4) simptomų atsiradimo/paūmėjimo ryšys su A grupės streptokokine infekcija; ir 5) ryšys su kitais neuropsichiatriniais sutrikimais (1,19–21,23).

Įtariant ir norint patvirtinti PANDAS, svarbu įrodyti esamą ar buvusią A grupės beta hemolizinio streptokoko infekciją. Būtina atlikti šiuos tyrimus: greitą A grupės streptokoko tyrimą ir pasėlį nuo tonzilių, žiočių lankų, ryklės, antistreptolizino-O (ASO) tyrimą, o pagal galimybę – anti-DNRazės B titrus (24–26). Literatūroje pabrėžiama, kad patogenas gali būti eradikuotas dar prieš prasidedant neuropsichiatriniais PANDAS simptomams, dėl šios priežasties greitis streptokoko tyrimas ir pasėlis gali būti neigiami (27,28).

Taip pat visiems pacientams, prieš atliekant diferencinę ligų bei sutrikimų diagnostiką, rekomenduojama atlikti šiuos papildomus laboratorinius tyrimus: bendrą kraujo tyrimą, inkstų (kreatinino koncentracijos kraujo serume, glomerulų filtracijos greičio tyrimą) bei kepenų (AST, ALT, bilirubino, gama-glutamilttransferazės tyrimus) funkciją atspindinčius rodiklius, uždegimo žymenis (eritrocitų nusėdimo greitį, C reaktyvaus baltymo tyrimą), geležies bei feritino tyrimą, skydliaukės funkcijos tyrimus (TSH, T3, T4), 25-OH vitamino D koncentracijos kraujyje tyrimą, šlapimo tyrimą (17,22).

Kiti, rečiau rekomenduojami atlikti, laboratoriniai, instrumentiniai bei vaizdiniai tyrimai: magnetinis branduolių rezonansas (MRT) – gali būti aptinkami pakitę pamato branduolių signalai, nustatomi padidėję globus pallidus, putamen ir nucleus caudatus

tūriai; elektroencefalografija (EEG) – pokyčiai aptinkami retai, nespecifiški; likvoro tyrimas – nustatomos oligokloninės juostos, padidėjusi baltymo, IgG koncentracija; D8/17 ekspresijos ant B – limfocitų paviršiaus tyrimas atliekamas retai, nespecifiškas (17,22).

### 3.3. Gydyimas

PANDAS sergančiųjų gydymas dažnai būna sudėtingas, kadangi dėl neaiškios patofiziologijos, plataus klinikinio pasireiškimo ir klinikinių tyrimų trūkumo, vis dar nėra universalių tyrimais pagrįstų gydymo gairių (1). Šiuo metu galimi PANDAS gydymo būdai apima kognityvinę elgesio terapiją (KET), selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), antibiotikų terapiją, priešuždegiminį ir imunosupresinį gydymą, imunomoduliuojantį gydymą (intraveninis imunoglobulinas (IVIG) ir plazmaferozė) ir chirurginį gydymą (tonzilektomija, adenoidektomija) (1,18,21,29).

#### 3.3.1. Kognityvinė elgesio terapija ir selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

Kognityvinė elgesio terapija (KET) ir selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) yra pagrindiniai įrodymais pagrįsti OKS simptomų, taip pat nerimo ir depresijos gydymo būdai (18,29). Maždaug 50-80% sergančiųjų OKS būdingas teigiamas atsakas į KET ir SSRI, tačiau, kuomet įtariama infekcinė ar autoimuninė susirgimo etiologija, šie gydymo būdai gali būti nepakankami (18). Viename tyrime pranešama, jog tik 24% PANDAS sergančiųjų, gydytų KET, ir tik 8% pacientų, gydytų SSRI, nurodė teigiamą gydymo efektą. Be to, 25% pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas SSRI, nurodė, jog gydymas pasunkino jų

simptomus (29). Kitų dviejų tyrimų rezultatai parodė reikšmingą OKS simptomų sunkumo sumažėjimą PANDAS pacientams, gydytiems KET (18). Apklausos tyrimų duomenimis 39% pacientų, gydytų KET, gydymo veiksmingumą nurodė kaip „labai efektyvų“ (18). Remiantis šiais duomenimis, galima manyti, jog bent daliai PANDAS pacientų gydymas kognityvine elgesio terapija ar selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais gali būti naudingas. Vis dėlto, atliktų tyrimų rezultatai nebuvo patikrinti su kontrolinėmis grupėmis ir pasižymėjo maža tiriamųjų apimtimi, tad vertinant KET ir SSRI gydymo efektyvumą reikėtų atlikti didesnių apimčių kontroliuojamus tyrimus.

