



## Zaburzenia neuropsychiczne uwarunkowane reakcją autoimmunologiczną na zakażenie paciorkowcowe zapoczątkowane w dzieciństwie (PANDAS)

*PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection*

FILIP RYBAKOWSKI, RENATA KOMOROWSKA, ANDRZEJ RAJEWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Akademii Medycznej w Poznaniu

**STRESZCZENIE.** W ostatnich latach na podstawie obserwacji klinicznej wyodrębniono grupę zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych i tików o etiologii związanej z zakażeniem paciorkowcowym. Do wystąpienia różnorodnych objawów psychopatologicznych dochodzi w nich na skutek oddziaływania autoprzeciwciał z neuronami jąder podstawy mózgu. W pracy przedstawiono nowe dane dotyczące etiopatogenezy, objawów klinicznych i leczenia powyższych zaburzeń.

**SUMMARY.** In recent years a number of obsessive-compulsive disorders and tics following streptococcal infection have been distinguished on the grounds of clinical observations. In these cases various psychopathological symptoms develop following interaction of autoantibodies with neurons of basal ganglia in the brain. The article presents new data concerning etiopathogenesis, clinical symptoms, and treatment of these disorders.

---

**Słowa kluczowe:** zakażenie paciorkowcowe / zaburzenia psychiczne  
**Key words:** streptococcal infection / mental disorders

---

Powszechnie występujące zakażenia paciorkowcowe są przyczyną wielu chorób występujących w okresie rozwojowym, cechujących się różnorodnym obrazem klinicznym. Niektóre z tych schorzeń są wtórnym następstwem infekcji, a dominującą rolę w ich powstawaniu odgrywają zjawiska autoimmunologiczne. Ich pierwowzorem jest gorączka reumatyczna, w której na skutek działania autoprzeciwciał skierowanych przeciw tkance łącznej dochodzi do zapalenia stawów i mięśnia sercowego. Odmianę tej choroby o dominujących objawach neuropsychicznych stanowi płasawica Sydenhama (PS), choroba jąder podstawy mózgu uwarunkowana autoimmunologicznie, w której dominują ruchy płasawicze, tiki oraz występują labilność emocjonalna i zachowania

stereotypowe. Ten ostatni objaw zwrócił uwagę badaczy na podobieństwo pomiędzy PS a objawami zespołu obsesyjno-kompulsyjnego (*Obsessive-Compulsive Disorder*, OCD) rozpoczynającego się w dzieciństwie. W badaniu Swedo i wsp. [1997] stwierdzono występowanie objawów OCD u ponad 70% pacjentów z PS. Natomiast u około 1/3 dzieci z zespołem OCD wykazano występowanie objawów płasawicy. Powyższe obserwacje skłoniły badaczy z Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego USA do wyodrębnienia podtypu zaburzeń o charakterze OCD o wczesnym początku, stanowiących następstwo paciorkowcowego zapalenia gardła. Określono je terminem PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection*).

## ROZPOZNANIE I CECHY KLINICZNE

Przyjęto, że do rozpoznania PANDAS muszą zostać spełnione następujące kryteria:

1. obecność zespołu natręctw (OCD), tików lub zespołu de la Tourette'a, stwierdzonych zgodnie z kryteriami DSM-IV
2. początek choroby przed okresem dojrzewania
3. nawracający przebieg
4. występowanie zaburzeń ruchowych
5. czasowy związek pomiędzy wymienionymi objawami a zakażeniem paciorkowcem beta- hemolizującym z grupy A.

Pacjenci z zespołem natręctw i/lub tikami o etiologii PANDAS różnią się pod względem klinicznym od innych przypadków tych chorób występujących w dzieciństwie [Swedo i wsp. 1998]. Początek choroby występuje zwykle około dwóch lat wcześniej niż w przypadkach o nieustalonej etiologii, tj. w OCD w 7 roku życia, a w zaburzeniach tikowych w 6 roku życia. Równocześnie obserwuje się specyficzny charakter zaburzeń towarzyszących. Do częstych objawów zaliczyć można: ostry początek lęku separacyjnego, zachowania rytualne, objawy hipereksyzji, chwiejność emocjonalną oraz drażliwość. Często występują również takie objawy jak nadmierna aktywność, zaburzenia uwagi oraz znaczna impulsywność. Objawy towarzyszące pojawiają się w sposób ostry, a ich nasilenie wykazuje zbliżony przebieg czasowy – typu „zębów piły” – do przebiegu natręctw i tików. Maksymalne nasilenie objawów wykazuje związek czasowy z początkiem lub reaktywacją zakażenia paciorkowcowego, co może wskazywać na ich autoimmunologiczną patogenezę.

