



Olgu Sunumu

Çocukluk Çağı Nöropsikiyatrik Bozukluklarında Streptokok Enfeksiyonlarının Önemi

Serkan Kırık,¹ Olcay Güngör,¹ Yasemin Kırık²

¹Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

²Necip Fazıl Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Kahramanmaraş

Özet

Streptokoksik enfeksiyonlarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDAS) çocukluk çağının önemli bir nöropsikiyatrik bozukluğudur. Streptococcus pyogenes enfeksiyonu ile ilişkili tikler, obsesif kompulsif bozukluk ve korenin bir arada bulunması önemli olup Swedo ve ark.'nın 1998 yılında tanımlamasıyla bu durumun farkındalığı söz konusu olmuştur. Streptokok enfeksiyonlarının hangi mekanizmayla bu duruma yol açtıkları tam olarak bilinmese de streptokok enfeksiyonlarının tedavisiyle semptomların şiddetinde azalma görülmesi dikkat çekmektedir.

Sekiz yaş dokuz aylık kız hasta 2 yıldır devam eden, boğaz enfeksiyonu ile şiddeti artan göz kırpması, boğaz temizleme şeklinde tik bozukluğu ve sürekli el temizleme isteği şikayetleriyle tarafımıza başvurdu. Bununla beraber koreiform hareketleri mevcuttu ve fluoksetin tedavine yanıt vermemişti. Hasta PANDAS ön tanısıyla takip ve tedavi edildi. Streptokok tedavisi ve profilaksisi sonrası şikayetlerinde gerileme izlendi.

Altı yaş dört aylık erkek hasta 2 yıldır okul başladıktan sonraki dönemde şiddeti artan, enfeksiyon dönemlerinde yazma ve ince motor becerilerinde belirgin gerilemeye sebep olan el ve vücut hareketleri ile başvurdu. Buna ek olarak ağız boğaz temizleme şeklinde vokal tikleri ve obsesif kompulsif bozuklukla uyumlu şikayetleri mevcuttu. Boğaz kültüründe S. pyogenes üremesi sonrası tedavi verildi. Depo penisilin profilaksisi sonrası şikayetlerinde gerileme saptandı.

Bu çalışmada obsesif kompulsif bozukluk, tik bozukluğu ve koreiform hareketleri nedeniyle takipli PANDAS tanısı alan iki hasta sunulmuştur. Özellikle enfeksiyon dönemleriyle ilişkili dalgalanma gözlenen nöropsikiyatrik bozukluğu bulunan çocuklarda PANDAS mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Nöropsikiyatrik; PANDAS; streptokok.

Please cite this article as "Kırık S, Güngör O, Kırık Y. Importance of Streptococci Infections in Childhood Neuropsychiatric Disorders. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(4):441-444".

Streptokoksik enfeksiyonlarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococci - PANDAS) hastalığın karmaşık olabilen öyküsü, Streptococcus pyogenes (grup A streptokok - GAS) enfeksiyonu, tikler, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve akut romatizmal ateşin (ARA) nörolojik bulgusu olan Sydenham koresi (SK) ile ilişki-

li olması bakımından önemlidir.^[1] PANDAS, keşfinden önce kafa karıştıran bir çok klinik durum söz konusuydu, ancak Dr. Susan Swedo tarafından ilk 50 vakanın tanımlanmasıyla (Swedo ve ark. 1998) SK ile benzerlik taşıyan bu hastaları tik ve OKB vakalarından ayrıldı. Bu amaçla SK ve OKB ile ilgili diğer ölçüt ve çalışmalar değerlendirilerek PANDAS'ı tanımlamak için beş tanısal kriter oluşturuldu:^[1,2]

Yazışma Adresi: Serkan Kırık, MD. Sutcu Imam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Turkey

Telefon: +90 505 577 14 80 **E-posta:** srknkrk@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 28.11.2017 **Kabul Tarihi:** 28.12.2017 **Online Yayınlanma Tarihi:** 21.11.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



1. Obsesif-kompulsif bozukluk ve/veya tik bozukluğu (Tourette, kronik motor veya vokal tik bozukluğu)
2. Pediatrik başlangıç (3 yaş-puberte başlangıcı dönemleri arası)
3. Ani başlangıç ve semptomların epizodik seyiri
4. GAS enfeksiyonu ve semptomların başlangıcı veya artışı arasında yakın ilişki bulunması
5. Alevlenmeler sırasında nörolojik anormalliklerin varlığı (motor hiperaktivite, koreiform hareketler ve/veya tikler)