#### 3.3.2. Antibiotikų terapija

Dažniausia PANDAS provokuojanti infekcija yra A grupės  $\beta$ -hemolizinio streptokoko sukeltas tonzilitas (17). Atsižvelgiant į tai, antibiotikų terapija buvo pasiūlyta, kaip PANDAS sergančiųjų gydymo būdas, pasižymintis dvejopa paskirtimi, veikiantis tiek prevenciškai, tiek simptomų mažinimui (21). Pacientams, sergantiems PANDAS, gydyti buvo naudojami įvairūs antibiotikai: penicilinas, makrolidai ir cefalosporinai (18). Dauguma atvejų apžvalgų ir klinikinių tyrimų autorių nurodo reikšmingą antibiotikų poveikį neuropsichiatriniais PANDAS simptomams, apibūdinamą kaip OKS simptomų, tikų ir nerimo sumažėjimas (1,2,18,19,21,29,30). Viename didelės apimties apklausos tyrime 97% pacientų buvo gydyti antibiotikais: amoksicilinu, azitromicinu ir amoksicilinu su klavulano rūgštimi. Šio tyrimo rezultatai parodė, jog 8-52% atvejų gydymas antibiotikais buvo laikomas veiksmingu, priklausomai nuo antibiotiko rūšies ir dozės (18). Geriausi rezultatai pasiekiami gydant plataus spektro

antibiotikais (18,30). Antibiotikų veiksmingumas buvo tirtas ir keliuose randomizuotuose kontroliniuose tyrimuose, kurių rezultatai parodė jog tiek gydymas penicilinu, tiek azitromicinu turėjo teigiamą poveikį neuropsichiatrinių simptomų sunkumui ir bakterinių infekcijų pasikartojimo dažniui (1,18,21). Vis dėlto, ilgalaikės antibiotikų terapijos nauda paūmėjimų profilaktikai nebuvo įrodyta. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, jog penicilino profilaktika, siekiant išvengti streptokokinės infekcijos bei neuropsichiatrinių simptomų paūmėjimo, nėra efektyvesnė nei placebo (18,19). Nors dauguma autorių išskiria teigiamą antibiotikų efektą ūmioje ligos fazėje, galutinių išvadų dėl antibiotikų veiksmingumo gydant PANDAS daryti negalima. Norint suformuluoti patikimas gydymo ir profilaktikos rekomendacijas, antibiotikų terapijos veiksmingumą, saugumą, dozavimą ir vartojimo trukmę reikėtų patikrinti geros kokybės didelių apimčių klinikiniuose tyrimuose.

### 3.3.3. Intraveninis imunoglobulinas

Manoma, jog A grupės streptokokinės infekcijos sukeltos kryžminės reakcijos antikūnai dalyvauja PANDAS patogenezėje sąveikaudami su ląstelių sienelių komponentais ir bazalinių ganglijų neuronų baltymais. Dėl šios priežasties buvo pasiūlytas imuninę sistemą moduluojantis gydymas intraveniniu imunoglobulinu (IVIG) (21). Daugelyje atvejų apžvalgų IVIG aprašomas kaip veiksmingas gydymo metodas, sumažinantis simptomų sunkumą sergantiesiems PANDAS ir sutrumpinantis ligos eigą (1,17-19). Paskelbti du dvigubai akli atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, nagrinėjantys IVIG veiksmingumą PANDAS pacientams. Juose gauti prieštaringi rezultatai: vienas tyrimas parodo, jog IVIG gavusių pacientų būklė gerokai pagerėjo

lyginant su placebo, kitame tyrime nebuvo įrodytas IVIG pranašumas prieš placebo (18,21,29). Tariant IVIG terapinį poveikį atliktoje apklausoje 191 pacientui iš 206 nustatytas gydymo atsakas, iš jų - 49% gydymą IVIG nurodė kaip „labai veiksmingą“ (18,29). Pastebima, jog teigiamas intraveninio imunoglobulino poveikis paprastai yra laikinas ir prireikia ilgalaikio gydymo (19). Dėl prieštaringų klinikinių tyrimų rezultatų IVIG veiksmingumą reikėtų patikrinti didesnių apimčių tyrimuose.

