

SINDROMUL PANDAS LA COPII**(Caz clinic)****Revenco Ninel^{1, 2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.,****²Croitoru Ana - medic rezident pediater,****²Ușacov Inna - medic rezident pediater****¹ Departamentul Pediatrie, USMF « Nicolae Testemițanu»****² IMSP Institutul Mamei și Copilului****Rezumat**

Sindromul PANDAS este un sindrom ce include un subgrup de copii la care tulburările obsesiv-compulsive sau ticurile sunt exacerbate de infecția cu streptococul β -hemolitic grup A. *Material și metode.* Pacientul A în vârstă de 11 ani, se internează în secția de Reumatologie, cu acuzele: durere în articulația talocrurală dreaptă, prezența ticurilor motorii (mișcări involuntare din membre, clipiri frecvente), ticuri vocale, slăbiciune generală, obosește repede. *Rezultate.* Copilul a fost examinat clinic și paraclinic (investigații de laborator și instrumentale). Rezultatele preliminare ale analizelor de laborator au evidențiat creșterea reactanților de fază acută, cu proteina C- reactivă de 5 $\mu\text{g/ml}$. Analizele imunoserologice sunt negative pentru titrul ANA, anti-ADNdc, ANCA MPO și PR3, sunt pozitive pentru antistreptolizina O (816 UI/mL). Rezultat pozitiv s-a constatat și pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul faringelui – streptococul β -hemolitic grup A. Radiografia convențională a articulațiilor coxofemorale, talocrurale, precum și electromiografia nu au detectat modificări patologice. La EEG (electroencefalografie) s-a constatat activitate bioelectrică generală corticală, ce corespunde vârstei copilului, prezența frecventă a K-complexelor și vertex potențialelor paroxistic modificate, sugestive în labilitate emoțională sporită. *Concluzii.* Prin faptul că sindromul PANDAS a apărut în literatura de specialitate recent (anii 1990-1998), datele despre acest sindrom sunt în continuă cercetare.

Cuvinte-cheie: sindrom PANDAS, copii.

Summary. PANDAS syndrome in children (clinical case).

PANDAS syndrome is a syndrome that includes a subset of children to which obsessive-compulsive disorder or tics are exacerbated by infection with the beta-hemolytic Streptococcus. *Material and methods.* Patient A, 11 years old, was hospitalized at Department of Rheumatology, with pain in the right talocrural joint, presence of motor tics (involuntary movements in limbs, frequent blinking), vocal tics, general weakness, quick tiredness. *Results.* The child has been clinically and paraclinically examined (laboratory and instrumental investigations). Preliminary results of laboratory investigations highlighted the increase of acute phase inflammatory markers with the C-reactive protein 5 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Immunoserological analyzes are negative for ANA, antiADNdc, ANCA MPO and PR3, positive for antistreptolysin O (816 IU / mL). A positive result was also found for the bacterial cultures taken in the pharynx - B-hemolytic streptococcus group A. Conventional radiography of coxofemoral, talocrural joints and electromyography did not detect pathological changes. At EEG (electroencephalography), there was general cortical bioelectric activity corresponding to the age of the child, the frequent presence of K-complexes and the vertex of the paroxysmal potential suggestive of increased emotional lability. *Conclusions.* Because PANDAS syndrome has appeared in recent literature (1990-1998), the information of this syndrome is constantly being investigated.

Key words: PANDA Syndrome, children.

Резюме. Синдром PANDAS у детей (клинический случай).

Синдром PANDAS - это синдром, который включает подмножество детей, у которых обсессивно-компульсивное расстройство или тики усугубляется заражением бета-гемолитической группой стрептококков. *Материал и методы.* Пациент А, 11 лет, поступает в отделение ревматологии с болью в правом локтевом суставе, наличие моторики (непроизвольные движения в конечностях, частые мигания), вокальные тики, общая слабость, устает быстро. *Результаты.* Ребенок проходил клиническую и параклиническую обследование (лабораторные и инструментальные обследование). Предварительные результаты лабораторных анализов выявили увеличение острофазовых показатели воспаления с С-реактивным белком 5 $\text{мкг} / \text{мл}$. Иммуносерологические анализы отрицательны для ANA, antiADNdc, ANCAMPO и PR3, положительные для антирептолизина О (816 ME / мл). Был также найден положительный результат для бактериальных культур, взятых с глотки - β -гемолитической стрептококковой группы А. Обычная рентгенография тазобедренных и голеностопных суставов, а также электромиография не выявили патологических изменений. При ЭЭГ (электроэнцефалография) наблюдалась общая корковая биоэлектрическая активность, соответствующая возрасту ребенка, частое присутствие К-комплексов и вершина пароксизмального потенциала, указывающая на повышенную эмоциональную лабильность. *Выводы.* Поскольку синдром PANDAS появился в недавней литературе (1990-1998), данные об этом синдроме постоянно исследуются.

