

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Pediatrinis autoimuninis neuropsichiatrinis su streptokokine infekcija susijęs sindromas:
klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga**

**Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection
Syndrome: Clinical Case and Literature Review**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Gabija Augaitytė**, VI kursas, 2 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

Dr. Rūta Praninskienė

Vaikų ligų klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.augaityte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

| | |
|--|----|
| SANTRAUKA | 1 |
| RAKTAŽODŽIAI | 1 |
| SUMMARY | 1 |
| KEYWORDS | 2 |
| 1. ĮVADAS | 2 |
| 2. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS | 3 |
| 3. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS | 3 |
| 4. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS | 6 |
| 5. LITERATŪROS APŽVALGA | 7 |
| 5.1. PEDIATRINIS AUTOIMUNINIS NEUROPSICHIATRINIS SU STREPTOKOKINE INFEKCIJA SUSIJĘS SINDROMAS | 7 |
| 5.2. EPIDEMIOLOGIJA | 7 |
| 5.3. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ | 8 |
| 5.4. KLINIKA | 9 |
| 5.5. DIAGNOSTIKA | 11 |
| 5.6. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA | 13 |
| 5.6.1. AUTOIMUNINIS ANTIKŪNŲ PRIEŠ NMDA RECEPTORIUS SUKELTAS ENCEFALITAS | 13 |
| 5.6.2. SYDENCHAMO CHORĖJA | 14 |
| 5.6.3. NEUROPSICHIATRINĖ SISTEMINĖ RAUDONOJI VILKLIGĖ | 14 |
| 5.6.4. LAIMO LIGA | 16 |
| 5.6.5. JUVENILINĖ HANTINGTONO LIGA | 17 |
| 5.6.6. VILSONO LIGA | 17 |
| 5.7. GYDYMAS | 19 |
| 6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI | 20 |
| 7. LITERATŪROS SĄRAŠAS | 21 |

| | |
|--|----|
| PRIEDAI | 26 |
| 1 priedas: Vši Vilniaus universiteto Santaros klinikų leidimas atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais | 26 |

SANTRAUKA

Pediatriinis autoimuninis neuropsichiatriinis sutrikimas, susijęs su streptokokine infekcija - mažai žinoma ir kontraversiška diagnozė. Svarbu skleisti žinomumą apie šį sutrikimą po persirgtos ir/ar persistuojančios streptokokinės infekcijos, nes autoimuninės kilmės galvos smegenų pažeidimas pasireiškia recidyvuojančiais neuropsichiatriiniais simptomais. Ankstyvas sutrikimo diagnozavimas kartu su efektyviu gydymu būtinas ne tik pacientui bet ir visai jo šeimai, nes staiga vaikystėje prasidėję neuropsichiatriiniai sutrikimai sutrikdo visos šeimos gyvenimo kokybę. Siekiant su sutrikimu supažindinti kuo platesnę auditoriją, aprašytas ir išnagrinėtas 9 metų 11 mėnesių berniuko, kuriam įtartas pediatriinis autoimuninis neuropsichiatriinis su streptokokine infekcija susijęs sindromas, klinikinis atvejis. Taip pat apžvelgta naujausia mokslinė literatūra apie pediatriinį autoimuninį neuropsichiatriinį su streptokokine infekcija susijusį sindromą, jo epidemiologiją, etiologiją bei patogenezę, kliniką, diagnostiką ir gydymą. Dėl ligos pradžioje pasireiškiančių nespecifinių simptomų daug dėmesio skirta diferencinei diagnostikai su kitomis vaikystėje galinčiomis prasidėti ir panašiais neuropsichiatriiniais simptomais pasireiškiančiomis ligomis: autoimuniniu antikūnų prieš N-metil-D-aspartato rūgšties receptorių sukeltu encefalitu, Sydenchamo chorėja, neuropsichiatriine sisteminės raudonosios vilkligės forma, Laimo liga, juveniline Hantingtono liga ir Vilsono liga.

RAKTAŽODŽIAI

Pediatriinis autoimuninis neuropsichiatriinis su streptokokine infekcija susijęs sindromas; ūminis pediatriinis neuropsichiatriinis sindromas; autoimuninis anti-NMDAR encefalitas; sisteminė raudonoji vilkligė; Sydenchamo chorėja; Laimo liga; juveniline Hantingtono liga; Vilsono liga.

SUMMARY

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection is a little known and controversial diagnosis. It is important to raise awareness of this disorder following recurrent and/or persistent streptococcal infection, as brain damage of autoimmune origin presents with recurrent neuropsychiatric symptoms. Early diagnosis of the disorder, combined with effective treatment, is essential not only for the patient but also for his or her family, as sudden onset of

childhood neuropsychiatric disorders disrupts the quality of life of the entire family. A clinical case of a 9 years and 11 months old boy with suspected pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection was described and examined to inform the widest possible audience. The latest scientific literature on pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection, its epidemiology, etiology and pathogenesis, clinic, diagnosis, and treatment are also reviewed. Due to the non-specific symptoms at the onset of the disease, much attention has been paid to the differential diagnosis of other childhood-onset disorders with neuropsychiatric symptoms: autoimmune anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis, Sydenham's chorea, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, Lyme disease, neuropsychiatric systemic juvenile Huntington's disease, and Wilson's disease.

KEYWORDS

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection; pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome; autoimmune anti-NMDAR encephalitis; systemic lupus erythematosus; Sydenham's Chorea; Lyme disease; juvenile Huntington's disease; Wilson's disease.

1. ĮVADAS

Pediatrinio autoimuninio neuropsichiatrinio sutrikimo, susijusio su streptokokine infekcija (angl. *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections* - PANDAS) apibrėžimas pirmą kartą buvo pasiūlytas Swedo ir kt. 1998 metais. Būtent toks PANDAS apibrėžimas buvo pasirinktas, siekiant apibūdinti 50 vaikų pasireiškusių sutrikimą su staigios pradžios obsesiniu-kompulsiniu sutrikimu (OKS) ir tikais, išprovokuotą A grupės, beta-hemolizinio streptokoko (GABHS) infekcijos (pvz. faringito, sinusito, skarlatinos) (1,2). 2012 metais PANDAS buvo retrospektyviai suklasifikuotas kaip naujas platesnio klinikinio sindromo - ūminio pediatrinio neuropsichiatrinio sindromo (angl. *Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome* - PANS) – potipis (3). Galiausiai buvo įvesta dar platesnė sąvoka – vaikystės ūminiai neuropsichiatriniai sindromai (angl. *Childhood Acute Neuropsychiatric Syndromes* - CANS) (4). PANS yra panašus į PANDAS klinikine išraiška, tačiau skirtingai nei PANDAS, kuriam pagal apibrėžimą svarbi dokumentuota GABHS infekcija, PANS vienos specifinės etiologijos neturi (3). Tuo tarpu PANS ir CANS skiriasi vyraujančia klinikine simptomatika. PANS pirminis kriterijus OKS ir valgymo sutrikimai, o CANS - OKS kartu su bent vienu lydinčiu neuropsichiatrinio simptomu (5). Pradinėse ligų stadijose neurologiniai ir/ar psichiatriniai simptomai nėra labai specifiški ligai, todėl ir jų diagnostika bei diferencinė diagnostika yra sudėtinga (4). Gaila, tačiau dauguma sveikatos priežiūros

specialistų nėra susipažinę su PANDAS ir neturi patirties diagnozuojant ar gydant šį sutrikimą. Taigi, tėvai dažnai turi susitikti su keletu gydytojų, kol gaunama tiksli diagnozė (3).

2. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS

Literatūros paieška buvo atlikta PubMed (MEDLINE), Google Scholar elektroninėse duomenų bazėse. Pritaikyti filtrai: 5 paskutinių metų, anglų kalba, bet su keliomis išimtimis. Atlikta detali paieška su raktažodžių deriniais: *PANDAS epidemiology or pathogenesis or symptoms or diagnostic or treatment, Cunningham panel, PANS clinical evaluation or symptoms, anti-NMDAR encephalitis symptoms or diagnostic, autoimmune encephalitis, Sydenham's chorea symptoms or diagnostic, NPSLE symptoms or diagnostic, juvenile Huntington's disease symptoms or diagnostic, Huntington's disease, Wilson's disease symptoms or diagnostic.*

3. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

9 metų 11 mėnesių amžiaus berniukas atvyko detalesniam ištyrimui į Santaros klinikų Pediatrijos centro vaikų neurologijos skyrių, dėl motorinių ir balsinių tikų su epizodine generalizacija (šokčiojimas, kojos vilkimas). Pirmieji simptomai pacientui pasireiškė nuo ketverių metų amžiaus po tonzilito ir pradžioje buvo neintensyvūs. Paskutinis simptomų paūmėjimas tęsiasi 4 mėnesius: suintensyvėję tikai (galvos kratymas, mirksėjimas akimis, kojų judinimas), kvėpčiojimo epizodai, su keletu įkyrių judesių. Paūmėjimas išryškėjo rugpjūčio mėnesį, kai pacientas labai nerimavo dėl grįžimo į mokyklą. Po neurologo konsultacijos paskirta 50 mg per parą Tiapridalio tablečių dozė, palaipsniui didinant iki 100 mg per parą. Vartojant Tiapridalį buvo nežymus pagerėjimas, tačiau vartojo nepastoviai, 3 savaites.

Berniukas labai jautrus, labilių emocijų, prisirišęs prie mamos, ypač paūmėjus tikui. Mamos teigimu tikai suintensyvėja persirgus infekcinėmis ligomis, esant stresinėms situacijoms, pokyčiams rutinoje, intensyvių emocijų metu. Berniukas nebegali ir bijo miegoti vienas, prabudęs eina į tėvų lovą, ilgai neužmiega, miego metu daug juda, gausiai prakaituoja, griežia dantimis. Pacientui sunku sukaupti dėmesį, ruošti namų darbus, jis greitai išsiblaško. Berniukas labai nerimauja dėl balų, gaunamų mokykloje, nes mokslai sekasi „vidutiniškai“, o norėtų mokytis geriau. Konfliktuoja su broliu, pasisako, kad brolis pacientą nuolat erzina, su juo gyvena viename kambaryje. Klinikiniai simptomai pablogėja teigiamų ir neigiamų emocijų metu.