Najtrudniejsze zagadnienie w przypadku zaburzeń o etiologii PANDAS stanowi udowodnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zakażeniem paciorkowcowym a wystąpieniem objawów psychopatologicz-

nych. Stwierdzenie występowania podwyższonego miana przeciwciał antypaciorkowcowych (ASO i anty-Dnazy B) nie wystarcza do rozpoznania PANDAS. Należy wykazać następstwo czasowe zakażenia paciorkowcowego i wystąpienia objawów psychopatologicznych. Stwierdzenia takiego związku jest trudne, ze względu na charakterystyczne cechy kliniczne paciorkowcowego zapalenia gardła i odczynu immunologicznego organizmu. W przeciwieństwie do objawów gorączki reumatycznej, które pojawiają się w kilka tygodni po zapaleniu gardła, tiki i natręctwa mogą wystąpić nawet do dziewięciu miesięcy po zakażeniu paciorkowcowym, choć nawroty zwykle występują w krótszym okresie od reaktywacji zakażenia. Ponadto wiadomo, że około połowa przypadków innego powikłania zakażenia paciorkowcowego – gorączki reumatycznej jest związana z zapaleniem gardła o przebiegu bezobjawowym. Również wynik wymazu z gardła, który często daje wynik fałszywie ujemny nie powinien wpływać na odrzucenie rozpoznania PANDAS. Jednakże stwierdzenie dodatniego wyniku wymazu z gardła, przy występowaniu tików i/lub natręctw również nie uprawnia do postawienia rozpoznania. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że w populacji dzieci w wieku szkolnym u ok. 20% występuje tzw. stan „nosicielstwa” paciorkowca. U takich osób nie występuje reakcja immunologiczna wobec tego patogenu. Wymaz z gardła jest najczęściej dodatni, natomiast z definicji (reakcja autoimmunologiczna) nie można rozpoznać u nich PANDAS [Orvidas i Slattery 2001].

Obecnie przyjmuje się, że do rozpoznania PANDAS konieczne jest wystąpienie dwóch epizodów zaostrzeń tików lub natręctw po udokumentowanych okresach paciorkowcowego zapalenia gardła oraz jednego okresu mniejszego nasilenia objawów, któremu towarzyszy spadek miana przeciwciał ASO i anty-Dnazy B [Leonard i Swedo 2001].

Ostateczne potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego mogą przynieść jedynie prospektywne badania longitudinalne zdrowych osób po raz pierwszy zakażonych bakteriami z grupy paciorkowców.

## **ETIOPATOGENEZA**

### **Czynniki immunopatogenetyczne**

Istnieje możliwość, że PANDAS stanowią, podobnie jak płasawica Sydenhama, zaburzenia ze spektrum gorączki reumatycznej (GR), w których reakcja autoimmunologiczna skierowana jest wyłącznie przeciw neuronom jąder podstawy mózgu. Z tego względu w wyjaśnieniu części zagadnień etiopatogenetycznych dotyczących PANDAS dopomóc mogą wcześniejsze badania dotyczące GR [Kurlan 1998, Murphy i wsp. 2000].

Paciorkowcowe zapalenia gardła są powszechnym zjawiskiem zarówno wśród dzieci w wieku szkolnym, jak i osób dorosłych, jednakże GR występuje zwykle tylko u niektórych osób w młodym wieku. Wydaje się, że wiek związany z określonym stadium rozwoju o.u.n. i układu immunologicznego jest czynnikiem ryzyka GR. Ponadto, rodzinne występowanie tego zaburzenia i jego niewielkie rozpowszechnienie w stosunku do częstości zakażeń paciorkowcowych wskazuje na możliwość udziału czynników genetycznych w jego powstawaniu [Lougee i wsp. 2000]. Genetyczna podatność na występowanie GR i PANDAS oznaczałaby skłonność do specyficznej reakcji autoimmunologicznej wobec antygenów neuronalnych. U osoby podatnych na wystąpienie takiej odpowiedzi na limfocytach występują antygeny identyfikowane za pomocą przeciwciał monoklonalnych oznaczonych D8/17.

