

## PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

**Pedijatrijsko autoimuno neuropsihijatrijsko oboljenje udruženo sa streptokokom**  
 Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection

*Jasmina Škorić<sup>1</sup>, Bojan Pavković<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Dom zdravlja Dr Simo Milošević<sup>1</sup>, Beograd, Srbija

**Sažetak** **Uvod:** U radu je prikazan slučaj devetogodišnjeg dečaka koji je imao normalan psihomotorni rast i razvoj do uzrasta četrnaest meseci nakon kojeg je ispoljavao regresiju u ponašanju, da bi sa četiri godine bila postavljena dijagnoza autizma. U cilju lečenja autizma, u uzrastu sedam godina, dečak je podvrgnut alogenoj transplantaciji matičnim ćelijama. Godinu dana nakon transplantacije, zbog naglo nastalih promena u ponašanju, posumnjalo se da se radi o PANDAS sindromu, te je u svrhu lečenja urađena tonzilektomija i započeta intravenska primena imunoglobulina.

**Prikaz slučaja:** Sumnja na PANDAS sindrom počinje u momentu pogoršanja dečakovog ukupnog psihomotornog aspekta a nakon učinjene alogene transplantacije matičnim ćelijama. Inicijalno su bile povišene vrednosti antistreptolizin O titra antitela na enzim koji luči streptokok A. Takođe su bile povišene vrednosti i antistreptodornaze B antitela na deoksiribonukleazu B što je potvrdilo sumnju da je beta hemolitički streptokok neposredni uzročnik nastalih neuropsihijatrijskih promena.

**Zaključak:** Imunološka podloga oboljenja je potvrđena samim tim što se kod dečaka nakon intravenske primene imunoglobulina primećuje poboljšanje. Takođe, pozitivna serologija u smislu ASTO i anti DNase-B antitela upućuje na etiologiju od strane streptokoka. Upravo ta pogrešno usmerena antitela dovode do oštećenja bazalnih ganglija u smislu inflamatornog odgovora koji rezultuje promenama ponašanja, motoričkim, kognitivnim i emocionalnim smetnjama.

**Cljučne reči:** autizam, streptokok, PANDAS, tonzilektomija, imunoglobulini

**Summary** **Introduction:** The case report shows a nine-year old boy who had normal psychomotor growth and development until 14 months old when he started manifesting regressive behavior. He was diagnosed with autism at the age of 4. When he was 7 years old, the patient underwent allogeneic stem cell transplantation, as part of the autism treatment plan. One year after the transplant, the child was suspected of having PANDAS syndrome due to sudden behavioral changes. The treatment course involved performing tonsillectomy as well as intravenous immunoglobulin treatment.

**Case outline:** Clinical evaluation led to the recommendation of PANDAS syndrome as a possible diagnosis only after the patient started showing neuropsychiatric symptom exacerbation. The symptom onset included elevated levels of antistreptolysin O titer against an enzyme produced by group A Streptococcal bacteria, as well as elevated titres of antideoxyribonuclease-B antibody. This confirmed the suspicion that beta-hemolytic Streptococcus infection was the causal event that resulted in neuropsychiatric disorders.

**Conclusion:** The patient showed signs of improvement after the intravenous administration of immunoglobulin which confirmed the underlying immunological aspect of the disease. Additionally, serologic test results that showed elevated antistreptolysin O titer and antideoxyribonuclease-B titer indicated streptococcal etiology. Precisely, these misdirected antibodies set off an inflammatory response that led to the basal ganglia damage resulting in behavioral changes, motor, cognitive and emotional disorders.

**Key words:** autism, Streptococcus, PANDAS, tonsillectomy, immunoglobulins

## Uvod

Autistički spektar poremećaja predstavlja grupu poremećaja koja obuhvata kvalitativni poremećaj socijalne interakcije, kvalitativno oštećenu verbalnu i neverbalnu komunikaciju i ograničeno polje interesovanja. U etiologiji postoji više genskih mutacija i više od sto gena koji se povezuju sa nastankom autizma. Međutim, kod većine obolele dece

etiologija podrazumeva kombinaciju genetskog rizika, ekoloških faktora i imunološkog sistema koji utiču na razvoj mozga (1).