Iš gyvenimo ir ligos anamnezės: gimė laiku iš pirmo nėštumo ir pirmo gimdymo. Vaikščioti, kalbėti pradėjo laiku, ankstyvoji psichomotorinė raida įprastinė. Iki 2,5 m. prižiūrėtas auklės, vėliau

pradėjo eiti į darželį, jame adaptavosi normaliai. Į darželį palydint mamai, pacientas daug verkdamas, todėl į darželį turėdavo vesti tėtis. Į mokyklą pradėjo eiti 7 m. Ambulatoriškai, keletą kartų atliekant antistreptolizino O (ASO) titro tyrimus– laikosi nuolat padidėjęs 300-400 U/L (N - <150 UI/ml). Berniukas buvo konsultuotas otorinolaringologo dėl adenoidų, tonzilių – operacinis gydymas nerekomenduotas.

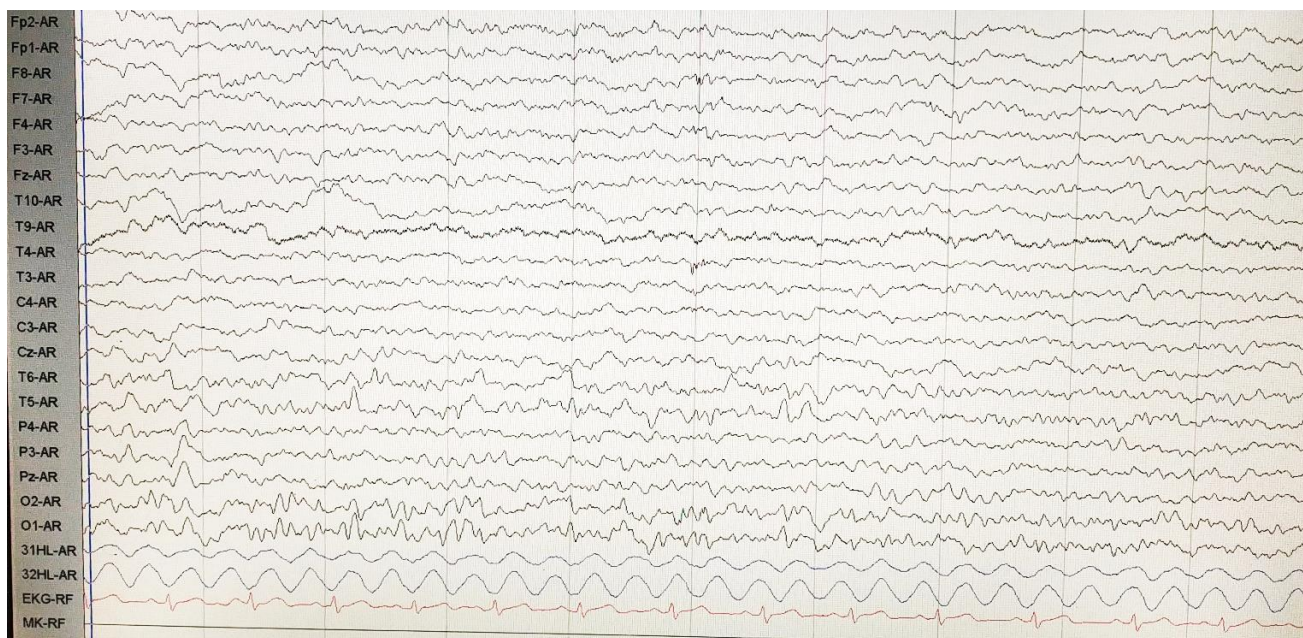
Apžiūros metu galvinių nervų patologijos neaptikta, raumenų tonusas normalus, sausgyslių ir periosto refleksai simetriški. Židininės simptomatikos nėra. Koordinacijos mėginius pacientas atlieka tiksliai. Eisena ir pusiausvyra nesutrikusi, tačiau berniukui sunku paeiti ant pirštų galų dėl skausmo, kurį sukelia ant pėdų esančios daugybinės virusinės karpos. Karpos taip pat stebimos pacientui ant delnų. Kraujotakos ir kvėpavimo sistemos patologija apžiūros metu aptikta nebuvo. Pacientas turi viršsvorį – KMI 21.00 kg/m² (virš 90-os procentilės).

Paciento motinai buvo pateikti 3 klausimynai. Iš hiperkinezinio sutrikimo simptomų per dieną klausimyno pacientas surinko 47 balus iš 60. Įvertinus klausimyno atsakymus, daugiausia sunkumų pacientui kyla ryte – keliantis ir ruošiantis eiti į mokyklą, bei po pietų, kai reikia atlikti namų darbus. Mama teigia, kad berniukui ypač sunku pradėti ruošti pamokas, sunku susikaupti. Taip pat klausimyno pastabose apie bendrą elgesį mama pabrėžia, kad berniukui trūksta pasitikėjimo savimi, dažnai reikalingas papildomas paskatinimas. Buvo užpildytas ir dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo vertinimo klausimynas – iš viso surinkti 52 balai. Surinkti 3 iš 9 požymių būdingų dėmesio sutrikimo subtipui ir 1 iš 9 požymių būdingų hiperaktyvumo/impulsyvumo subtipui. Įtariamas dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimas (angl. *attention deficit/ hyperactivity disorder* - ADHD). Pažymėta, kad nuolat ar labai dažnai pasireiškia nesugebėjimas atkreipti/sukaupti dėmesio į atskiras vientisos užduoties/veiklos detales ar daroma daug klaidų mokyklinėse užduotyse arba kitose veiklose dėl išsiblaškyimo. Pacientas nuolat kruta sėdėdamas ant kėdės, dažnai judina rankas ar kojas. Trečiasis klausimynas – vaikų miego sutrikimų skalė – VMSS (angl. *The Sleep Disturbance Scale for Children* – SDSC). Bendrai surinkti 48 balai, t.y. >39 balai reiškia tikėtiną miego sutrikimą. Remiantis klausimynu ir pasireiškiančiais simptomais berniukui diagnozuotas užmigimo sutrikimas, parasomnijos, dantų griežimas.

Atlikus laboratorinius tyrimus: bendras kraujo tyrimas atitiko normą. Kepenų, inkstų rodikliai be patologinių pokyčių. Gliukozės koncentracija kraujyje atitiko normą. Nustatyta suboptimali vitamino D (25-OH) koncentracija - 59,60 nmol/l (optimali koncentracija 75-125 nmol/l). Skyriuje nustatytas padidėjęs ASO titras – 287,17 IU/ml (N - <150 UI/ml). Vario, homocisteino, ceruloplazmino

tyrimai – atitiko normą. Laimo ligos imunoglobulino (Ig) G ir IgM antikūnų ir antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) neaptikta. Pasėlyje nuo tonzilių patloginės bakterijos neišaugo.

Iš instrumentinių tyrimų pacientui buvo atlikti skydliaukės ir širdies ir/ar tarpuplaučio kraujagyslių ultragarsiniai tyrimai – be patloginių pokyčių. 12-kos derivacijų elektrokardiogramoje buvo stebimas ribinis PR intervalas (170 ms), ties I laipsnio AV blokados riba. Taip pat pacientui buvo atlikta elektroencefalograma (EEG) (*1 paveikslas*). Registruotas normalus pagrindinis smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas alfa 10 Hz, 50-90 μ v amplitudės, moduluotas, įprastinio erdvinio išsidėstymo parietooksipitalinėje srityje. Fotostimuliacijos mėginys - įtakos nedarė. 3-5 min. trukmės hiperventiliacijos metu buvo stebimas ritmo sulėtėjimas. Epilepsiforminiai pakitimai neregistruoti. Budrumo EEG atitiko normą.



1 Paveikslas. Standartinė budrumo elektroencefalograma (EEG)

Skyriuje Tiapridalio dozė buvo padidinta iki 125 mg per parą, paciento būklė buvo stabili, buvo stebima kiek mažiau hiperkinezinių judesių. Įvykdžius tyrimų ir gydymo planą pacientas išleistas namo. Tęsiamas gydymas Tiapridaliu 50mg ryte, 25mg per pietus, 50mg vakare – 1 mėn. Nesant efekto dozė per pietus rekomenduota didinti iki 50mg, gydymą tęsti 1 mėn. Taip pat skirtas peroralinis Amoksicilinas 500mg 2 kartus per dieną, 7 dienas. Rekomenduota tęsti individualias psichologo konsultacijas bei kognityvinę elgesio terapiją (KET), laikytis tinkamo miego režimo, vengti stiprių, stresą keliančių dirgiklių. Dietologas rekomendavo riboti greitai įsisavinamų angliavandenių kiekį racione, vartoti žuvų taukus bei vitaminą D. Su pacientu susisiekus po 2 mėn. gydymo yra klinikinis pagerėjimas, tikai beveik išnykę, įkyrių judesių ir minčių nėra, o pacientas infekcine liga nesirgo.

4. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

Vienas iš pagrindinių PANDAS diagnostinių kriterijų yra obsesinis-kompulsinis sutrikimas (įkyrios mintys ir judesiai) (OKS) ir/ar tikai. Aprašyto paciento klinikoje vyrauja tikai – galvos kratymas, mirksėjimas akimis, kojų judinimas, šokčiojimas. Nevalingi hiperkinetiniai judesiai pasireiškia stiprių emocijų, baimės, nerimo metu būtinybe atlikti tam tikrą judesį pvz. šoktelėti. Pacientas teigia, kad kol neatlieka tam tikro veiksmo jaučia stiprėjantį nerimą, o jį atlikus – palengvėja. Taigi galima įtarti, kad pacientui pasireiškia ne tik tikai, bet ir OKS. Aprašytam pacientui simptomai prasidėjo 4 metų amžiuje gana staiga po tonzilito. Pagal PANDAS diagnostinius kriterijus simptomai turėtų pasireikšti vaikystėje nuo 3 m. iki lytinės brandos. Po penkerių metų simptomai suintensyvėjo ir dabar pasireiškia epizodinis simptomų sunkumo svyravimas teigiamų ir neigiamų emocijų metu. Kadangi pirmą kartą simptomai pacientui pasireiškė po infekcijos, o simptomų paūmėjimo metu ambulatoriškai ir skyriuje matuotas ASO laikosi nuolat padidėjęs 280-400 UI/ml, galima teigti, kad stebima sąsaja su streptokokine infekcija. Paūmėjimo metu pacientui taip pat pasireiškia ir kiti neuropsichiatriniai simptomai kaip nerimo sutrikimas, miego sutrikimai, labilios emocijos, dėmesio sutrikimas ir hiperaktyvumas. Taigi aprašytas pacientas atitinka visus 5 PANDAS diagnostinius kriterijus. Kadangi stebime sąsają su streptokokine infekcija, pacientui pirmieji simptomai pasireiškė 4 metų amžiuje, o ne 7-8 metų, kaip būdinga PANS, ir nestebima neurometabolinės ligos požymių, tolesnė diferenciacija su PANS ir CANS sindromais netikslinga.

