

CAZURI CLINICE

C.Z.U.:616.89.42+616.98.982.21

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.37>**SUSPECȚIE DE TULBURARE NEUROPSIHIATRICĂ AUTOIMUNĂ ASOCIATĂ INFECȚIEI STREPTOCOCCICĂ (PANS/PANDAS) - CAZ CLINIC**^{1,2}Mădălina CEBUC, medic rezident,^{1,2}Marina SANGHELI, conf. univ., dr., în șt., med.,¹Irina CERNEI, medic neurolog,¹Galina CORCEA, dr., în șt., med., cercet. șt.,¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: madalinacebuc@gmail.com**Rezumat.**

Tulburarea neuropsihiatrică autoimună asociată infecției streptococică (PANDAS) este un subtip rar de encefalită autoimună idiopatică care se manifestă prin ticuri și tulburare obsesiv compulsivă instalată la copii/adolescenți, recent după o infecție cu Streptococ beta-hemolitic din grupul A. Acest caz clinic ilustrează o situație rară de suspiciune PANS/PANDAS și vine să sensibilizeze la necesitatea unor protocoale naționale de management a patologiilor neurologice autoimune.

Cuvinte-cheie: PANDAS, PANS, reacție autoimună, streptococ, ticuri.

Summary. Suspected autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) - clinical case.

The autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANS/PANDAS) is a rare subtype of idiopathic autoimmune encephalitis that manifests as recently developed tics and obsessive-compulsive disorder following an infection with Group A beta-hemolytic Streptococcus. This clinical case illustrates a rare situation of suspected PANDAS and highlights the need for national management protocols for autoimmune neurological pathologies.

Keywords: PANDAS, PANS, autoimmune reaction, streptococcus, tics.

Резюме. Подозрение на аутоиммунное нейropsychическое нарушение, связанного со стрептококковой инфекцией (PANDAS) – клинический случай.

Аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, связанное со стрептококковой инфекцией (PANS/PANDAS), является редким подтипом идиопатической аутоиммунной энцефалиты, которое проявляется недавними тиками и обсессивно-компульсивным расстройством после инфекции бета-гемолитическим стрептококком группы А. Этот клинический случай иллюстрирует редкую ситуацию подозрения на PANDAS и подчеркивает необходимость разработки национальных протоколов управления аутоиммунными неврологическими патологиями.

Ключевые слова: PANDAS, PANS, аутоиммунная реакция, стрептококк, тики.

Introducerea.

Tulburarea neuropsihiatrică autoimună asociată infecției streptococică (PANDAS) care face parte din sindromul de instalare acută a tulburărilor neuropsihiatrice pediatrice (PANS) reprezintă un subgrup de encefalite autoimune idiopatice[1]. Instalarea acută a ticurilor și tulburărilor obsesiv-compulsive la copiii prepubertari în rezultatul unei infecții care produce reacții imune încrucișate cu structurile neuronale la nivelul ganglionilor bazali

[2]. Diferiți agenți infecțioși pot fi implicați, însă în mod particular este investigat rolul streptococului beta hemolitic din grupul A inclusiv responsabil de maladii precum febra reumatică acută sau coreea Sydenham [2].

Prezentarea cazului clinic.

O pacientă de 18 ani se prezintă în clinica neurologică cu acuzele principale: tulburări involuntare de mișcare (clipiri forțate, mișcări ale mușchilor abdominali), tulburări psiho-emoționale

și de comportament (gânduri obsesive sau/și de autovătămare corporală, performanțe școlare scăzute, irascibilitate, comportament pueril, crize colerice), tulburări alimentare (eructații forțate, disfagie, hiper-masticatie, inapetență), hiperestezii și alodinii difuze, contractura mușchilor spatelui.

Din spusele părinților, debutul primelor simptome a fost înregistrat la vârsta de 10 ani instalându-se treptat la o lună după suportarea unei amigdalite acute confirmate bacteriologic cu *Streptococcus viridans*. Ulterior, se remarcă înrăutățirea situației prin deteriorarea comportamentului, urmate de apariția și înrăutățirea etapizată a tulburărilor de mișcare și psiho-emoționale. Pe parcursul anilor pacienta a fost consultată în afara țării de către medici neuropediatri care au suspectat PANS/PANDAS ȘI au încercat tratament specific. Părinții copilei au apelat și la medici psihiatri care au stabilit patologie psihiatrică și au inițiat tratament antipsihotic care a fost greu suportat de pacientă.

Pacienta este orientată, cu atitudine retrasă și contact vizual diminuat. La examenul obiectiv: IMC redus; hipotrofie musculară; încordarea musculaturii spinale cu ușoară deviere scoliotică spre dreapta

a coloanei vertebrale. Neurologic sunt observate: mișcări involuntare de tip tremor ritmic, inconsistent, variabil, de amplitudine redusă/medie, care se intensifică în situații stresante în membrul inferior stâng; reflexele osteo-tendinoase rotuliene înviorate; hiperestezii cu accent în regiunea abdominală.