Podobnie, nie wszystkie serologiczne typy paciorkowców są zdolne do wywołania reakcji autoimmunologicznej wobec neuronów jąder podstawy. O immunogeności paciorkowców decydują białka M budujące

ich ścianę komórkową, których wyróżnia się ponad 100. W pracy Mullera i wsp. [2001] wykazano, że zespół de la Tourette'a należący etiologicznie do PANDAS związany jest z zakażeniami szczepami paciorkowców typu M12 i M19. Pomimo że wiele informacji wskazuje na dominujący udział odporności humoralnej w reakcji autoimmunologicznej występującej w GR i w PANDAS, nie można wykluczyć, że patogenesa tych zaburzeń jest bardziej złożona i obejmuje również aktywację limfocytów T związanych z odpornością komórkową.

### **Umiejscowienie zmian**

Zaburzenia neuropsychiczne o etiologii paciorkowcowej cechują się określonymi zmianami neuroanatomicznymi, wskazującymi na umiejscowienie procesu patologicznego w obrębie jąder podstawy. Badania neuroobrazowe mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego wykazały, że u dzieci z grupy PANDAS występuje powiększenie objętości jądra ogoniastego, skorupy i gałki błędnej, w porównaniu do dobranych pod względem wieku i płci osób z grupy kontrolnej.

Nadal nie jest jasne, dlaczego właśnie ten obszar o.u.n. stanowi miejsce reakcji autoimmunologicznej. Jądra podstawy mózgu są elementem wielu systemów neuronalnych odpowiedzialnych za rozmaite funkcje ruchowe, czuciowe i poznawcze. Z tego względu ich okresowe podrażnienie i zaburzenie funkcjonowania może powodować zróżnicowane objawy neuropsychiatryczne. Wydaje się, że związek zakażeń paciorkowcowych z objawami zespołu natręctw oraz z tikami nie jest specyficzny. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia na temat podwyższonego miana przeciwciał antypaciorkowcowych u dzieci z zespołem nadruchliwości i deficytu uwagi, a także opisy przypadków jądłowstrętu psychicznego [Sokol 2000] oraz dysmorfofobii [Mathew 2001] uwarunkowanych lub zapoczątkowa-

nych poprzez reakcję autoimmunologiczną po zakażeniu paciorkowcami. Pojedyncze doniesienia pozwalają również na przypuszczenie, że odczyn autoimmunologiczny wywołany czynnikiem zakaźnym może przyczynić się do wywołania objawów psychopatologicznych również u niektórych osób dorosłych [Black i wsp. 1998, Bodner i wsp. 2001].

## LECZENIE

Poznanie patogenezы PANDAS może przyczynić się do skuteczniejszych metod leczenia zaburzeń psychicznych wywołanych zakażeniami paciorkowcowymi. Dotychczas wykazano skuteczność plazmaferezy i dożylnego podawania immunoglobulin w leczeniu tych zaburzeń [Singer 1999]. Przeprowadzono również badanie nad skutecznością profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu nawrotom, jednakże ze względu na brak prewencyjnego działania wobec zakażeń paciorkowcowych nie zaobserwowano również, by leczenie penicyliną zapobiegało występowaniu zaostrzeń objawów psychopatologicznych [Garvey i wsp. 1999]. Wydaje się, że obecnie leczenie antybiotykami (uzupełniające wobec klasycznego leczenia psychofarmakologicznego) należy wprowadzać po udowodnieniu związku czasowego pomiędzy zakażeniem a wystąpieniem objawów (patrz wyżej) oraz gdy występuje dodatni wynik badania wymazu z gardła.