### 3.3.4. Plazmaferezė

Atsižvelgiant į anksčiau minėtą kryžminių reakcijų antikūnų dalyvavimą PANDAS patogenezėje, buvo pasiūlytas dar vienas imunomoduliuojantis gydymo būdas – terapinė plazmaferezė (TP) (21). Terapinės plazmaferezės naudojimas aprašytas daugelyje atvejų apžvalgų, iš kurių nemaža dalis nurodo teigiamą gydymo efektą neuropsichiatrinėms simptomams (1,18,19,21,23). Vieno atvejo apžvalga nurodo, jog PANDAS paciento simptomai „visiškai išnyko“ gydant TP (18). Kitame atvejo aprašyme pilna simptomų remisija buvo pasiekta gydant TP ir rituksimabo deriniu, po nesėkmingo gydymo gliukokortikoidais (GKK), mofetilio mikofenolatu ir IVIG (18). Dar vienas aprašytas atvejis išskiria ženklų klinikinį pagerėjimą gydant TP, po nesėkmingo gydymo antibiotikais, GKK ir IVIG (23). Retrospektyviniame tyrime 65% pacientų, gydytų TP, buvo nustatytas vidutiniškas pagerėjimas praėjus 6 mėnesiams, ir 78% pacientų - po ilgesnio stebėjimo (1,18,21). Atliktame apklausos tyrime tik 6 iš 25 pacientų nurodė ilgalaikį pagerėjimą po TP (18). Terapinės plazmaferezės taikymo pagrįstumas tebėra ribotas - nors TP buvo tirta kontroliuojamoje aplinkoje ir buvo pastebėtas teigiamas atsakas, šie tyrimai pasižymėjo maža tiriamųjų apimtimi ir buvo

atviri, tad rezultatai turėtų būti patikrinti didesnės apimties dvigubai aklo randomizuoto klinikinio tyrimo metu (18,21). Be to, dauguma rezultatų nurodė tik trumpalaikį gydymo atsaką (19,21). Vis dėlto, keletas autorių svarsto, jog terapinė plazmaferozė galėtų tapti sėkmingu gydymo būdu sunkiais PANDAS atvejais, kaip antros eilės gydymas, nesant atsako į antibiotikų terapiją (23).

### 3.3.5. Chirurginis gydymas

Siekiant pašalinti lėtinį tonzilių uždegimą, kaip etiologinį veiksnių PANDAS patogenezėje, siūlomi du chirurginiai gydymo būdai: tonzilektomija ir adenoidektomija (17). Teoriškai tonzilių šalinimas turėtų sumažinti streptokokinių infekcijų dažnį, o to pasekoje mažinti ir ligos atkryčių dažnį. Deja, dėl prieštarigų rezultatų šių gydymo būdų nauda nėra aiški (4,31). Tonzilektomijos ir (arba) adenoidektomijos rezultatai buvo pateikti 2 prospektyviniuose stebėjimo tyrimuose. Šių tyrimų autoriai nenustatė streptokokų titrų kiekio ar simptomų sunkumo skirtumo tarp chirurginės ir nechirurginės grupių ir priėjo prie tos pačios išvados: simptomų sunkumas nepriklausė nuo tonzilektomijos ar adenoidektomijos atlikimo ir chirurginis gydymas neužkerta kelio ligos pasireiškimui (18,31). Vis dėlto, keletas autorių aprašo teigiamą chirurginių gydymo metodų atsaką, tačiau šiuos rezultatus reikėtų vertinti atsargiai, kadangi daugumoje atvejų buvo taikomi ir kiti gydymo metodai (4,18,31). Atsižvelgiant į atsitiktinės atrankos kontroliuojamų studijų trūkumą, tonzilektomijos ir adenoidektomijos naudojimo PANDAS pacientams terapinė nauda nėra pagrįsta įrodymais. Šiuos gydymo metodus PANDAS pacientams rekomenduojama atlikti tik atitinkant visuotinai pripažintas indikacijas (3,17).

### 3.3.6. Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) efektas PANDAS pacientams buvo stebimas apžvalginiam retrospektyviniame tyrime, kuriame buvo vertinama ligos paūmėjimų trukmė (18). Nustatyta, jog NVNU negydomų pacientų vidutinė paūmėjimų trukmė buvo 12,2 savaitės. Paūmėjimai, gydomi NVNU, sutrumpėjo 4 savaitėmis, kai pacientai profilaktiškai vartojo NVNU, ir 2,6 savaitės, kai paūmėjimai buvo gydomi per 30 dienų nuo paūmėjimo pradžios. Kita didelė atvejų serija taip pat vertino NVNU vartojimo veiksmingumą ir buvo nustatyta, jog 42% tiriamųjų buvo pasiektas gydymo atsakas (18). Atliktoje apklausoje iš 302 pacientų vartojusių NVNU, 23% nurodė, kad gydymas buvo „labai veiksmingas“ (18). Remiantis stebėjimo tyrimų duomenimis, NVNU gali būti skiriami profilaktiškai siekiant sutrumpinti būsimų paūmėjimų trukmę arba įvykus paūmėjimui siekiant pagreitinti esamų simptomų remisiją (17,18).