Beta hemolitički streptokok grupe A je gram pozitivna bakterija koja je najčešći uzročnik faringitisa kod dece starije od tri godine. Nesupurativne komplikacije streptokokne

infekcije ždrela su reumatska groznica i glomerulonefritis. U tim situacijama je bris ždrela najčešće negativan ali povišen antistreptolizin O i antidezoksiribonukleaza B titar mogu da ukažu na prethodnu streptokoknu infekciju. Takođe ta antitela dovode do oštećenja bazalnih ganglija i subkortikalnih struktura u vidu inflamatornog odgovora što dovodi do opsesivno-kompulsivnih poremećaja, otežanog hoda i problema sa govorom, poremećaja automatskog pamćenja i emotivnog reagovanja što je i prisutno u PANDAS sindromu (2, 3). Jedan od sličnih entiteta koji se javlja, a nije PANDAS, je Sydenhamova horea koju karakteriše autoimuna reakcija centralnog nervnog sistema na beta hemolitički streptokok. Bolest je akutnog toka i karakterišu je nevoljni generalizovani horeički pokreti, a leči se blokatorima dopaminskih receptora (4).

### Prikaz slučaja

Muško dete staro devet godina je imalo normalan psihomotorni razvoj do uzrasta četrnaest meseci kada je počela regresija u ponašanju po tipu nezainteresovanosti za okolinu, samopovređivanja i učestalog ponavljanja istih radnji. On je prvo dete iz prve uredne, kontrolisane trudnoće, završene u terminu, prirodnim putem, na rođenju TM 4080 g, TD 55 cm, AS 9/10. Uredno vakcinisan za uzrast, preležao varičelu. Mlađi brat ima autizam.

Sa četiri godine kod ovog dečaka postavljena je dijagnoza autizma i u svrhu lečenja i redukcije simptoma odrađena je alogena transplantacija matičnim ćelijama u uzrastu sedam godina. Nakon samo tri meseca od transplantacije, kod dečaka se primećuje pogoršanje u smislu agresivnosti prema sebi i okolini, uznemirenosti i nekontrolisanog mokrenja, kada je posumnjano na Pandas sindrom.

### Urađena su sledeća ispitivanja:

*U punoj krvi nivo B6 (piridoxal) 42.1 ug/L, u serumu nivo ukupni IgE 901,2 IU/mL, panel na inhalacione i nutritivne alergene: mačji repak 0,7, grinje 5,49, mačka 2,39 (sve u kU/L) ostali alergeni (kravlje mleko, lešnik, buđ, belance, pšenica, pirinač, soja, šargarepa, krompir, jabuka ispod 0,35 kU/L (nisu od značaja).*

Biohemijska ispitivanja:

*C-reaktivni protein (CRP) 2,8 mg/L, glukoza 4,95 mmol/L;*

Reuma faktori:

*Anti-streptolizin O (ASTO) 423 IU/mL;*

*IgM i IgG na EBV negativan, IgM i IgG na Mycoplasma pneumoniae negativan;*

Imunološki parametri:

*IgG 11,7; IgM 1,2; IgA 1,08 (sve u g/L) autoantitela IgG prema antigenima nukleusa (ANA) negativan;*

*Antistreptodornase B (anti DNase-B): 123 IU/mL;*

Imunofenotipizacija limfocita periferne krvi metodom protočne citometrije:

*CD4 + limfociti 42%; CD19 +B limfociti 19%; CD3+T limfociti 58 %; CD4+CD3+T limfociti 30%; CD8 +CD3 T limfociti 19%; HLA-DR+CD3 T limfociti 7%; CD3 CD16 +56+NK ćelije 23%;*

*Odnos CD4/CD8 prema CD3 1,58.*

Nakon pristiglih rezultata i sumnje na Pandas sindrom konsultovan je otorinolaringolog koji je indikovao tonziloadenoidektomiju kao vitalnu indikaciju zbog uvećanih adenoidnih vegetacija i hroničnog hipertrofičnog tonzilitisa. Intervencija je protekla bez komplikacija, nakon čega je započeta primena intravenskih imunoglobulina na dve nedelje ukupno šest aplikacija.