Hemoleucograma în limitele normale. Lipsesc semne de inflamație: viteza de sedimentare a hematiilor 7mm/oră și proteina C reactivă 1,1mg/l. Analizele biochimice și panelul de anticorpi sunt prezentate în Tabel 1. Testele imunologice ilustrează: factorul reumatoid 8,6IU/ml; ASLO 32 IU/ml; anticorpii antiDNAase B <50 E/ml². Rezonanța magnetică nucleară cerebrală, mediastinală și electroencefalografia nu au evidențiat modificări patologice.

În contextul corespunderii anamnezei, tabloului clinic și a rezultatelor investigațiilor efectuate cu criteriile de diagnostic, se suspectă PANS/PANDAS.

Se inițiază un tratament etiopatogenetic constând din: injecții intramusculare cu soluție de benzatin benzilpenicilină 1 200 000UI, q. 21 zile; comprimate de amoxicilină/acid clavulanic 1g, 3qd timp de două săptămâni; plasmafereză asociată cu două infuzii de imunoglobuline (IVIG) 1g/kg/zi. Se reia tratamentul

Tabel 1.

Rezultatele investigatiilor de laborator.

Rezultatele investigațiilor biochimice									
Investigațiile biochimice		Profil vitaminic	Enzime intracelulare	Oligoelemente			Profil general		
Rezultate	Vit.D3-53nmol/l Vit.B12 999pg/ml Vit B9 16 ng/ml	CK-MB – 24.0 u/L; CK total 101.3 U/L LDH192.5 U/L ASAT 33 U/L ALAT22U/L	Zn seric 11,99mcmol/l Mg seric 0.91 mmol/l Fe seric 13mcmol/l Feritina 25,87mcg/l Ceruloplasmina 21,1 mg/dl Cu seric 96,4 mcg/dl, Cu urinar 340,95mc/24ore	Gulcoza 4,95mmol/l Homocisteina 8,1mcmol/l Lactat 0.9 mmol/l Colesterol total 5,57mmol/l LDL 3,97 mmol/l HDL 1,63 mmol/l Trigliceride 0,94 mmol/l					
Vit., vitamina; CK, creatin kinaza; LDH, lactat dehidrogenza; ASAT, ; ALAT, ;									
Rezultatele panelului de anticorpi antimicrobieni, antinucleari și anti-boala celiacă									
Anticorpi anti – EBV		RV	CMV	HSV 1	HSV 2	TG	MP	BB	
IgM U/ml)	VCA 0.453	Negativ	0.389	7.65	7.38	Negativ	13.6	Negativ	
IgG (U/ml)	VCA 221 EA Negativ EBNA +/-	Pozitiv	<0.15	0.568	0.07	Negativ	0.07	Negativ	
Anticorpi anti-	pANCA	cANCA	ANA	JO	HMGCR	Ro52	Nuleoso-me	DMG	tTG
IgG (U/ml)	Negativ	Negativ	1:100	Eq	Eq	Eq	Eq	0,19	0,21

EBV, virusul EpsteinBarr; VCA, antigenul capsidei virale; EA, early antigen; EBNA, antigen nuclear; RV, virusul rubeolei; CMV, Citomegalovirus; HSV1, virusul herpes simplex 1; HSV2, virusul herepes simplex 2; TG, Toxoplasma Gondi; MP, Mycoplasma pneumoniae; BB, Borrelia burgdorferi; DMG, gliadina deaminată; tTG, transglutaminaza tisulară.

cu litium pe cale orală (unicul tratament tolerat de pacientă) și se recomandă continuarea psihoterapiei. După 3 luni de tratament, efectul rămâne ambiguu.

Discuții.

Stabilirea diagnosticului PANDAS/PANS la momentul actual este efectuat în baza criteriilor clinice prezentate în Tabelul 2 [3–5]. Cu toate că lipsesc biomarkeri patognomonici, analizele imunologice ne permit asocierea instalării și exacerbării simptomelor cu infecții acute: în PANDAS – infecția GAS; în PANS – infecția *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferii*, *Staphylococcus aureus*, virusul EpsteinBarr sau Varicella Zoster[5]. În cazul pacientei, sunt rezultate pozitive pentru o serie de agenți infecțioși (Tabel 1)– poate fi presupus un overlap PANDAS/PANS. Se remarcă exacerbarea afecțiunilor neuropsihiatrice în recurențele infecției GAS ceea ce susține diagnosticul de PANDAS [2].