Podsumowując – coraz więcej danych przemawia za występowaniem podtypu zaburzeń psychicznych powstających w następstwie zakażenia powszechnie występującym patogenem. Oznacza to, że do wystąpienia objawów psychopatologicznych w okresie rozwojowym mogą przyczynić się, oprócz psychospołecznych wpływów środowiskowych takich jak wychowanie czy trudne sytuacje życiowe, również biologiczne czynniki środowiskowe, takie jak zaka-

żenia. Jednocześnie problemy, które stoją przed badającymi etiopatogenezę PANDAS są typowym przykładem wyzwań stojących przed analizującymi związek pomiędzy infekcjami a zaburzeniami psychicznymi. Do najważniejszych z nich należy odległy związek czasowy pomiędzy infekcją a objawami psychopatologicznymi. Taka sytuacja może wymagać długotrwałej obserwacji (np. w schizofrenii, do której może przyczynić się uszkodzenie w okresie prenatalnym, może on wynosić kilkadziesiąt lat). Ponadto, występowanie objawów może zależeć od określonego szczepu patogenu oraz specyficznych właściwości (uwarunkowanych genetycznie) organizmu gospodarza. Okoliczności takie mogą stwarzać pozory dominującego wpływu genów na powstawanie zaburzenia, podczas gdy predyspozycja genetyczna jest związana tylko z określonym sposobem odpowiedzi immunologicznej na działający patogen. Należy również pamiętać o niewielkiej specyficzności objawów – wyodrębnianie coraz węższych kategorii diagnostycznych w oparciu o kryteria operacyjne może niekiedy utrudniać poznanie procesów etiopatogenetycznych. PANDAS są zespołem zaburzeń związanych z reakcją autoimmunologiczną przeciw neuronom jąder podstawy. Te struktury mózgowe są składnikiem wielu obwodów neuronalnych wypełniających różnorodne funkcje, m.in. kontrolujących ruchy, uczestniczących w procesach myślowych, czy zaangażowanych w percepcję własnego ciała. Można przypuszczać, że w zależności od innych nie poznanych dotychczas czynników, autoimmunologiczna odpowiedź na zakażenie paciorkowcowe przyczynia się do różnorodnych zaburzeń procesów psychicznych powodując tiki, natręctwa lub dysmorfofobię.

Pomimo powyższych trudności udało się wyodrębnić grupę zaburzeń neuropsychiatrycznych o etiologii paciorkowcowej. Zjawisko mimikry molekularnej (upodobniania się antygenów powierzchniowych

mikroorganizmów do białek ustroju gospodarza) jest ewolucyjnym mechanizmem dostosowawczym, który pozwala patogenowi na uniknięcie reakcji układu immunologicznego gospodarza. W niektórych przypadkach następuje jednakże odpowiedź układu odpornościowego i reakcja krzyżowa z autoantypenami. Taki mechanizm patogenetyczny występuje prawdopodobnie w cukrzycy insulinozależnej, stwardnieniu rozsianym, a przypuszczalnie w wielu innych zaburzeniach autoimmunologicznych. Jest bardzo prawdopodobne, że podtypy PANDAS zespołu natręctw i tików stanowią zaledwie pierwszy z wielu przykładów zaburzeń neuropsychicznych występujących w następstwie zakażenia i reakcji autoimmunologicznej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Black JL, Lamke GT, Walikonis JE. Serologic survey of adult patients with obsessive-compulsive disorder for neuron-specific and other autoantibodies. *Psychiatry Res* 1998; 81: 371-80.
2. Bodner SM, Morshed SA, Peterson BS. The question of PANDAS in adults. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 807-10.
3. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, Witowski ME, Dubbert B, Swedo SE. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1564-71.
4. Kurlan R. Tourette's syndrome and PANDAS: will the relation bear out? *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. Neurology* 1998; 50: 1530-4.
5. Leonard HL, Swedo SE. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 191-8.
6. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1120-6.
7. Mathew SJ. PANDAS variant and body dysmorphic disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 963.
8. Muller N, Kroll B, Schwarz MJ, Riedel M, Straube A, Luticken R, Reinert RR, Reineke T, Kuhnemund O. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2001; 101: 187-93.
9. Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, Voeller KK. On defining Sydenham's chorea: where do we draw the line? *Biol Psychiatry* 2000; 47: 851-7.
10. Orvidas LJ, Slattery MJ. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist. *Laryngoscope* 2001; 111: 1515-9.
11. Singer HS. PANDAS and immunomodulatory therapy. *Lancet* 1999; 354: 1137-8.
12. Sokol MS. Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 133-45.
13. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, Kanter ME, Chapman F, Zabriskie J. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 110-2.
14. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-71.