PANDAS ir PANS pacientams gali būti nustatoma sumažėjusi vitamino D koncentracija. Taigi šiam pacientui nustatyta suboptimali vitamino D koncentracija irgi gali būti siejama su PANDAS diagnoze. Pacientui atlikti vario, homocisteino, ceruloplazmino koncentracijos ir kepenų rodikliai atitiko normą, taip pat nėra stebimų Kayser-Fleischer žiedų taigi Vilsono ligos (VL) diagnozę galima atmesti. Tikslinga atmesti ir Laimo boreliozės diagnozę, dėl jos metu taip pat galinčių pasireikšti miego, dėmesio sutrikimų, nuotaikų pokyčių. Tuo tikslu buvo atlikta Laimo ligos antikūnų serologija - IgG/IgM antikūnų neaptikta. Kadangi Sydenchamo chorėjos (SC) diagnozė grindžiama ūmia chorėja ir alternatyvios diagnozės nebuvimu šiuo atveju yra atmetama, nors ir yra stebima simptomų paūmėjimų sąsaja su streptokokine infekcija. Paciento šeimoje sergančių Hantingtono liga (HL) nebuvo, todėl genetinis tyrimas netikslingas. Papildomi tyrimai, diferenciacijai su sisteminės raudonosios vilkligės neuropsichiatrine forma (NP-SRV) ir autoimuniniu antikūnų prieš N-metil-D-aspartato rūgšties receptorių (anti-NMDAR) sukeltu encefalitu, atlikti nebuvo.

Pacientui buvo skirtas gydymas antibiotikų terapija Amoksicilinu dėl padidėjusio ASO titro. Antibakterinė terapija yra svarbus gydymo būdas tiems vaikams, kuriems PANDAS ir PANS

paūmėjimus provokuoja bakterinės infekcijos (4). Lėtinio tonzilito gydymui taip pat gali būti taikoma tonzilektomija. Tačiau otorinolaringologai, konsultavę pacientą dėl adenoidų, tonzilių, operacinio gydymo nerekomendavo. Tikams suvaldyti buvo parinktas medikamentinis gydymas Tiapridaliu, taip pat rekomenduota KET ir ilgalaikės individualios psichologo konsultacijos. Tiapridalio dozę palaipsniui didinant, buvo pasiekta teigiama simptomų dinamika.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. PEDIATRINIS AUTOIMUNINIS NEUROPSICHIATRINIS SU STREPTOKOKINE INFEKCIJA SUSIJĘS SINDROMAS

PANDAS konceptas kilo stebint individus, sergančius Sydenhamo chorėja (SC, reumatinė chorėja), kuriems kartu pasireiškė nerimo, emocinio labilumo, obsesiniai-kompulsiniai simptomai, tikai ar jų kombinacija (6). Viena grupė autorių, dėl sunkumų, kylančių, siekiant nustatyti tvirtą ryšį tarp streptokokinės infekcijos ir OKS ar tikų simptomų pradžios, bei patikimų biologinių markerių trūkumo, pasiūlė naują sutrikimo apibrėžimą. Taigi buvo pasiūlyta nauja PANS sąvoka (7). PANS įtariama, kuomet nerandama simptomų ryšio su streptokokine infekcija. PANS apima kitų infekcinių sukėlėjų indukuotus neuropsichiatrinius sindromus, taip pat dėl metabolinių pokyčių ar imuninės disfunkcijos atsiradusius neuropsichiatrinius simptomus (8). Klinikiniai ir patofiziologiniai PANDAS ir PANS apibrėžimų skirtumai yra kritiškai svarbūs, nes gali lemti gydymo pasirinkimą (2). Kita autorių grupė dėl neįtikinamų ir prieštaringų mokslinių duomenų pasiūlė platesnį terminą CANS. Pasiūlytas apibrėžimas nereikalauja asociacijos su specifiniais organizmais, o susiję simptomai nėra apribojami tikais, OKS ar simptomų pasikartojimu, tačiau pabrėžia ūmią simptomų pradžią (7,8).

5.2. EPIDEMIOLOGIJA

Jungtinėse Amerikos Valstijose OKS serga maždaug 1 iš 200, o Tureto sindromu (TS) maždaug 1 iš 360 vaikų. PANDAS paplitimas nėra tiksliai žinomas. Tačiau manoma, kad PANDAS gali būti atsakingas už daugiau nei 10% šių sutrikimų (3). PANDAS išsivystymo rizikai galimai reikšmės turi amžius ir lytis. Pirmą kartą PANDAS aprašiusiame straipsnyje bendras diagnozuotų berniukų ir mergaičių santykis buvo 2,6:1, o jaunesnių nei 8 metai 4,7:1, tačiau galima tokio pasiskirstymo priežastis įvardinta nebuvo (9). Pirminiais duomenimis simptomų pradžios amžius, kai pasireiškia tikai – 6.3 m., kai pasireiškia OKS – 7.4 m (5,9). Sumažėjęs PANDAS dažnis po brendimo laikotarpio gali būti dėl natūralaus kryžminio autoimuninio reaktyvumo susilpnėjimo paauglystėje ir tai, kad A grupės streptokoko (GAS) sukeltųjų infekcijų labai sumažėja nuo 12 m. amžiaus, kai dauguma vaikų jau turi antikūnus prieš GAS padermes (3,9).

5.3. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Nuo pat pirmojo PANDAS paminėjimo buvo siūloma, kad PANDAS etiologija yra panaši į SC (neuropsichiatriinis sutrikimas, kuris taip pat pasireiškia po GABHS infekcijos) ar reumato (10). Dažniausia PANDAS provokuojanti infekcija laikoma GABHS (*S. pyogenes*) sukeltas tonzilitas (streptokokinis faringitas). Ši infekcija sukelia apie 30% 5-15 metų amžiaus vaikų bakterinių tonzilitų. (4) Buvo svarstoma, kad infekcija imliems/jautriems vaikams užveda autoimuninę reakciją per molekulinę mimikriją. Molekulinė mimikrija – procesas, kurio metu šeimininko antikūnai, nukreipti prieš *S. pyogenes* kryžminiu būdu reaguoja su žmogaus baltymais (11). Tokiu būdu gali išsivystyti autoimuninis procesas, kurio metu antineuroniniai antikūnai atakuoja paciento ląsteles, vietoj streptokokinės bakterijos. Proceso eigoje sutrikdyti pamato branduolių neuronų keliai gali lemti OKS ir tikų simptomus ar kitus centrinės nervų sistemos (CNS) pokyčius (9). Aptiktas antikūnų reaktyvumas prieš keletą neuronų baltymų: tubuliną, lizogangliozidą, dopamino receptorius. Taip pat nustatyta antikūnų-medijuota kalmodulino kinazės II (CaMK-II) aktyvacija (11). Vienas iš baltymų – dopamino – 2 receptorius (D2R) gausiai ekspresuojamas pamato branduoliuose, limbinėje sistemoje ir smegenų žievėje. Dopaminas šiuose neuronų tinkluose reguliuoja savanoriškų veiksmų, motorinės kontrolės ir elgesio atsakus. Periferijoje daug imuninių ląstelių taip pat ekspresuoja dopamino receptorius – galimas ir imunomoduliacinis poveikis. Taigi dėl savo funkcijų D2R prisideda prie judesių bei psichiatrinių sutrikimų atsiradimo, kurie asocijuoti su disreguluota imunine sistema (12).

Kadangi ne visiems vaikams, susirgusiems GABHS infekcija, išsivysto PANDAS galimai patofiziologinį vaidmenį turi paveldimas genetinis jautrumas (5). D8/17 – monokloninis antikūnas nukreiptas tiesiogiai prieš B limfocitų paviršiaus antigeną – jautrumo reumatui, SC, galimai ir PANDAS markeris (5,13). Vaikų, sergančių PANDAS, tyrimai, nurodė didesnę D8/17+ paplitimo dažnį (85%) lyginant su sveikais vaikais (17%) (5).

Šiuo metu tiriamas ir autoreaktyvus T-ląstelių atsakas prieš D2R. Tiriant pediatriškus pacientus su judesio ir psichiatriniais sutrikimais, buvo aptiktos autoreaktyvios, periferinės T ląstelės, nukreiptos prieš D2R. Taip pat T ląstelių aktyvacija teigiamai koreliavo su padidėjusia uždegiminių citokinų koncentracija (12). PANDAS patofiziologijoje reikšmės gali turėti ir citokinų disfunkcija. Citokinai interleukinas (IL) – 4 ir IL-10 likvoro padidėja 30% pacientų su ūmia SC. IL-12 ir tumoro nekrozės faktoriaus – alfa (TNF- α) padidėjimas siejamas su TS/OKS paūmėjimais, bet nėra būdingas PANDAS pacientams (5). Kartu šie rezultatai gali pagrįsti autoreaktyvių T ląstelių rolę judesio ir neuropsichiatrinių sutrikimų pogrupio patogenezėje (12).