PANDAS erkeklerde daha sık (2.6:1) olarak karşımıza çıkar. PANDAS'ın prevalans ve insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte çocukluk çağıda görülen tik bozukluğu ve OKB'de sıklığı %10 civarında tespit edilmiştir.^[3]

Bu çalışmada çocuk psikiyatri kliniğince tarafımıza yönlendiren OKB, tik bozukluğu ve koreiform hareketleri nedeniyle tedavi almasına karşın şikayetlerinde gerileme olmayan iki hastayı sunduk.

Olgu Sunumu

Olgu 1 – Sekiz yaş dokuz aylık kız hasta 2 yıldır devam eden, boğaz enfeksiyonu ile şiddeti artan göz kırpmaya, boğaz temizleme şeklinde tik bozukluğu ve sürekli el temizleme isteği şikayetleriyle tarafımıza başvurdu. Hasta el becerisinde bozulma ve alevlenme dönemlerinde belirginleşen istemsiz el ve vücut hareketleri tarif ediyordu. Hastaya daha önce fluoksetin başlanmış ancak 6 ay süresince kullanmasına karşın şikayetlerinde iyileşme izlememiş ve aile bunun üzerine tedaviyi kendi rızasıyla kesmişti. Aile öyküsünde OKB, Tourette sendromu, tik bozukluğu başta olmak üzere psikiyatrik hastalık saptanmadı. Hasta bu sebeple daha önce düzenli hekim kontrollerine gitmediğini belirtti. Hastanın fizik muayenesinde koreiform el ve vücut hareketleri, vokal ve motor tikler saptandı. Orofarenks muayenesinde tonsiller belirgin hiperemik ve hipertrofikti. Bunun üzerine hastadan Antistreptolizin-O (ASO), Anti-nükleer antikor, Romatoid Faktör, C-reaktif protein, hemogram, biyokimya tetkikleri istendi ve boğaz kültürü laboratuara gönderildi. ASO seviyesi 615 IU-ml (0-200 IU/ml) olarak saptandı ve diğer laboratuvar sonuçları normal aralıkta bulundu. Hastanın boğaz kültüründe GAS - Streptococcus pyogenes üredi. Bunun üzerine hastaya oral amoksisilin-klavulanik asit 75 mg/kg/gün dozunda başlandı. Hastanın ekokardiyografisinde kardiyak tutulum saptanmadı. İncelenen kranial manyetik rezonans görüntülemesi ve elektroensefalografi normal olarak değerlendirildi. Hastaya Risperidon 0,5 mg/gün başlandı. Hastanın şikayetlerinde 1. ay sonunda iyileşme saptandı. Hastaya aylık Depo penisilin profilaksisi başlandı. Hastanın tedavije başlandıktan 1 yıl sonra şikayetlerinde

belirgin iyileşme görüldü.

Olgu 2 – Altı yaş dört aylık erkek hasta 2 yıldır okul başladıktan sonraki dönemde şiddeti artan, enfeksiyon dönemlerinde yazma ve ince motor becerilerinde belirgin gerilemeye sebep olan el ve vücut hareketleri ile başvurdu. Buna ek olarak ağız boğaz temizleme şeklinde vokal tikleri mevcuttu. Ayrıca çantasına defter ve kitaplarının belirli bir düzene göre yerleştirilmesini istiyordu. Enfeksiyon dönemlerinde artan şikayetlerinden dolayı okul devamsızlığı artmıştı. Çocuk psikiyatri kliniğince Risperidon 0.25 mg/gün başlanmış yanıt alınamaması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Aile öyküsünde OKB, tik bozukluğu başta olmak üzere psikiyatrik hastalık saptanmadı. Hastanın fizik muayenesinde sürekli el ve bacaklarda dans eder şekilde hareketleri ve boğaz temizleme şeklinde vokal tiki mevcuttu. Elde süt sağma fenomeni mevcuttu ve dilini ağız dışında tutması istendiğinde bunu kısa süreli olarak başatabiliyordu. Vital bulgularında ateşi 37.8 °C olarak saptandı. Orofarenks belirgin hiperemik ve hipertrofikti. Laboratuvar testlerinde ASO 927 IU-ml (0-200 IU-ml), C-reaktif protein 38 mg/L (0-5 mg/L) olarak saptandı. Bakılan hemogramında beyaz küre artmış olarak (19.800) saptandı. Anti-nükleer antikor, Romatoid Faktör, biyokimya tetkikleri normal olarak saptandı. Hastanın ekokardiyografisinde kardiyak tutulum saptanmadı. Kranial manyetik rezonans görüntülemesi ve elektroensefalografisi normal olarak değerlendirildi. Boğaz kültüründe GAS - Streptococcus pyogenes üredi. Hastaya Ampisilin-sulbaktam intarvenöz olarak başlandı. Tedavinin 3. gününde şikayetlerinde iyileşme başladı. Hastaya ayda bir Depo penisilin profilaksisi başlandı. Koreiform hareketlerinde 6. ay sonunda belirgin iyileşme izlendi.