Ключевые слова: синдром PANDAS, дети.

Introducere. Sindromul PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections - Tulburări neuropsihiatrice autoimune pediatrie asociate cu infecția streptococică) este un sindrom ce include un subgrup de copii la care tulburările obsesiv-compulsive sau ticurile sunt exacerbate de infecția cu streptococul β -hemolitic grup A [1,2,6,8,9]. Incidența și prevalența sindromului PANDAS nu sunt cunoscute, deoarece este un sindrom rar întâlnit și studiile sunt încă în proces de cercetare [1]. În anul 1998 Swedo a descris primele 50 de cazuri a sindromului PANDAS [6]. Acest sindrom afectează în special copii cu vârsta 5-12 ani [1]. Vârsta de debut pentru ticuri este 6,3 ani și pentru tulburările obsesiv-compulsive este 7,4 ani [1, 6]. Raportul băieți : fete este de 4,7:1 pentru copii până la 8 ani și de 2,6:1 pentru copii mai mari de 8 ani [6]. Factorul infecțios major în sindromul PANDAS este streptococul β -hemolitic grup A [1,2,3,4,5,6]. Alți factori infecțioși pot fi: mycoplasma pneumoniae, stafilococ, virusul Epstein Bar, virusul Herpes simplex [2].

Patogeneza sindromului PANDAS este mediată imun: infecția anterioară cu streptococul β -hemolitic de grup A conduce la formarea Ac antineuronali care cauzează disfuncție neuronală. Teoria autoimună susține că Ac îndreptați împotriva infecției streptoco-

cice reacționează încrucișat cu structurile neuronale din SNC. S-a constatat că în PANDAS are loc afectarea ganglionilor bazali (o acumulare de corpi neuronali din cadrul sistemului nervos periferic: nucleul caudat, putamen, globus pallidus, nucleul subthalamic al diencefalului, substanța neagră a mezencefalului).

Rolul ganglionilor bazali: 1. Reglarea inițierii și finalizării mișcărilor; 2. Reglarea tonusului muscular; 3. Reglarea unor procese cognitive, cum ar fi atenția, memoria, planificarea; 4. Împreună cu sistemul limbic- reglarea comportamentelor emoționale [1,2,10].

Criteriile de diagnostic pentru sindromul PANDAS sunt:

1. Debutul pediatric;
2. Prezența tulburărilor obsesiv-compulsive și/ sau a ticurilor;
3. Asocierea cu infecția streptococică;
4. Debutul abrupt, neobișnuit al simptomelor sau un ciclu remitent-recurent al severității bolii. Simptomele explodează în severitate peste noapte, atingând deprecierea maximă de la 24 la 48 de ore. Între episoade simptomele de obicei scad în mod semnificativ și ocazional se rezolvă complet.

5. Asocierea cu alte simptome neuropsihiatrice.

Cele mai comune sunt:

- anxietatea severă de separare;