5.4. KLINIKA

PANDAS charakterizuojamas kaip ūmūs, staigios pradžios OKS ir/ar tikai, dažnai lydimi dėmesio sutrikimo/hiperaktyvumo, atsiskyrimo nerimo, opozicinio elgesio ir emocinio labilumo, buvusios streptokokinės infekcijos kontekste (14). OKS simptomai arba tikai gali pasireikšti kartu su GAS infekcija arba iškart po to. OKS būdingos obsesijos t.y. pasikartojančios ar nuolatinės mintys, troškimai ar vaizdiniai, kurie patiriami kaip įkyrūs ar nepageidaujami, ir/ar kompulsijos – pasikartojantis elgesys ar psichiniai veiksmai, kuriuos asmuo jaučiasi skatinamas atlikti kaip atsaką į obsesijas ar pagal taisykles, kurios turi būti griežtai taikomos (15). Tikai – pasikartojantys, individualiai atpažįstami, nevalingi judesiai ar judesio fragmentai, beveik visada trumpam nuslopinami ir dažniausiai susiję su noro atlikti judesį suvokimu (16). Obesinių-kompulsinių simptomų pradžia PANDAS atveju nuo pirminio OKS skiriasi tuo, kad pasireiškia staiga ir dramatiškai. Tuo tarpu pirminio OKS atveju simptomai vystosi keletą mėnesių ar metų (3). PANDAS būdingi neuropsichiatriniai simptomai: besikartojantis, obsesinis-kompulsinis elgesys, atsiskyrimo nerimas, baimė, panikos atakos, nepalaujamas rėkimas, nervingumas, dažni nuotaikų pokyčiai, emocinė ir raidos regresija, vizualinės ar auditorinės haliucinacijos, depresija, mintys apie savižudybę (1). Elgesio sutrikimų pradžia vaikams, kuriems išsivysto PANDAS, tėvai dažniausiai gali nurodyti dienų tikslumu (3). Fiziniais simptomams būdingi: tikai, neįprasti judesiai, jautrumas šviesai, garsui, prisilietimui, motorinių gebėjimų praradimas (rašysenos pokyčiai), hiperaktyvumas, negebėjimas susikaupti, atminties problemos, miego sutrikimai, atsisakymas valgyti, kuris gali lemti svorio netekimą, sąnarių skausmas, dažnas šlapinimasis, enurezė ir artėjimas prie katatoninės būsenos (1).

Išskiriami 5 PANDAS diagnostiniai kriterijai: 1) OKS ir/ar tikai; 2) simptomų pasireiškimas vaikystėje nuo 3 m. iki lytinės brandos; 3) staigi ligos pradžia ir epizodinis simptomų sunkumo svyravimas; 4) simptomų atsiradimas ar sunkėjimas susijęs su *S. pyogenes* infekcija; 5) gali būti kiti neuropsichiatriniai simptomai paūmėjimo metu: nerimo sutrikimas, emocinis labilumas, asmenybės pokyčiai, įvairūs judesių sutrikimai, šlapinimosi sutrikimai, miego sutrikimai, rašysenos pokyčiai, lengvi kognityvinių funkcijų ir atminties sutrikimai, valgymo sutrikimai (4,8).

PANS charakterizuojamas kaip staigios pradžios OKS ir/ar sunkūs valgymo sutrikimai kartu su lydinčiais kognityviniais, motoriniais, elgesio ar afekto simptomais. PANS simptomai persidengia su daugeliu psichiatrinų sutrikimų kaip OKS, TS, ADHD, depresija ir bipolinis sutrikimas (14). Simptomų raida sergant PANS gali būti greitai progresuojanti. Įtarti PANS reikėtų tuomet, jeigu iki ligos pradžios sveikam vaikui ar paaugliui prasideda diagnostiniuose kriterijuose minimi ūminiai neuropsichiatriniai simptomai. Vidutinis vaikų amžius PANS pradžioje yra 7 – 8 metai (4).

1 Lentelė. PANDAS, PANS ir CANS būdinga klinika (14)

| | PANDAS | PANS | CANS |
|-----------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| OKS | ++ | ++ | ++ |
| Tikai | ++ | + | + |
| Ribotas maisto suvartojimas | +/- | ++ | +/- |
| Neurologinės anomalijos | + | + | + |
| Ryšys tarp simptomų ir infekcijos | ++ | +/- | +/- |
| Nerimas | +/- | + | + |
| Emocinis labilumas | +/- | + | + |
| Somatiniai simptomai | +/- | + | + |
| Elgesio regresija | +/- | + | + |
| Suprastėję rezultatai mokykloje | +/- | + | +/- |
| Elgesio anomalijos | + | + | + |
| Psichozė | +/- | +/- | + |
| Disgrafija | +/- | +/- | + |
| Nerangumas | +/- | +/- | + |
| Hiperaktyvumas | +/- | +/- | + |

++ - požymis labai būdingas ligai, + - požymis nedažnas, tačiau būdingas ligai, +/- - aprašyti atvejai, tačiau požymis nėra būdingas ligai, - - požymis nebūdingas ligai.

PANDAS – pediatriškas autoimuninis neuropsichiatriškas su streptokokine infekcija susijęs sindromas; PANS - ūminis pediatriškas neuropsichiatriškas sindromas; CANS - vaikystės ūminiai neuropsichiatriškieji sindromai.

PANS apibrėžiamas šiais diagnostiniais kriterijais: 1) ūmiai prasidėjęs OKS ar sunkus valgymo sutrikimas; 2) kiti neuropsichiatriškieji simptomai (reikalingi bent 2 simptomai): a) nerimo sutrikimas; b) labilios emocijos ar depresija; c) dirglumas; d) agresija; e) opozicinis elgesys; f) elgesio ir raidos regresija; g) mokymosi sutrikimai; h) sensoriniai ar motoriniai simptomai; i) miego sutrikimai; j) enurezė ir kiti šlapinimosi sutrikimai; 3) simptomai nėra paaiškinami kitomis neurologinėmis, sisteminėmis, neurometabolinėmis ligomis (8). Dauguma PANDAS ir PANS klinikinių požymių sutampa, tačiau svarbu pabrėžti, kad PANDAS ir PANS negali būti gretutinėmis ligomis (14). Dažniausi simptomai sergant PANS: nerimo sutrikimas (100 %), emocijų labilumas (100 %), OKS (91

%), mokymosi sutrikimas (88 %), miego sutrikimai (84 %), tikai (70 %), rašysenos pokyčiai (57 %), kognityvinė disfunkcija (51 %), valgymo sutrikimai (47 %) (4).

CANS terminas charakterizuoja pacientus su ūmia, žaibiška neuropsichiatrinų simptomų pradžia vaikystėje, be specifinio infekcijų ar autoimuninio poveikio (7,14). Išskiriamos įvairios būklės (infekcinės, post-infekcinės, vaistų sukeltos, toksinės, trauminės, kraujagyslinės, autoimuninės, hipoksinės, psihogeninės), kurios gali būti ūmaus OKS ir kitų neuropsichiatrinų simptomų pradžioje (7).

Išskiriami CANS diagnostiniai kriterijai, kai jaunesniems nei 18 metų pacientams ūmiai pasireiškia elgesio ir motoriniai sutrikimai: 1) pirminis kriterijus: OKS; 2) antrinis kriterijus: a) nerimo sutrikimas; b) psichozė; c) raidos regresija; d) jautrumas sensoriniam stimului; e) labilios emocijos; f) tikai; g) disgrafija; h) nerangumas; i) hiperaktyvumas; 3) mono- ar polifazinė eiga (7). PANDAS, PANS ir CANS sindromų palyginimas apibendrinamas 1 lentelėje.

5.5. DIAGNOSTIKA

PANDAS diagnozė remiasi klinika ir reikalauja išsamios anamnezės surinkimo bei fizinio ištyrimo. Pagal apibrėžimą PANDAS diagnozė galima tik atmetus visas kitas galimas diagnozes (1). Šiuo metu nėra vieno biožymens, kuris patvirtintų PANDAS diagnozę. Nei ryklės tepinėlis, nei antistreptokokiniai antikūnai nėra tinkamas žymuo PANDAS sindromui, nes teigiami rezultatai nepadedą diferencijuoti nešiotoją nuo ūmia infekcija sergančiojo, jie tik indikuoja susidūrimą su streptokokine infekcija (1,14). Laboratoriniai tyrimai (atliekami diagnozuojant ir būklei paūmėjus): greitas A grupės streptokoko tyrimas arba pasėlis nuo tonzilių, žiočių lankų, ryklės; ASO, antideoksiribonukleazės B (anti-DNRazės B) (pagal galimybę), polimerazių grandininė reakcija (PGR) dėl *M. pneumoniae* iš ryklės ar nosiaryklės tepinėlio, *M. pneumoniae* IgG ir IgM tyrimas (jei teigiamas, IgM antikūnų fluorescentinis tyrimas), ištyrimas dėl kitų tikėtinų infekcijų, 25-OH vitamino D koncentracija kraujyje, kiti reikalingi tyrimai (ląstelinio ir humoralinio imuniteto tyrimai, autoantikūnai serume ir kt.), kitų šeimos narių ir artimai su pacientu bendraujančiųjų ištyrimas (greitas GAS tyrimas arba pasėlis nuo tonzilių), ištyrimas dėl kitų tikėtinų infekcijų (8).

Siekiant patvirtinti laiko asociaciją tarp GAS infekcijos ir simptomų atsiradimo gali būti paimamas pasėlis nuo tonzilių, kuris identifikuotų dabartinę streptokokinę infekciją ar nešiotoją. Antikūnų kraujo tyrimas, gali patvirtinti neseniai buvusią streptokokinę infekciją, pvz. ASO antikūnai įtariamai infekcijai buvusiai per pastarąsias 1-4 savaites, arba anti-DNRazės B antikūnai įtariamai infekcijai per praėjusias 6-8 savaites (3). Vitamino D koncentracijos nustatymo reikšmė, žinant jo įtaką

įgimto imuniteto ir autoimuniteto reguliacijoje, taip pat buvo vertinama keliuose tyrimuose. PANDAS ir PANS pacientams aptinkama sumažėjusi vitamino D koncentracija. Remiantis kitų tyrimų duomenimis manoma, kad žemesnė vitamino D koncentracija gali būti asocijuojama su gretutinio ADHD buvimu bei sunkumu vaikams ir suaugusiems, turintiems lėtinių tikų sutrikimą (14).