Tartışma

Swedo ve ark.'nın^[1] da aralarında bulunduğu bir grup araştırmacı, 1990'ların son yarısında, özellikle streptokoksik enfeksiyonları takiben OKB ve/veya tik bozuklukları ile başvuran bir çocuk subgrubunu tanımlamış ve bu alt grup için PANDAS terimini kullanmışlardır. Takip eden yıllarda PANDAS kavramı çok popüler hale geldi. Aynı zamanda PANDAS'ın farklı yönleri üzerine çok sayıda çalışmanın yayınlandı.^[1, 3]

Obsesif kompulsif bozukluk, genel popülasyonda %1-3 oranında görülen bir problemdir. Obsesyon varlığı (tekrarlayan ve persistan dürtüler ve/veya düşünceler) ve/veya kompulsyonlar (bir kişinin takıntıya tepki olarak ya da şiddetli bir şekilde uygulaması gereken kurallara göre gerçekleştirilmek istediği tekrarlayıcı davranışlar) ana bileşenlerdir. Çocukluk çağı ve adolönsanda 2 yaş grubunda zirve yapar: puberte öncesi 8-12 yaş dönemi ve ikinci olarak postpuber-

tal dönemdir. Bununla birlikte, tipik OKB'de semptomların başlangıcı kademelidir ve genellikle postpubertaldir. Bu vakalar tedaviye daha iyi yanıt verirler. Bazı vakalarda OKB, kronik bir seyir şeklinde tarif edilse de özellikle PANDAS'da semptomların dalgalanması (azalış-artma) dikkate değerdir.^[2,4,5] Bizim her iki hastamızda da OKB tanısı mevcuttu ve bu nedenle tedavi almaktaydılar. Bununla beraber şikayetlerinin enfeksiyon dönemleriyle dalgalı bir seyir göstermesi ve antibiyotik profilaksisiyle beraber şikayetlerin gerilemesi PANDAS'ı destekler nitelikteydi.

Kore çocukluk çağında daha çok SK şeklinde postsreptokoksik bir durum olan ARA'dan sonra karşımıza çıkar. Bununla beraber sıklıkla monofaziktir. Halbuki PANDAS ve buna bağlı ortaya çıkan kore, enfeksiyon dönemleriyle ilişkili olarak kronik bir seyir gösterir yada enfeksiyon dönemleriyle ilişkili olarak alevlenmelerle karşımıza çıkar. Belki de PANDAS ve ARA'da görülen kore arasındaki en önemli fark, ARA'da kardiyak tutulumun var oluşudur.^[6] Bizim her iki hastamızda da tekrarlayan ve enfeksiyon dönemlerinde şiddeti artan koreiform hareketler söz konusuydu. Bakılan ekokardiyografik incelemeleri ise normaldi.

Tik, hızlı, tekrarlayan, ritmik olmayan ve stereotipik motor hareketler veya vokal hareketlerdir. Genellikle dürtüseldir ve istemli olarak sonlandırılabilir. Tik bozuklukları genel olarak bir çocukluk çağı ve adölesan dönemi rahatsızlığıdır. Kronik formlarda, tiklerin başlangıcı 2-7 yaş arasındadır. Semptomların en çok şiddetlendiği dönem ergenlik öncesi (9-12 yaş) dönemdir. Sonrasında erken yetişkinlik döneminde (>14 yaş) semptomların hafiflemesi ve dengelenmesi aşaması vardır. PANDAS tanımının ortaya çıkması ve sonrasında yapılan araştırmalar bize tik bozukluklarındaki bu doğal seyrin aslında bu hastalarda olmamasıdır. Çünkü enfeksiyon dönemleriyle bu şikayetlerde artış söz konusudur.^[1,7] Çalışmamızda hastaların tik bozukluğu şeklindeki hareketlerinin enfeksiyon dönemleriyle artıyor, tedavi sonrası geriliyor olması önemliydi.