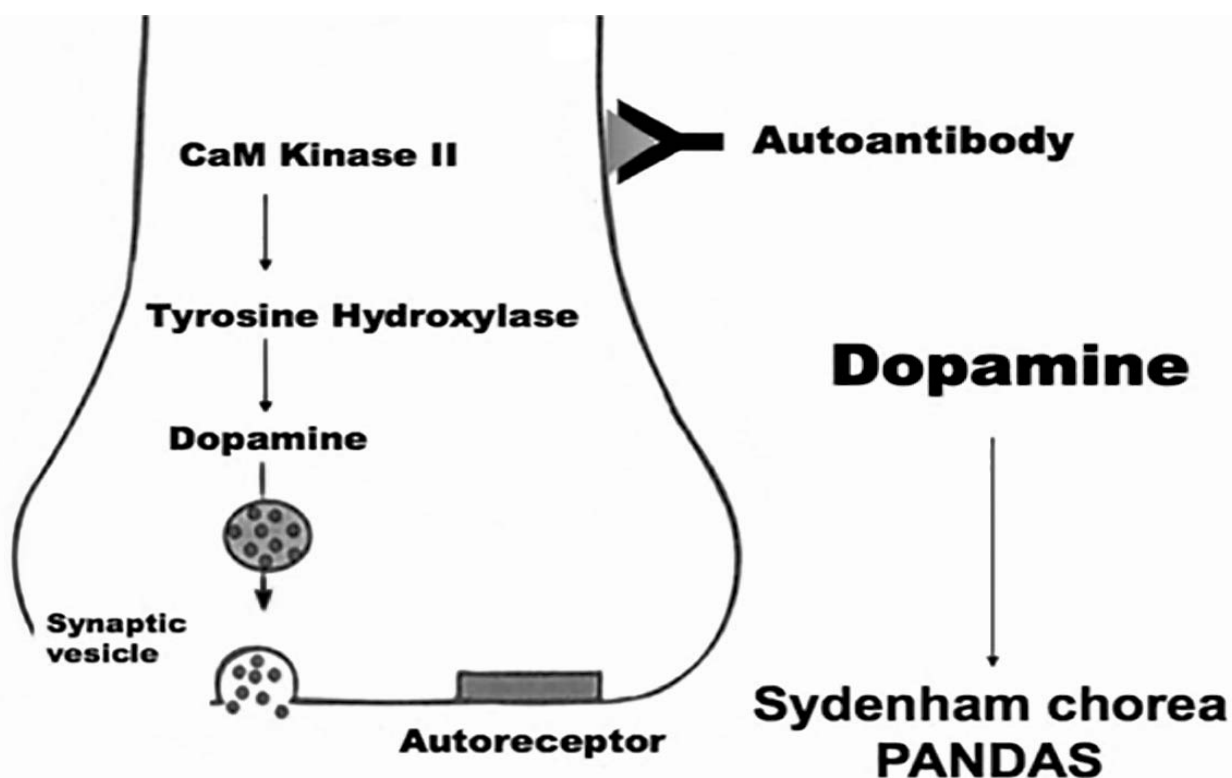


Fig.1. Simplificarea ilustrării unui potențial mecanism patogenic al semnalizării celulelor neuronale mediate de anticorpi în coreea Sydenham și PANDAS. Anticorpul antineuronal (IgG) se poate lega de receptori (triunghi albastru) de pe suprafața celulelor neuronale și declanșează cascada de semnalizare a CaMKII, hidroxilazei tirozinei și eliberarea dopaminei, ceea ce poate duce la excesul de dopamină și la manifestările coreei Sydenham, PANDAS [2].

- anxietatea generalizată, care poate progresa până la episoade de panică;
- hiperactivitate motorică, mișcări anormale, sentiment de neliniște;
- anomalii senzoriale, hipersensibilitatea la lumină sau sunete +/- halucinații vizuale sau auditive;
- dificultăți de concentrare și pierderea abilităților academice, în special la matematică și în spațiul vizual;
- frecvența urinară crescută și un nou debut de umezire a patului;
- iritabilitate, uneori cu agresivitate și labilitate emoțională, se poate ivi și apariția bruscă a depresiei, cu gânduri de suicid;
- dereglarea scrisului de mână [6,7].

Cu scop de diagnostic se utilizează: analiza generală a sângelui, testul de depistare rapidă a antigenului Streptococului beta hemolitic grup A, frotiu faringian + testul de sensibilitate la antibiotic, teste pentru determinarea Ac antistreptococi (Antistreptolizina O (ASL-O), antidezoxiribonucleaza B (anti DNA-aza B), antistreptokinaza, antihialuronidaza), ANA test, Ig G, Ig A, Ig M, RMN, EEG, Cunningham Panel (anti-dopamine receptor D1, anti-dopamine receptor D2L, anti-Lysoganglioside GM1, anti tubulin, CaM Kinase II level) [1, 2,9].

Diagnosticul diferențial al sindromului PANDAS se efectuează cu corea Sydenham, sindrom Tourette [10].

Tratament. Conform ultimului ghid revizuit în tratamentul sindromului PANDAS sunt incluse 3 compartimente: I etapă- Intervențiile comportamentale și psihiatrice; II etapă- Utilizarea terapiei imunomodulatoare; III etapă- Tratamentul și prevenirea infecțiilor [3,4,5].

I etapă- Intervențiile comportamentale și psihiatrice include terapia comportamentală cognitivă, instruirea părinților și tratamentul medicamentos: Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (Fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, clomipramine); pentru anxietate- benzodiazepine, depresie-antidepresive [3,8].

II etapă- Utilizarea terapiei imunomodulatoare include cacteriuseveritateabolii:

1. Ușoară, simptomele persistă: antiinflamatoare-nesteroidiene, corticosteroizi orali;
2. Moderată la severă: corticosteroizi orali sau i/v;
3. Severă: imunoglobulinai/v, plasmafereză, corticosteroizii/v, rituximab [4].

III etapă- Tratamentul și prevenirea infecțiilor include tratamentul antimicrobian primar al infecției streptococice: penicilină i/m sau oral, amoxicilină; în cazul reacțiilor adverse se recomandă macrolide, cefalosporine (cephalexin, cefadroxil, clindamycin, azithromycin sau clarithromycin) [5,8].

Material și metode. Pacientul A în vârstă de 11 ani se internează în Clinica de Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului cu acuzele: durere în articulația talocrurală dreaptă, prezența ticurilor motorii (mișcări involuntare din membre, clipiri frecvente), ticuri vocale, slăbiciune generală, obosește repede. Durata bolii de 4-6 luni caracterizată prin ticuri motorii (mișcări involuntare în membre, clipiri frecvente), ticuri vocale periodice, labilitate emoțională, anxietate, fatigabilitate, artralгии periodice la nivel coxofemural, genunchi, talocrural, mers schiopătat. Din antecedente patologice: angine frecvente, confirmarea prezenței streptococului b-hemolytic grup A. Pacientul primește Clonazepam de 2 luni, a urmat câteva ședințe la psiholog.

Rezultate. Copilul a fost examinat clinic și paraclinic (investigații de laborator și instrumentale). Rezultatele preliminare ale analizelor de laborator au evidențiat creșterea reactanților de fază acută cu proteina C- reactivă de 5 μg/ml. Analizele imunoserologice sunt negative pentru titrul ANA, antiADNdc, ANCA MPO și PR3, sunt pozitive pentru antistreptolizina O (816 UI/mL). Rezultat pozitiv s-a constatat și pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul faringelui- streptococul b-hemolytic grup A. Radiografia convențională a articulațiilor coxofemorale, talocrurale, precum și electromiografia nu au detectat modificări patologice. La EEG (electroencefalografie) s-a constatat activitate bioelectrică generală corticală ce corespunde vârstei copilului, prezența frecventă a K-complexelor și vertex potențialelor paroxistic modificate sugestive în labilitate emoțională sporită.

Discuții. Cazul clinic descris mai sus s-ar putea include în sindromul PANDAS prin prezența criteriilor de diagnostic: debutul pediatric (vârsta 11 ani, gen masculin), prezența tulburărilor obsesiv-compulsive și/sau a ticurilor (ticuri vocale, motorii), asocierea cu infecția streptococică (rezultat pozitiv pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul faringelui- streptococul b-hemolytic grup A), debutul abrupt și neobișnuit al simptomelor, asocierea cu alte simptome neuropsihiatrice (anxietate, labilitate emoțională, hiperactivitate motorică).

Concluzie. Prin faptul că sindromul PANDAS a apărut în literatura de specialitate recent (anii 1990-1998), datele despre acest sindrom sunt în continuă cercetare.

Bibliografie.

1. Michael E. Pichichero. PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A Streptococci. 2017.
2. Graziella Orefici, Francesco Cardona, Carol J. Cox, Madeleine W. Cunningham. Pediatric Autoimmune Neuro-

psychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). 2016.

3. Margo Thienemann, Tanya Murphy, James Leckman, Richard Shaw, Kyle Williams, Cynthia Kapphahn, Jennifer Frankovich, Daniel Geller, Gail Bernstein, Kiki Chang, Josephine Elia, Susan Swedo. *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2017, 27(7), p. 566–573.

4. Jennifer Frankovich, Susan Swedo, Tanya Murphy, Russell C. Dale. *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2017, 27(7), p. 574–593.

5. Michael S. Cooperstock, Susan E. Swedo, Mark S. Pasternack, Tanya K. Murphy. *For the PANS/PANDAS Consortium, Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III—Treatment and Prevention of Infections*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2017, 27(7), p. 594–606.

6. Swedo S. E., Leonard H. L., Garvey M., Mittleman B., Allen A.J., Perlmutter S., Lougee L., Dow S., Zamkoff

J., Dubbert B. K. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases*. The American Journal of Psychiatry, 1998, vol. 155, Issue 2, p. 264-271.

7. Susan E. Swedo, Jacob Sedlitz, Paul Grant. *Clinical Presentation of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections in Research and Community Settings*. Journal Child and Adolescent Psychopharmacology, 2015, 25(1), pp. 26-30.

8. Francesca Chiarello, Silvia Spitoni, E. Hollander, Marco Matucci Cernic, Stefano Pallanti. *An expert opinion on PANDAS/PANS : highlights and controversies*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2017, vol. 21, p. 91-98.

9. Hesselmark E., Bejerot S. *Biomarkers for diagnosis of Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome (PANS) - Sensitivity and specificity of the Cunningham Panel*. J Neuroimmunol., 2017, 15(312), pp. 31-37.

10. Chiara Spinello, Giovanni Laviola, Simone Macri. *Pediatric Autoimmune Disorders Associated with Streptococcal Infections and Tourette's Syndrome in Preclinical Studies*. Front Neurosci, 2016, 10, 310.