Limfocitų paviršiaus žymuo D8/17 buvo pasiūlytas kaip jautrumo PANDAS veiksnys. Didesnė jo išraiška buvo dažniau nustatoma vaikams, sergantiems su streptokoku susijusiais sutrikimais, kaip reumatas ir SC, pacientams, kuriems pasireiškia tikai ar su GABHS nesusijęs OKS (17). Tačiau dėl mažo specifiškumo PANDAS diagnozei, naudojamas retai (14). Atlikus juosmeninę punkciją ir ištyrus likvorą, kai kuriais atvejais gali būti randamos oligokloninės juostos, padidėjęs baltymo, IgG kiekis (4,8). EEG vertinimas gali parodyti židininį ar generalizuotą bangų sulėtėjimą ar epileptiforminį aktyvumą. Šie požymiai buvo nustatyti 16% pacientų, sergančių PANDAS. Pacientams taip pat gali būti atliekama polisomnografija, siekiant įvertinti miego sutrikimus, būdingus PANDAS, ypač vaikams, kuriems neseniai pasireiškė nemiga ar parasomnija (pvz. vaikščiojimas per miegus, mieguistumas, naktiniai košmarai) (4,8,18). Sergant PANDAS galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrime (MRT) kartais aptinkami pakitę pamato branduolių signalai T1 ir T2 sekose, taip pat nustatomas padidėjęs *globus pallidus*, *putamen* ir *nucleus caudatus* tūris (4,8).

Autoimuniniai taikiniai persidengiantys tarp SC ir PANDAS buvo panaudoti sukuriant Kuningamo paletę (angl. *the Cunningham Panel*) - komercinį kraujo tyrimų rinkinį skirtą išmatuoti imuninę disfunkciją, susijusią su neuropsichiatriniais sutrikimais ir infekciniu provokatoriumi (14). Kuningamo paletė apima 5 tyrimus, atliekamus su serumo mėginiu iš kraujo, surinkto stikliniuose mėgintuvėliuose be jokių pagalbinių medžiagų. Šie biologinių žymenų taikiniai gali padėti nustatyti platesnes pacientų, kurie gali reaguoti į imunomoduliacinį gydymą, populiacijas (19). Į šį rinkinį įeina: antikūnai prieš dopamino receptorių D1 ir D2 (anti-D1 ir anti-D2), β tubuliną (anti- β Tub) ir lizogangliozidą-GM1 (anti-lysoGM1) bei CaMK-II aktyvumas. Šiuo metu Lietuvoje šis tyrimas neatliekamas (4,8,14). Remiantis retrospektyvia *Shimasaki ir kt.* 206 pacientų analize, yra įrodymų, kad Kuningamo paletė gali būti naudinga kaip pagalbinė priemonė gydytojui diagnozuojant ir gydant pacientus sergančius PANDAS/PANS. Tačiau išlieka neaišku, ar antineuroninių antikūnų prieš šiuos taikinius buvimas yra priežastinis ar asociatyvus atsakas į pacientui pasireiškiančius neuropsichiatrinius simptomus (19).

5.6. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

5.6.1. AUTOIMUNINIS ANTIKŪNŲ PRIEŠ NMDA RECEPTORIUS SUKELTAS ENCEFALITAS

Anti-NMDAR encefalitas tai imuninės sistemos sutrikimas, kuriam būdingas neuropsichiatrinis sindromas, esant antikūnams prieš GluN1 NMDAR subvienetą cerebrospinaliniame skystyje (20). NMDAR yra glutaminerginiai jonotropiniai receptoriai, dažnai randami presinapsiniuose gama-amino sviesto rūgšties (GABA) neuronuose gumbure ir kaktinėse skiltyse. NMDAR pažeidimas lemia glutaminerginių ir dopaminerginių tinklų disfunkciją smegenyse, o sumažėjimas psichotinių simptomų pasireiškimą (21).

Vaikams, sergantiems anti-NMDAR encefalitu, pasireiškia daugybė simptomų, monosimptominiai atvejai sudaro tik 1 % (22). Prodomo metu (pirmąją savaitę) pasireiškia gripą primenantys simptomai: galvos skausmas, karščiavimas, vėmimas, viduriavimas ir viršutinių kvėpavimo takų sutrikimo simptomai. Per kitas 1-2 savaites ar kelias dienas pradeda atsirasti plataus spektro psichiatriniai simptomai (kliesediai, haliucinacijos, manija, agitacija, dezorganizuotas mąstymas, psichozė), miego sutrikimai, dažni traukuliai, judesių sutrikimai, katatonija, kalbos sutrikimas (21,23). 3 dažniausiai pradiniai psichiatriniai simptomai: agitacija (59 %), psichozė (pvz. auditorinės/vizualinės haliucinacijos, persekiojimo, paranoidiniai kliesediai ir dezorganizuotas elgesys) (54 %), katatonija (42 % - suaugusiems) (23). Mažesniems vaikams gali būti sunku pastebėti elgesio sutrikimus, nes jie pasireiškia pykčio priepuoliais, nervingumu ir hiperaktyvumu, o ne atvira psichoze (22). Anti-NMDAR encefalito atveju judesių sutrikimai tipiška polimorfiški, chorėjos, stereotipijų ir distonijų su tremoru deriniai (24). Būdingi judesių sutrikimai – orofacialinė diskinezija ir choreoatetozė (23). Traukuliai pasireiškia 80 % pacientų, gali būti židininiai, generalizuoti toniniai-kloniniai arba daliniai kompleksiniai. Traukuliai gali pasireikšti bet kurioje ligos stadijoje (22,23). Per kelis mėnesius gali atsirasti neurologinės komplikacijos, autonominė disfunkcija, hipoventiliacija, progresuoti judesių sutrikimai, ir traukuliai (20). Per pirmąjį ligos mėnesį maždaug 90 % pacientų patiria bent 4 iš 6 charakterizuojančių klinikinių pasireiškimų: elgesio sutrikimai ar kognityvinė disfunkcija, kalbos sutrikimai, epileptiniai traukuliai, judesių sutrikimai, sutrikęs sąmonės lygis, autonominiai simptomai ir hipoventiliacija (25).

Anti-NMDAR encefalito diagnozė remiasi IgG nukreiptų tiesiogiai prieš NR-1 NMDAR subvienetą serume arba cerebrospinaliniame (CSS) skystyje buvimu. Diagnozė sustiprinama pokyčiais elektroencefalogramoje, pleocitoze ir oligokloninių juostų buvimu CSS (26).

5.6.2. SYDENCHAMO CHORĖJA

SC tai uždelsta neurologinė GABHS infekcijos manifestacija ir vienas iš didžiųjų reumato diagnostinių kriterijų (26). SC yra dažniausia ūmios, izoliuotos chorėjos forma vaikams (27). SC pasireiškia 10 - 25 % reumatu sergančių pacientų (26). Plačiausiai pripažįstama SC patogenezės hipotezė teigia, kad antikūnai nukreipti prieš GABHS, ūmios infekcijos atveju kryžmiškai reaguoja su pamato branduolių epitopais ir taip sutrikdo signalų sklaidimą žievės-pamato branduolių-gumburo-žievės grandine. Signalų sklaidimo sutrikdymas lemia motorinius, elgesio ir kognityvinius simptomus, kurie pasireiškia sergant SC. Chorėja pagrinde asocijuojama su keletu neurotransmiterių šioje signalų grandinėje: pertekline dopaminergine transmisija, GABA trūkumu ar pakitusiu acetilcholino aktyvumu (27). SC patogenezės modelis davė pagrindą pagrindinei PANDAS patogenezės hipotezei.

Pacientams simptomai tipiškai atsiranda praėjus 2-3 mėnesiams po GABHS gerklės infekcijos (28). Simptomų pradžia dažniausiai 8-9 metų amžiuje. Chorėja tipiškai generalizuota, bet gali būti asimetrinė ar unilateralinė (20 % atvejų) (26). SC charakteristiški šokį primenantys judesiai, atsitiktinai pasirodanti nevalingų judesių seka ar judesio fragmentai, paveikiantys visas kūno dalis (27). Kiti motoriniai simptomai gali būti: hipotonija, motorinis nepastovumas, hipometrinės sakados, okulogirinės krizės ir retai foniniai ar motoriniai tikai (26). Chorėją dažnai lydi neuropsichiatriniai simptomai: OKS, emocinis labilumas, nerimas, išsiblaškyimas, dėmesio sutrikimai, hiperaktyvumas, amžinė elgesio regresija ir anoreksija (27,28).

SC diagnozė pagrindžiama ūmia chorėja ir alternatyvios etiologijos nebuvimu. Diagnozė sustiprina neseniai pasireiškusių GABHS infekcijos įrodymus, užauginta kultūra iš gerklės, teigiamas ASO titras, anti-DNRazės antikūnai bei kardito buvimas (26). Tačiau kadangi simptomai pasireiškia tik praėjus keliems mėnesiams po GABHS infekcijos, iš gerklės užauginta kultūra tipiškai būna neigiama ir nėra naudinga diagnozuojant SC. Tuo tarpu antikūnų tyrimas nors ir turi didesnę diagnostinę reikšmę nei gerklės kultūra, neturi didelio jautrumo (28).

5.6.3. NEUROPSICHIATRINĖ SISTEMINĖ RAUDONOJI VILKLIGĖ

Nervų sistema yra vienas iš pagrindinių organų, pažeidžiamų pacientams, sergantiems sisteminė raudonąja vilklige (SRV) (29). Priklausomai nuo tyrimo, įvairiam skaičiui SRV pacientų (nuo 15% iki 75%) pasireiškia neuropsichiatriniai simptomai, apimantys visą psichiatrinės disfunkcijos spektrą (30). Neuropsichiatrinių simptomų pasireiškimas asocijuojamas su suprastėjusia gyvenimo kokybe, o sunkios ligos atveju prisideda prie SRV pacientų mirtingumo ir mirštamumo rodiklių (29–31). SRV tai lėtinė relapsuojanti-remituojanti autoimuninė liga, kuriai būdingas savi-tolerancijos sutrikimas ir

sisteminiis uždegimas, pagrinde dėl periferinių B ir T ląstelių hiperaktyvacijos. To pasekoje susidaro aukšti patogeninių autoantikūnų titrai, imuninių kompleksų nusėdimas audiniuose ir galiausiai daugybiniai įvairių organų pažeidimai (pvz., odos, inkstų, širdies, plaučių, smegenų) (30). Kai kurie autoantikūnai nustatyti pacientams su NP-SRV manoma prisideda prie ligos patogenezės ir įvairių neuropsichiatrinė išraiškų atsiradimo. Antifosfolipidinių antikūnų (aPL) buvimas, siejamas su tromboze, galvos skausmais, chorėja, skersiniu mielitu ir epileptiniais traukuliais. Su neuropsichiatriniais simptomais taip pat siejami antikūnai prieš antiribosominį baltymą P, NMDA receptorių (anti-DNA/NR2) (32).