Streptokok enfeksiyonlarının SK gibi birçok nöropsikiyatrik bozuklukta rol alabileceği, özellikle çocukluk çağında bu duruma dikkat edilmesi gerektiği birçok çalışmada bildirilmiştir. Sydenham koresi'nin ortaya çıkmasında, hastalardaki monoklonal antikörlerin nöron hücrelerinin yüzeyi ile reaksiyona girmesi ve A grubu karbohidrat epitopu olan N-asetil-beta-D-glukosamin ve lizogangliosid ile çapraz reaksiyon göstermesinin etkili olduğu görülmüştür. Bunun nedeni ise tam olarak aydınlatılamamış ama en çok üzerinde durulan hipotez basal gangliada oluşması muhtemel immün yanıt üzerine olmuştur. Diğer bir hipotez ise kan-beyin bariyerini aşan antikörlerin, antikör aracılı hücre

sinjalini arttırdığını ve beynin kaudat putamen bölgesindeki dopamin salınımını tetikleyerek hareket bozukluğuna yol açtığını önermektedir. Birçok çalışmada, genel olarak S. pyogenes enfeksiyonunun göstergesi olarak kullanılan streptokok antijenlerine (ASO) karşı bağışıklık yanıtının artması, enfeksiyon bulgusu olarak kabul edilir. Altın standart yöntem ise bakterinin kültür ortamında izole edilmesidir.^[7-9] Hastaların özellikle ikincisinde daha yüksek düzeyde olan ASO seviyesi ve her iki hastada da incelenen boğaz kültürlerinde S. Pyogenes üremesi enfeksiyon kanıtını gösterir nitelikteydi.

Güncel çalışmalarda PANDAS'ın etkin tedavisinde antibiyoterapi, adenotonsillektomi, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve bilişsel davranışsal terapinin faydaları incelenmiştir. Adenotonsillektominin etkisi belirsizken, diğer tedavi seçenekleri etkili bulunmuş ama daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.^[10] Bizim çalışmamızda da hastalara antibiyoterapi profilaksisi uygulanmış ve çocuk psikiyatri kliniğince takip ve tedavi açısından değerlendirilmişlerdir.

Sonuç

Bu çalışmamızda çocukluk çağında önemli ve tanı koymanın karışık bir klinik nedeniyle zor olduğu PANDAS, hem çocuk psikiyatristleri hem de çocuk hekimlerince oldukça büyük önem arz etmektedir. Özellikle okul başarısını ve devamlılığını etkiliyor olması dikkate değer olup uygun tedaviyle şikayetlerin gerilemesi yüz güldürücüdür.

Açıklamalar

Bilgilendirilmiş onam: Olgu sunumunun yayınlanması için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – S.K.; Tasarım – O.G.; Kontrol – O.G.; Materyal – S.K., O.G.; Veri toplama ve/veya işleme – S.K., Y.K.; Analiz ve/veya yorumlama – O.G., Y.K.; Kaynak taraması – S.K., Y.K.; Yazan – S.K., O.G.; Kritik revizyon – O.G.

Kaynaklar

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155:264–71.
2. Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK. Overview of Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:562–65.
3. Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr* 2001;138:71–5.
4. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndro-

- me, and tic disorder. *Pediatrics* 2005;116:56–60.
5. Tucker DM, Leckman JF, Scahill L, Wilf GE, LaCamera R, Cardona L, et al. A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1684–91.
 6. Hoekstra PJ, Manson WL, Steenhuis MP, Kallenberg CG, Minderaa RB. Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: A prospective longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:285–92.
 7. Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol* 2004;30:107–10.
 8. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The Human Immune Response to Streptococcal Extracellular Antigens: Clinical, Diagnostic, and Potential Pathogenetic Implications. *Clin Infect Dis* 2010;50:481–90.
 9. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections and their sequelae. *Adv Exp Med Biol* 2008;609:29–42.
 10. Farhood Z, Ong AA, Discolo CM. PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;89:149–53.