### 3.3.7. Imunosupresinis gydymas

Dėl imuninės sistemos įtakos PANDAS išsivystymui svarstoma ir imunosupresantų nauda PANDAS gydymui. Vienas apžvalginis tyrimas vertino gliukokortikoidų poveikį paūmėjimų trukmei (18). Jame nustatyta, jog gliukokortikoidais negydomų paūmėjimų vidutinė trukmė buvo 11,4 savaitės, o gliukokortikoidais gydytų paūmėjimų trukmė sutrumpėjo 3,5 savaitės. Ankstyvas gydymas geriamaisiais GKK buvo susijęs su trumpesne paūmėjimo trukme, o ilgesnis gydymo kursas buvo susijęs su ilgesne pagerėjimo trukme. Šalutiniai poveikiai nustatyti 44% pacientų, daugiausia pasireiškiantys psichiatriniais simptomais paūmėjimu. Atliktame apklausos tyrime 154 pacientams buvo taikytas trumpas steroidų kursas (< 14 dienų), iš jų 49% laikė gydymą „labai veiksmingu“. Iš 72

pacientų, kuriems buvo taikytas ilgesnis steroidų kursas (> 14 dienų), 54% pacientų gydymą laikė „labai veiksmingu“ (18). Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, galima teigti, jog imunosupresinis gydymas gali būti veiksmingas daliai PANDAS pacientų, tačiau ilgalaikiam gydymui būdingi stiprūs šalutiniai poveikiai, tad GKK skyrimas turėtų būti svarstomas tik atsižvelgiant į rekomendacijas ir įvertinus kiekvieno paciento riziką individualiai.

#### 4. Išvados

Sėkmingas PANDAS gydymas priklauso nuo paciento išsamios ligos istorijos analizės, savalaikių specifinių diagnostinių tyrimų skyrimo bei tinkamo individualaus gydymo plano sudarymo klinikinių simptomų paūmėjimo ir remisijų atvejais. Šiuo metu autoimuninių neuropsichiatrinų sutrikimų sritis stokoja didelės apimties klinikinių tyrimų, sudėtingų atvejų analizės. Nepaisant to, dauguma autorių pastebi žymų pagerėjimą po specifinio gydymo antibiotikais, IVIG ir plazmafereze. Neabejotinas teigiamas NVNU bei kortikosteroidų poveikis į ligos eigos paūmėjimo retinimą. PANDAS diagnozavimas ir gydymas gali būti sudėtingas, todėl svarbu supažindinti gydytojus specialistus su klinicine sindromo išraiška, gydymo galimybėmis bei stengtis apjungti įvairių sričių gydytojus į tarpdisciplininę PANDAS gydymo ir ilgalaikio stebėjimo komandą. Šiuo metu pasaulyje pradedami kurti įvairių sričių specialistus apjungiantys PANDAS gydymo ir ilgalaikės priežiūros centrai, kurie tampa geru pavyzdžiu ir kitoms šalims, tarp jų ir Lietuvai.

#### Literatūros sąrašas:

1. Krouse A, Li H, Krenzer JA, Rose WN. Plasmapheresis, Rituximab, and Ceftriaxone Provided Lasting Improvement for a 27-Year-Old

Adult Male with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). Tamam L, editor. *Case Reports in Psychiatry*. 2021 Nov 2;2021:1–4.

2. Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK. Clinical Factors Associated with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *The Journal of Pediatrics*. 2012 Feb;160(2):314–9.

3. Blackburn JS. Tic Disorders and PANDAS. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2018 Apr;25:25–33.

4. Baj J, Sitarz E, Forma A, Wróblewska K, Karakuła-Juchnowicz H. Alterations in the Nervous System and Gut Microbiota after  $\beta$ -Hemolytic Streptococcus Group A Infection—Characteristics and Diagnostic Criteria of PANDAS Recognition. *IJMS*. 2020 Feb 21;21(4):1476.

5. Jadah RHS, Mujeeb AA. Neuropsychiatric symptoms following sore throat in a young boy. *BMJ Case Rep*. 2019 Jan 22;12(1):e227540.

6. Calaprice D, Tona J, Parker-Athill EC, Murphy TK. A Survey of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Characteristics and Course. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Sep;27(7):607–18.