1999 metais, Amerikos Reumatologijos Koledžas išskyrė 19 neuropsichiatrinė manifestacijų susijusių su SRV: dalis jų paveikia CNS ir gali būti židininės arba difuzinės, kita dalis paveikia periferinę nervų sistemą (PNS). CNS priklausančios židininės išraiškos: cerebrovaskulinės ligos, traukuliai, aseptinis meningitas, judesių sutrikimai (chorėja – 1 - 4 % atvejų), mielopatija, demielizuojantis sindromas. CNS priklausančios difuzinės manifestacijos: depresija (> 25 %), kognityvinė disfunkcija, nuotaikos ir nerimo sutrikimai (nerimo sutrikimai pasireiškia apie 37 % pacientų), psichozės, ūmus sumišimas, galvos skausmas. PNS sutrikimo išraiškos: galvinių nervų neuropatija, autonominė neuropatija, mononeuropatija, polineuropatija, pleksopatija, *Myasthenia gravis*, ūmi uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija (Guillain-Barre sindromas) (29–31). Nuo 2001 m. buvo pasiūlyta atsisakyti kai kurių mažesnių SRV simptomų – galvos skausmų ir nerimo sutrikimų, nes šie simptomai labai paplitę ir bendroje populiacijoje. Taip bandoma sumažinti plačią NP-SRV simptomų variaciją (30,31).

Atmetus antrines priežastis, NP-SRV galima diagnozuoti, jei pacientų NP požymiai ir simptomai patvirtinami nukrypimais, atliekant cerebrospinalinio skysčio analizę, EEG, neuropsichologinį tyrimą, biopsiją ir neurovizualinius tyrimus (33). Nėra patikimų įrodymų galinčių paremti diagnostinę serologinių markerių ar neurovizualinių smegenų tyrimų vertę (31). MRT laikomas auksiniu standartu klinikinėje praktikoje SRV pacientams su neuropsichiatriniais simptomais. Pažangios MRT technikos naudojamos diferencijuojant funkcinius sutrikimus, kurie yra grįžtami, su pagrinde negrįžtamais struktūriniais pokyčiais (34). MRT gali nustatyti intrakranijinius sutrikimus ir įvertinti jų chroniškumą, bei atmesti kitas neuropsichiatrinė simptomų priežastis, tokias kaip abscesai, infekcinis meningitas ir mikozinės aneurizmos. MRT ypač jautrus nustatant hemoraginį ar išeminį infarktą bei skersinį mielitą, tačiau šiuo metu neturi reikiamos skiriamosios gebos reikalingos mikrokraujagyslių pažeidimui, kuris nustatomas 42% SRV pacientų su neurologiniais simptomais, nustatyti (29). NP-SRV gali būti vienintelis SRV aktyvumo pasireiškimas, arba atsirasti, kai SRV yra

serologiškai aktyvi. Tokiu atveju gali būti naudingas aPL, anti-ribosominių P, antineuroninių ir antigangliozidinių antikūnų nustatymas (33).

5.6.4. LAIMO LIGA

Laimo liga – erkių, užkrėstų *Borrelia burgdoferi* bakterijomis, platinama infekcija (35,36). Liga pasireiškia įvairia bei varijuojančia simptomatika, kuri lemia sudėtingą ligos atpažinimą bei gydymą. Kartu su pagrindiniais Laimo ligos simptomais, kurie gali paveikti odą, raumenų ir kaulų sistemą, centrinę ir periferinę nervų sistemą, širdies raumenį ir akis, taip pat gali pasireikšti psichologiniai ir neuropsichiatriniai simptomai (35). Yra trys pagrindiniai *B. burgdoferi* infekcijų tipai sukelti neuropsichiatriniai simptomai: meningovaskulinė forma - susijusi su smegenų kraujagyslių infarktais; antroji - infekcija CNS, atrofines Laimo meningoencefalito forma, susijusi su žievės atrofija, glioze ir demencija; trečioji - infekcija už CNS, sukelti imuninį ar kitą poveikį CNS, kuris prisideda prie neuropsichiatriniai simptomų vystymosi. Laimo liga sergančiam pacientui, turinčiam neuropsichiatriniai simptomų, gali pasireikšti vienas ar daugiau nei vienas iš šių trijų infekcijų tipų (37).

Laimo ligai būdingi simptomai yra migruojanti eritema, veido nervų paralyžius, aseptinis meningitas, įgytos širdies blokadų, lėtinis artritas ir radikulitas. Liga gali būti susijusi ir su mažiau specifiniais simptomais kaip silpnumas ir nuovargis, atminties pablogėjimas, miego bei koncentracijos sutrikimai (38). Žinant *B. burgdoferi* būdingą neurotropizmą, nėra nuostabu, kad pacientams po infekcijos gali pasireikšti neuropsichiatriniai simptomai: miego sutrikimai, atminties problemos, nuotaikų pokyčiai. Tačiau sunku nustatyti ar šie simptomai yra tiesioginis Laimo ligos rezultatas ar panašiu dažniu pasireiškia ir bendroje populiacijoje, todėl egzistuoja kartu su Laimo liga (36). Su liga taip pat siejami įvairūs psichikos sutrikimai: paranoja, demencija, šizofrenija, bipolinis sutrikimas, panikos priepuoliai, depresija, nervinė anoreksija ir OKS (37).

Migruojanti eritema laikoma neabejotinai Laimo ligos ženklu, tačiau pasireiškia ne visiems pacientams sergantiems Laimo liga. Dėl tipinio bėrimo nebuvimo daugeliu atvejų atsiranda papildomų sunkumų, nes laboratoriniai Laimo ligos tyrimai gali būti netikslūs. Jei tyrimas atliekamas per anksti (per 4 savaites nuo simptomų atsiradimo), gali būti, kad žmogui nesusidarė antikūnai, todėl gaunamas klaidingai neigiamas rezultatas (39). Padėti diagnozuoti Laimo ligą gali teigiama antikūnų prieš *B. burgdoferi* serologija su limfocitine pleocitoze smegenų skystyje arba intratekalinė Laimo antikūnų gamyba. Taip pat MRT gali parodyti nespecifinius pokyčius baltojoje medžiagoje su padidėjusiu signalu T2 ir FLAIR sekose (36).

5.6.5. JUVENILINĖ HANTINGTONO LIGA

Juvenilinė Hantingtono liga (JHL) – neurodegeneracinė liga, pasireiškianti iki 21 metų amžiaus. Aprašoma ir vaikystės pradžios HL, kai simptomai pasireiškia iki 10 m. (charakterizuojama >60 CAG pasikartojimų). JHL sudaro maždaug 5-10% visų HL atvejų (40). HL sukelia CAG tripleto pasikartojimas hantingtono (HTT) gene, trumpajame 4 chromosomos petyje. Išsiplėtęs ir nestabilus polimorfinio trinukleotido pasikartojimas HTT geno 1 egzone paverčiamas išplėstu baltymo poliglutamino traktu (41). Tai veda prie progresuojančio neuronų ardymo *putamen, nucleus caudatus* ir smegenų žievėje (40).

Klinikinis JHL vaizdas skiriasi nuo suaugusiųjų ligos vyraujančiu sustingimu, bradikinezija ir akinezija, ligos pradžioje pasireiškia mažiau hiperkinetinių judesių (42). Suaugusiems pirmiausia pasireiškia hiperkinetiniai simptomai, tokie kaip chorėja, o vėliau, pasibaigus *plato* fazei, atsiranda hipokinetiniai simptomai. JHL sergantys paaugliai labiau linkę į hipokinetinius motorinius simptomus, kaip bradikinezija, distonija, rigidiškumas ir pusiausvyros sutrikimas (41). Traukuliai pasireiškia 30 – 50 % pacientų, gali būti mokymosi sunkumų ir elgesio problemų mokykloje (42). Prodrominiai simptomai dažnai nustatomi retrospektyviai, pvz. miego pokyčiai, vykdomosios funkcijos ir akademiniai rezultatų pokyčiai, depresija ir nerimas bei judėjimo sutrikimai. Literatūroje aprašomas pradinis ADHD, nerimo, depresijos, psichozės ar traukulių identifikavimas dar prieš išryškėjant motoriniams simptomams (40).

Vaikai, turintys simptomų, ar požymių atitinkančių JHD iki 18 metų gali būti diagnozuoti atliekant HL genų testą. Dažniausiai šis testas atliekamas pacientams su teigiama HL anamneze šeimoje, tačiau liga gali būti nustatoma ir nesant teigiamos šeimos anamnezės. Vienas iš tokių atvejų gali būti tuomet, kai vaikui JHL požymiai atsiranda anksčiau nei pas kitus šeimos narius su suaugusiųjų HL forma (43). Atsižvelgti į JHD, atliekant vaiko diferencinę diagnostiką, sunku. Tačiau kruopštus šeimos anamnezės surinkimas gali būti labai naudingas gydytojui nustatant, ar vaikas, kuriam pasireiškia ADHD simptomai ir elgesio pokyčiai, turi būti įvertintas dėl tokios ligos kaip ši (40).

5.6.6. VILSONO LIGA

Vilsono liga (VL) tai paveldimas vario metabolizmo ir jo kaupimosi hepatocituose sutrikimas. Sutrikęs vario apdorojimas veda prie vario susilaikymo kepenyse ir lėtinio kepenų pažeidimo. Taip pat gali būti paveikti ir kiti organai ar audiniai, įskaitant smegenis, akis, raudonuosius kraujo kūnelius ir kremzles (44). VL dažniausiai pasireiškia vaikams (< 5 metų) ir jauniems suaugusiems, tačiau simptomai gali pasireikšti ir pacientams iš kitų amžiaus grupių (45).