Trenutno je dete dobilo treću dozu intravenskih imunoglobulina. (konsultant prof dr Srđan Pašić, IMD)

Pohađa osnovnu školu po individualnom obrazovnom planu, bez elemenata agresije, uspostavlja neverbalnu komunikaciju, pokazuje interesovanje za određene obrazovne sadržaje i kontroliše sfinktere.

### Zaključak

Ne postoji laboratorijski test koji tačno potvrđuje Pandas sindrom. Dijagnoza se zasniva na detaljnoj istoriji bolesti i fizikalnom pregledu. Postoji nekoliko kriterijuma koji su od značaja za dijagnozu, a hipoteza navodi da infekcija beta hemolitičkim streptokokom grupe A kroz autoimuni proces uzrokuje opsesivno-kompulsivni poremećaj:

1. Početak između 3-11 godine, češće dečaci;
2. Prisustvo opsesivno-kompulsivnog poremećaja, tik poremećaja ili oba;
3. Eksplozija u nastanku opsesivno-kompulsivnog poremećaja koji se naglo pojavljuje nakon streptokoknih infekcija;
4. Udruživanje sa iznenadnom pojavom simptoma kojim ukazuje na druge neuropsihijatrijske bolesti, uključujući teškoće u koncentraciji, anksioznost, umokranje, razdražljivost i razvojnu regresiju.
5. Vremenska udruženost sa streptokoknom infekcijom koja je potvrđena kulturom brisa grla ili serološkim testovima (ASTO i anti DNase B) (2).

U prikazanom slučaju obolelog devetogodišnjaka sumnja na Pandas sindrom postavljena je u momentu pogoršanja psihomotornog stanja nakon učinjene transplantacije matičnim ćelijama kada se očekivalo potpuno suprotno. Mi ne znamo da li bi se uopšte i postavila dijagnoza Pandas sindroma da nije učinjena transplantacija već bi se simptomi pripisali autističnom spektru poremećaja koji su već bili prisutni.

Lečenje podrazumeva primenu antibiotika (penicilin, makrolid naročito zbog hroničnog tonzilitisa), kortikosteroida i imunoglobulina, kao i adenoidektomiju. Kod autoimunih oboljenja upotreba imunoglobulina dovodi do ponovnog uspostavljanja fiziološke regulacije imuniteta, ali njihovo dejstvo je momentalno i traje nekoliko nedelja. Smatra se da primena šest ciklusa dovodi do oporavka kontrolnih

mehanizama imunog sistema i redukcije opsesivno-kompulsivnih poremećaja (5).

**Literatura:**

1. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr.* 2020; 9(1): 55-65.
2. Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20:333-40
3. Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Stoner J. et al. Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2015;25(1):76 -85.
4. Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW. Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in Sydenham's chorea. *Plos one.* 2013;8(9):e73516.
5. Orlovska, S, et al. Udruga infekcije streptokokne grla s mentalnim poremećajima: Ispitivanje ključnih aspekata hipoteze PANDAS u nacionalnoj studiji. *JAMA psihijatrija.* 2017.

---

Primljen/Received: 14.3.2022.

Prihvaćen/Accepted: 19.3.2022.

---

**Correspondance to:**

Jasmina Škorić

11030 Beograd, Poručnika Spasića i Mašere 53

Mail: jasmina.skoric1979@yahoo.com

---