Managementul PANDAS/PANS nu dispune de un protocol susținut de către instituții naționale sau internaționale fiind nozologii patologice recent evidențiate, puțin studiate și cu incidență redusă [3,6]. Recomandările care există au fost elaborate de către asociații de specialiști sub forma de consensus fără însă a avea un grad suficient de înalt de evidență pentru a constitui un ghid de practici [7,8]. Printre strategiile propuse se numără antibioticoterapia profilactică care presupune reducerea acțiunii trigger a microorganismului etiologic. Date limitate validează această tactică și lipsește o înțelegere asupra antibioticului de elecție [2]. Utilizarea beta-lactamicelor și azitromicinei demonstrează eficiență terapeutică în anumite studii caz-control, remisia simptomelor fiind mai frecventă în PANDAS [2,9]. Există opțiuni de terapie imunomodulatorie: plasmafereză; IVIG; rituximab; mecofenilat mofetil [6,8,10]. Un număr mai mare de studii favorizează tratament prin plasmafereză asociat IVIG [1,8,10], fiind tactica selectată în acest caz. Acest tip de

terapie este restricționat în Republica Moldova din cauza lipsei unei strategii naționale aprobate pentru managementul bolilor autoimune neurologice rare. Eficiența terapeutică a fost inconclisivă în cazul pacientei, probabil fiind necesare doze mai înalte de IVIG sau inițierea precoce a tratamentului în cursul bolii [10]. Manifestările neuropsihiatrice pot beneficia de tratamentul etiopatogenic, însă nu trebuie neglijată psihoterapia, în special cea cognitiv-comportamentală, care joacă un rol esențial în facilitarea incluziunii sociale și promovarea aderenței la tratamentul medicamentos [5,8].

Concluzie.

Encefalitele autoimune idiopatice sunt un grup de patologii cu spectru divers de manifestări precum ar fi tulburările de mișcare și simptomele neuropsihiatrice în PANDAS/PANS. Succesele obținute în ultimii ani în elucidarea și tratarea formelor rare de encefalite autoimune, impun încadrarea tacticilor de diagnostic și management moderne în protocoalele naționale pentru a asigura accesul pacienților la tratament calitativ și înalt specializat.

Bibliografie.

1. Hardin H, Shao W, Bernstein JA. *An updated review of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus/pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome, also known as idiopathic autoimmune encephalitis: What the allergist should know.* Ann Allergy, Asthma Immunol. 2023;131(5):567–75.

2. La Bella S, Scorrano G, Rinaldi M, et al. *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): Myth or Reality? The State of the Art on a Controversial Disease.* Microorganisms. 2023;11(10).

3. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. *Associated With Streptococcal Infections: Clinical Description of the First 50 Cases.* Am J Psychiatry. 1998;155:2(February):264–71.

4. Maini B, Bathla M, Dhanjal GS, Sharma PD. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders*

Tabel 2.

Criteriile de diagnostic PANS/PANDAS.

Criteriile PANS	Criteriile PANDAS
1. Debut acut, dramatic a tulburării obsesiv compulsive sau a restricției severe de alimentare	4. Prezența tulburării obsesiv compulsive și/ sau a ticurilor (conform criteriilor DSM-5)
2. Prezența concomitentă a altor simptome neuropsihiatrice cu debut acut, cel puțin două din lista: anxietate; labilitate emoțională/depresie; iritabilitate; regresie comportamentală; deteriorarea performanței școlare; anomalii senzoriale sau motorii; semne și simptome somatice (tulburări de somn, enurezis, micțiuni imperioase)	5. Apariția simptomelor prepubertal
3. Simptomele nu sunt mai bine explicate prin alte patologii neurologice sau medicale cunoscute (ex. corea Sydenham, lupus sistemic eritematos, sindrom Tourette, etc.)	6. Instalarea acută a simptomelor cu o evoluție relapsing/remitting
	7. Asociere temporală între infecția GAS și apariția/exacerbarea simptomelor
	8. Asocierea cu alte anomalii neurologice (hiperkinezii, mișcări coreiforme)

- after streptococcus infection. Indian J Psychiatry. 2012;54(4):375–7.
5. Leonardi L, Perna C, Bernabei I, et al. *Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): Immunological Features Underpinning Controversial Entities*. Children. 2024;11(9):1043.
 6. Bottoms N, Rice S, Veerapandiyan A. Editorial: *Pediatric autoimmune neuropsychiatric syndrome*. Front Behav Neurosci. 2024;18.
 7. *Consensus statement on childhood neuropsychiatric presentations , with a focus on PANDAS / PANS*. Br Paediatr Neurol Assoc. 2023;(April).
 8. Frankovich J, Swedo SE, Murphy T, et al. *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome : Part II - Use of Immunomodulatory Therapies*. J Child Adolesc Psychopharmacology. 2017;27(7):574–93.
 9. Sivakanthan A, Gedeon J, Sadaf S, Bodic M. *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections Manifestations in a Teenager: Prim Care Companion CNS Disord*. 2023;25(5).
 10. Pavone P, Cacciaguerra G, Sapuppo A, et al. *PANS / PANDAS : Clinical Experience in IVIG Treatment and State of the Art in Rehabilitation Approaches Psychiatric manifestations Tics phenotypes*. Neurosciences. 2020;55(1):75–84.