Pagrindiniai VL požymiai yra kepenų liga, kepenų cirozė, neuropsichiatriniai sutrikimai, Kayser-Fleischer žiedai ir ūminiai hemolizės epizodai, dažnai susiję su ūminiu kepenų nepakankamumu (46). Neurologinė simptomatika pasireiškia mišriu judėjimo sutrikimu (pvz. distonija-parkinsonizmu), ryškiais aksialiniais simptomais (dizartrijs, padidėjęs seilėtekis arba eisenos sutrikimai) (45). Psichiatrinės apraiškos apima depresiją, neurozes, asmenybės pokyčius, psichozę ir prastėjančius rezultatus mokykloje (44). Pacientai, turintys neuropsichiatrinių simptomų gali kartu sirgti ir simptomine kepenų liga. Apie pusę pacientų serga pažengusia fibroze arba ryškia ciroze, tačiau kepenų ligos požymių, atliekant biopsiją, gali net visai nebūti (46). Miego sutrikimai pastebėti 40-80%, sergančiųjų VL, t.y. kelis kartus didesnis paplitimas nei bendrojoje populiacijoje. Tarp aprašytų miego problemų minima nemiga, hipersomnolencija, cirkadinio ritmo sutrikimai, parasomnija ir su miegu susiję judėjimo sutrikimai (pvz., neramių kojų sindromas) (45).

2 Lentelė. Diferencinė PANDAS, anti-NMDAR encefalito, SC, NP-SRV, LL, JHL ir VL diagnostika (8,29,40,42–45,47)

| | PANDAS | Anti-NMDAR encefalitas | SC | NP-SRV | LL | JHL | VL |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|
| Sąsaja su GAS | ++ | - | ++ | - | - | - | - |
| Judesių sutrikimai | ++ | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ |
| Sąmonės sutrikimas | - | ++ | - | + | +/- | - | - |
| Traukuliai | - | ++ | - | ++ | - | + | - |
| Emocijų ir elgesio sutrikimai | ++ | ++ | ++ | ++ | + | ++ | +/- |
| Kognityvinė disfunkcija | +/- | + | + | ++ | + | ++ | +/- |
| Kalbos sutrikimai | +/- | ++ | +/- | +/- | +/- | +/- | ++ |
| Miego sutrikimai | +/- | + | - | +/- | + | +/- | ++ |
| Galvos skausmas | - | +/- | - | ++ | + | - | - |
| Periferinės nervų sistemos pažeidimas | - | - | - | + | ++ | - | - |
| Autonominė disfunkcija | +/- | ++ | - | +/- | +/- | - | + |
| Valgymo sutrikimai | +/- | - | + | +/- | +/- | - | +/- |
| Psichožė | +/- | ++ | + | ++ | +/- | + | +/- |

++ - požymis labai būdingas ligai, + - požymis nedažnas, tačiau būdingas ligai, +/- - aprašyti atvejai, tačiau požymis nėra būdingas ligai, - - požymis nebūdingas ligai.

PANDAS - pediatriškas autoimuninis neuropsichiatriškas su streptokokine infekcija susijęs sindromas; anti - NMDAR encefalitas - autoimuninis antikūnų prieš N-metil-D-aspartato rūgšties receptorių sukeltas encefalitas; NP-SRV - neuropsichiatriškas sisteminis raudonoji vilkligė; SC - Sydenhamo chorėja (reumatinė chorėja); LL - laimo liga; JHL - juvenilinė Hantingtono liga; VL - Vilsono liga

Paprastai diagnozei nustatyti pakanka Kayser-Fleischer žiedų, būdingų neurologinių simptomų ir/arba žemo ceruloplazmino kiekio serume ($< 0,1$ g/l). Siekiant sumažinti su ligos diagnozavimu susijusius iššūkius, keli klinikiniai požymiai (Kayser-Fleischer žiedai, neurologiniai simptomai) ir laboratoriniai požymiai (varis serume, šlapime, kepenyse; ceruloplazminas serume; genetinis tyrimas) įvertinami nuo 0 (nėra) iki 2 (yra) ir apskaičiuojami Leipcigo balais. Jei balų suma >4 , VL diagnozė yra labai tikėtina (44,46). PANDAS diferencinės diagnostikos apibendrinimas pateikiamas 2 lentelėje.

5.7. GYDYMAS

PANDAS gydymas atliekamas atsižvelgiant ir į fizinius, ir į psichiatrinius simptomus. Gydymas privalo sumažinti OKS, tikus ir kitus elgesio sutrikimus, kurie gali trikdyti kasdienį gyvenimą ir mokymąsi (1). Priklausomai nuo vaikai pasireiškiančių simptomų, PANDAS gydymas sudaromas iš trijų pakopų: 1) Antimikrobinė terapija, siekiant išgydyti GAS infekciją; 2) Psichoaktyvūs medikamentai ir elgesio terapija, siekiant sumažinti neuropsichiatriškus simptomus; 3) Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) ar steroidai ir imunomoduliacinė terapija (plazmaferezė) nukreipta į imuninės sistemos disfunkciją. Negydomas ar neatpažintas PANDAS didina OKS ir tikų sutrikimų riziką suaugusiems (3).

Antimikrobinė terapija yra svarbus gydymo būdas tiems vaikams, kuriems PANDAS ir PANS paūmėjimus provokuoja bakterinės infekcijos. Bateriačio faringito gydymui tinkami antibiotikai: Penicilinas V, Amoksicilinas, Benzatino Penicilinas G, Cefadroksilis, Klaritromicinas (4,8). Manoma, kad kai kurie prieš streptokokus nukreipti antibiotikai gali turėti neuroprotekcinį efektą. Vieno tyrimo metu, taikant gydymą Cefdiniru, B-laktamu, buvo stebimas tikų ir OKS būdingų simptomų pagerėjimas, bet skirtumas nebuvo ryškus (1,48). Dauguma vaikų gali pilnai pasveikti po ankstyvos antibiotikų terapijos, tačiau kitiems, nepaisant ankstyvo gydymo, gali išsivystyti nuolatiniai neuropsichiatriškieji simptomai reikalaujantys ilgalaikio gydymo - antimikrobinės profilaktikos. Tokiu atveju yra labai svarbu išvengti infekcijos pasikartojimo, nes neuropsichiatriškieji simptomai, gali sustiprėti pasikartojant streptokokinėms infekcijoms (3). Visgi šiuo metu trūksta geros kokybės klinikinių tyrimų, patvirtinančių šiuos duomenis ir leidžiančių suformuluoti patikimas rekomendacijas dėl ilgalaikės antibakterinės profilaktikos (4).

Tonzilektomija yra svarbus lėtinio tonzilito gydymo būdas, kurio indikacijos yra aiškiai apibrėžtos tarptautiniu konsensusu (≥ 7 sunkūs streptokoko sukulto tonzilito epizodai per praėjusius 1 metus, ≥ 5 epizodai per praėjusius 2 metus, arba ≥ 3 per praėjusius 3 metus), ypač jeigu yra neurologinių ar kitų komplikacijų (4,49). Tonzilektomijos nauda PANDAS gydyme išlieka neaiški dėl prieštaringų rezultatų. Teoriškai tonzilių pašalinimas turėtų padėti sumažinti infekcijos dažnį, taigi ir paūmėjimų dažnį (50). Tačiau sunku įvertinti tonzilektomijos naudą, kai pacientams toliau centralizuotai skiriamas veiksmingas gydymas. Didelės apimties atvejų tyrimai negalėjo patvirtinti tokios tonzilektomijos naudos, kuri buvo pasiūlyta pavienių atvejų ataskaitose (51).

Esant psichikos sutrikimams, pacientą konsultuoja vaikų ir paauglių psichiatras. Skiriant medikamentinį ir nemedikamentinį gydymą, atsižvelgiama į bendruosius vaikų ir paauglių psichofarmakologijos principus (4). OKS ir kiti psichiatriniai simptomai įprastai yra gydomi taikant KET. Įprastai OKS taip pat gerai atsako į gydymą selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) (fluoksetinu, fluvoksaminu, sertralinu, paroksetinu) skiriamų mažomis dozėmis, esant reikalui laipsniškai jas didinant (1). Tikai gydomi tik tada, jei sukelia skausmą, reikšmingą organizmo funkcijos praradimą, kitaip neišsprendžiamą pažeminimą ar erzimą. Antipsichotiniai vaistai skiriami esant sunkiems tikams – haloperidolis, pimozidas, aripiprazolis ar risperidonas, tiapridalis. Tikai taip pat gydomi tikų visapusiška elgesio intervencija, atvirkštinio įpročio mokymusi, ekspozicijos ir atsako prevencija, medikamentiniu gydymu (4).

Kai kurie PANDAS atvejai neatsako į gydymą vaistais ar KET. Tokiu atveju, gydymo gairės rekomenduoja imunomoduliacinę terapiją ir jų kombinacijas: kortikosteroidus, intraveninį imunoglobuliną, plazmaferezę, mikofenolatą ar rituksimabą (1). NVNU indikuotini PANDAS/PANS pacientams, sergantiems lengva ligos forma (4,8). Steroidai naudojami pagerinti OKS simptomus taip pat gali sustiprinti tikus, todėl šiuo metu PANDAS gydyme nerekomenduojami (48). Tyrimai imunomoduliacinio gydymo atžvilgiu kontraversiški, daugelis tyrėjų teigia, kad tyrimai atlikti neteisingai, pilni išankstinio nusiteikimo arba nepakankamai atskleidžia neigiamą vaistų poveikį. Atsižvelgiant į tai, tolimesni tyrimai reikalingi siekiant nustatyti geriausią gydymo metodą PANDAS pacientams (1).