7. Cunningham MW. Post-streptococcal autoimmune sequelae: rheumatic fever and beyond. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City, OK: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. p. 893–930.

8. Xu J, Liu RJ, Fahey S, Frick L, Leckman J, Vaccarino F, et al. Antibodies from children with PANDAS bind specifically to striatal cholinergic



interneurons and alter their activity. *Am J Psychiatry*. 2021 Jan 1;178(1):48–64.

9. Kreitzer AC. Physiology and Pharmacology of Striatal Neurons. *Annual Review of Neuroscience*. 2009;32(1):127–47.

10. Tepper JM, Bolam JP. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current Opinion in Neurobiology*. 2004 Dec 1;14(6):685–92.

11. Apicella P. Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends in Neurosciences*. 2007 Jun 1;30(6):299–306.

12. Burguière E, Monteiro P, Mallet L, Feng G, Graybiel AM. Striatal circuits, habits, and implications for obsessive–compulsive disorder. *Current Opinion in Neurobiology*. 2015 Feb 1;30:59–65.

13. Quagliariello A, Del Chierico F, Russo A, Reddel S, Conte G, Lopetuso LR, et al. Gut Microbiota Profiling and Gut–Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Front Microbiol*. 2018 Apr 6;9:675.

14. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *Journal of Neuroimmunology*. 2006 Oct 1;179(1):173–9.

15. Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, Zuccolo J, Zuccolo A, Kovoov A, et al. Brain Human Monoclonal Autoantibody from Sydenham Chorea Targets Dopaminergic Neurons in Transgenic Mice and Signals Dopamine D2 Receptor: Implications in Human Disease. *The Journal of Immunology*. 2013 Dec 1;191(11):5524–41.

16. Katz BZ. Streptococcal Infections and Exacerbation in Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Streptococcal Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Aug;38(8):e190–1.

17. “Pediatriinių autoimuninių neuropsichiatrinų sutrikimų (PANDAS/PANS) diagnostikos ir gydymo rekomendacijos”, Dr. Rūta Praninskienė, doc. Jurgita Grikinienė, Dovilė Kalibatienė, Viktoras Sutkus. Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas.

18. Siga S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018 Mar 1;86:51–65.

19. Nielsen MØ, Köhler-Forsberg O, Hjorthøj C, Benros ME, Nordentoft M, Orlovskaa-Waast S. Streptococcal Infections and Exacerbations in PANDAS: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019 Feb;38(2):189–94.

20. Snider LA, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry*. 2004 Oct;9(10):900–7.

21. Cocuzza S, Maniaci A, La Mantia I, Nocera F, Caruso D, Caruso S, et al. Obsessive-Compulsive Disorder in PANS/PANDAS in Children: In Search of a Qualified Treatment—A Systematic Review and Metanalysis. *Children*. 2022 Jan 26;9(2):155.

22. Prato A, Gulisano M, Scerbo M, Barone R, Vicario CM, Rizzo R. Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS): A Narrative Review of Literature Data. *Front Pediatr*. 2021 Oct 27;9:746639.

23. 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 Dec;18(1):60.
24. Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatric Neurology.* 2004 Feb 1;30(2):107–10.
25. Stagi S, Rigante D, Lepri G, Bertini F, Matucci-Cerinic M, Falcini F. Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Autoimmunity Reviews.* 2014 Dec 1;13(12):1236–40.
26. Chain JL, Alvarez K, Mascaro-Blanco A, Reim S, Bentley R, Hommer R, et al. Autoantibody Biomarkers for Basal Ganglia Encephalitis in Sydenham Chorea and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Streptococcal Infections. *Front Psychiatry.* 2020 Jun 24;11:564.
27. Asbahr FR, Garvey MA, Snider LA, Zanetta DM, Elkis H, Swedo SE. Obsessive-compulsive symptoms among patients with Sydenham chorea. *Biological Psychiatry.* 2005 May 1;57(9):1073–6
28. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham’s chorea, PANDAS and beyond. *Brain Research.* 2015 Aug 18;1617:144–54.
29. Hesselmark E, Bejerot S. Patient Satisfaction and Treatments Offered to Swedish Patients with Suspected Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019 Oct 1;29(8):634–41.
30. Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018 Mar;28(2):92–103.
31. Rajgor AD, Hakim NA, Ali S, Darr A. Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Group A Beta-Haemolytic Streptococcal Infection: An Indication for Tonsillectomy? A Review of the Literature. *International Journal of Otolaryngology.* 2018;2018:1–8.