6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Pediatriinis autoimuninis neuropsichiatrinis su streptokokine infekcija susijęs sindromas - mažai žinomas, nespecifiškais simptomais pasireiškiantis sutrikimas. Patikimų didelės apimties tyrimų trūkumas bei vis dar tiksliai nežinoma patogenezė lemia šios diagnozės kontraversiškumą ir apsunkina

diagnostiką. Pediatriinio autoimuninio neuropsichiatriinio sutrikimo, susijusio su streptokokine infekcija, diagnozė remiasi klinika - ūmiu, staigios pradžios obsesiniu-kompulsiniu sutrikimu ir/ar tikais, dažnai lydima kitų neuropsichiatriinių simptomų, buvusios streptokokinės infekcijos kontekste. Tačiau galutinė sutrikimo diagnozė galima tik atmetus visas kitas galimas diagnozes, todėl daug dėmesio turi būti skiriama diferencinei diagnostikai su kitais vaikystėje prasidedančiais neuropsichiatriiniais sutrikimais. Pristatytas klinikinis atvejis kartu su apžvelgta mokslinė literatūra iliustruoja galimą sutrikimo klinikinę eigą, diagnostikos ypatumus ir gydymo pasirinkimą. Siekiant užtikrinti geresnę pediatriinio autoimuninio neuropsichiatriinio sutrikimo, susijusio su streptokokine infekcija, pacientų gyvenimo kokybę reikalingi tolimesni didelės apimties tyrimai susiję su ligos patogenezės nustatymu, diagnostikos bei gydymo efektyvumo įvertinimu. Norint paankstinti ligos diagnozavimą ir kuo greičiau suteikti tinkamą gydymą, apie pediatriinį autoimuninį neuropsichiatriinį su streptokokine infekcija susijusį sindromą reikia informuoti ir šviesti ne tik gydytojus, bet ir visą visuomenę.

7. LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. Dop D, Marcu I, Padureanu R, Niculescu C, Padureanu V. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (Review). *Exp Ther Med*. 2020 m. lapkričio 26 d.;21(1):94.
2. Gamucci A, Uccella S, Sciarretta L, D'Apruzzo M, Calevo MG, Mancardi MM, ir kt. PANDAS and PANS: Clinical, Neuropsychological, and Biological Characterization of a Monocentric Series of Patients and Proposal for a Diagnostic Protocol. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 m. gegužės;29(4):305–12.
3. Pabst C, Subasic K. CE: PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection. *AJN Am J Nurs*. 2020 m. rugpjūčio;120(8):32–7.
4. Dr. Rūta Praninskienė, doc. Jurgita Grikinienė, Dovilė Kalibatiėnė, Viktoras Sutkus. Pediatriinių autoimuninių neuropsichiatriinių sutrikimų (PANDAS/PANS) diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 2020.
5. Dean SL, Wolf DS, Singer HS. PANDAS☆. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier; 2017. p. B9780128093245008000. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128093245007264>
6. 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 m. rugpjūčio;199:243–51.
7. Zibordi F, Zorzi G, Carecchio M, Nardocci N. CANS: Childhood acute neuropsychiatric syndromes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 m. kovo;22(2):316–20.

8. Rūta Praninskienė, Vyr. rezidentė E. Brazaitienė. Pediatriinių autoimuninių neuropsichiatrinų sutrikimų (PANDS/PANS) diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vaikų PANDAS/PANS diagnostikos ir gydymo protokolas. 2019.
9. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, ir kt. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998 m. vasario;155(2):264–71.
10. Pabst C, Subasic K. CE: PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection. *AJN Am J Nurs*. 2020 m. rugpjūčio;120(8):32–7.
11. Frick LR, Rapanelli M, Jindachomthong K, Grant P, Leckman JF, Swedo S, ir kt. Differential binding of antibodies in PANDAS patients to cholinergic interneurons in the striatum. *Brain Behav Immun*. 2018 m. kovo;69:304–11.
12. Pilli D, Zou A, Dawes R, Lopez JA, Tea F, Liyanage G, ir kt. Pro-inflammatory dopamine-2 receptor-specific T cells in paediatric movement and psychiatric disorders. *Clin Transl Immunol*. 2020 m. sausio;9(12). Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cti2.1229>
13. 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 m. spalio 27 d.;9:746639.
14. 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 m. spalio 27 d.;9:746639.
15. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunningham MW. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, sudarytojai. *Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333433/>
16. Blackburn JS. Tic Disorders and PANDAS. *Semin Pediatr Neurol*. 2018 m. balandžio;25:25–33.
17. Cabrera-Mendoza B, Genis-Mendoza AD, Nicolini H. Diagnosis in PANDAS: An Update. *Curr Psychiatry Res Rev*. 2020 m. sausio 15 d.;15(4):237–47.
18. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, ir kt. Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 m. vasario;25(1):3–13.
19. Shimasaki C, Frye RE, Trifiletti R, Cooperstock M, Kaplan G, Melamed I, ir kt. Evaluation of the Cunningham Panel™ in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) and pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Changes in antineuronal antibody titers parallel changes in patient symptoms. *J Neuroimmunol*. 2020 m. vasario;339:577138.

20. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, ir kt. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019 m. lapkričio;18(11):1045–57.
21. Abdel Aziz K, Stip E, Arnone D. More than just anti-NMDAR: the many facets of autoimmune encephalitis. *BJPsych Bull*. 2021 m. lapkričio 29 d.;1–5.
22. Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatr*. 2020 m. liepos 15 d.;57(7):662–70.
23. Beattie M, Goodfellow J, Oto M, Krishnadas R. Anti-NMDAR encephalitis for psychiatrists: the essentials. *BJPsych Bull*. 2021 m. birželio 2 d.;1–7.
24. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021 m. spalio;21(5):412–23.
25. Restrepo-Martinez M, Ramirez-Bermudez J, Bayliss L, Espinola-Nadurille M. Characterisation and outcome of neuropsychiatric symptoms in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Acta Neuropsychiatr*. 2020 m. balandžio;32(2):92–8.
26. Baizabal-Carvallo JF, Cardoso F. Chorea in children: etiology, diagnostic approach and management. *J Neural Transm*. 2020 m. spalio;127(10):1323–42.
27. Teixeira AL, Vasconcelos LP, Nunes M do CP, Singer H. Sydenham’s chorea: from pathophysiology to therapeutics. *Expert Rev Neurother*. 2021 m. rugpjūčio 3 d.;21(8):913–22.
28. Termsarasab P. Chorea: Contin Lifelong Learn *Neurol*. 2019 m. rugpjūčio;25(4):1001–35.
29. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 m. kovo;15(3):137–52.
30. Bendorius M, Po C, Muller S, Jeltsch-David H. From Systemic Inflammation to Neuroinflammation: The Case of Neurolupus. *Int J Mol Sci*. 2018 m. lapkričio 13 d.;19(11):3588.
31. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vílchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021 m. balandžio;20(4):102780.
32. Fujieda Y. Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2020 m. spalio 1 d.;43(4):135–41.
33. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: Future Directions and Challenges; a Systematic Review and Survey. *Clinics*. 2020 m.;75:e1515.
34. de Amorim JC, Frittoli RB, Pereira D, Postal M, Dertkigil SSJ, Reis F, ir kt. Epidemiology, characterization, and diagnosis of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 m. balandžio 3 d.;15(4):407–16.
35. Hündersen F, Forst S, Kasten E. Neuropsychiatric and Psychological Symptoms in Patients with Lyme Disease: A Study of 252 Patients. *Healthcare*. 2021 m. birželio 14 d.;9(6):733.

36. Koster MP, Garro A. Unraveling Diagnostic Uncertainty Surrounding Lyme Disease in Children with Neuropsychiatric Illness. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2018 m. sausio;27(1):27–36.
37. Bransfield R. Neuropsychiatric Lyme Borreliosis: An Overview with a Focus on a Specialty Psychiatrist's Clinical Practice. *Healthcare*. 2018 m. rugpjūčio 25 d.;6(3):104.
38. Padała O, Krupa A, Putowski M, Konopelko M, Piasek E. Psychiatric manifestations of Lyme disease. 2019 m. rugpjūčio 10 d.; Adresas: <https://zenodo.org/record/3407190>
39. Cairns V. Lyme disease: implications for general practice. *Br J Gen Pract*. 2020 m. kovo;70(692):106–7.
40. Quigley J. Juvenile Huntington's Disease: Diagnostic and Treatment Considerations for the Psychiatrist. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 m. vasario;19(2):9.
41. Lesinskienė S, Rojaka D, Praninskienė R, Morkūnienė A, Matulevičienė A, Utkus A. Juvenile Huntington's disease: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports*. 2020 m. gruodžio;14(1):173.
42. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. Nóbrega C, Pereira de Almeida L, sudarytojai. *Polyglutamine Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1–28. (Advances in Experimental Medicine and Biology; t. 1049). Adresas: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-71779-1_1
43. Cronin T, Rosser A, Massey T. Clinical Presentation and Features of Juvenile-Onset Huntington's Disease: A Systematic Review. *J Huntingt Dis*. 2019 m. balandžio 30 d.;8(2):171–9.
44. Guindi M. Wilson disease. *Semin Diagn Pathol*. 2019 m. lapkričio;36(6):415–22.
45. Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol*. 2020 m. rugpjūčio;33(4):534–42.
46. Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2017. p. 171–80. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636256000148>
47. Bransfield RC, Aidlen DM, Cook MJ, Javia S. A Clinical Diagnostic System for Late-Stage Neuropsychiatric Lyme Borreliosis Based upon an Analysis of 100 Patients. *Healthcare*. 2020 m. sausio 6 d.;8(1):13.
48. Rea I, Guido CA, Spalice A. Clinical Features in Patients With PANDAS/PANS and Therapeutic Approaches: A Retrospective Study. *Front Neurol*. 2021 m. rugsėjo 28 d.;12:741176.
49. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, ir kt. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)—Executive Summary. *Otolaryngol Neck Surg*. 2019 m. vasario;160(2):187–205.
50. Farhood Z, Ong AA, Discolo CM. PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 m. spalio;89:149–53.
51. Windfuhr JP. Tonsillectomy remains a questionable option for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *GMS Curr Top*

Otorhinolaryngol - Head Neck Surg 15Doc07. 2016 m. gruodžio 15 d.; Adresas:
<http://www.egms.de/en/journals/cto/2016-15/cto000134.shtml>

PRIEDAI



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2021-12-09 Nr.SR- 644
| 2021-11-16 Nr. GR-10208

gabija.augaityte@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto studentė **Gabija Augaitytė** rengdama mokslinį darbą „PANDA sindromas: klinikinio atvejo aprašymas“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Praninskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt

Santaros klinika, g. 2,
LT-08661 Vilnius

Tel. (8 5) 236 5060
Faks. (8 5) 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
El. p. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre.
kodas 124364561, PVM mokesčio kodas LT243645610

1 priedas: VšĮ Vilniaus universiteto Santaros klinikų leidimas atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais