

PANDAS Hipotezi

Hasan Cenk MİRZA

Merzifon Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

İlk kez Swedo ve arkadaşları tarafından 1998 yılında tanımlanan “streptokok ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDAS)” terimi, otoimmün temeli olduğu ve A grubu beta-hemolitik streptokoklar tarafından tetiklendiği düşünülen çocukluk çağı nöropsikiyatrik bozukluklarını [obsesif-kompulsif bozukluklar ve tik bozuklukları] ifade etmek için kullanılmaktadır. PANDAS hipotezinin iyi tanımlanmış, özgül bir klinik tablo olup olmadığı halen belirsizliğini korumaktadır. Zira diğer mikrobiyal etkenlerin de (viruslar ve diğer bakteriler) obsesif-kompulsif bozukluklar ve tik bozukluklarıyla ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca PANDAS tanı kriterleri içerisinde yer almayan “anoreksiya nervoza” ve “akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)” gibi psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların da A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarıyla ilişkisi gösterilmiştir. A grubu beta-hemolitik streptokoklar ile semptomlar arasındaki ilişkileri, PANDAS’ın immünolojik temelini ve PANDAS’taki tedavi seçeneklerini araştıran çalışmaların sonuçlarında tutarsızlıklar olduğu görülmektedir. Zira PANDAS hakkında şu ana kadar elde edilen bilgiler genellikle görece küçük, retrospektif çalışmalar ve olgu raporlarına dayanmaktadır. PANDAS tanımının ve tanı kriterlerinin yeniden şekillendirilmesine olanak verecek, daha geniş, iyi dizayn edilmiş, prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu derlemede PANDAS’ın etiolojisi, patogenezi, immünolojik boyutu, klinik bulguları ve tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Streptokok, tik bozukluğu, PANDAS

SUMMARY

PANDAS Hypothesis

The term “pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)” which was first defined by Swedo et al. in 1998, has been used to express the childhood neuropsychiatric disorders [obsessive-compulsive disorders and tic disorders] that are thought to have an autoimmune basis and to be triggered by group A beta-hemolytic streptococci. It is still unclear whether PANDAS hypothesis is a well-defined, isolated clinical entity because other infectious agents like viruses and other bacteria have also been reported to be associated with obsessive-compulsive disorder or tic disorders. Also psychiatric and neurological pathologies such as “anorexia nervosa” and “acute disseminated encephalomyelitis” which were not included in the diagnostic criteria of PANDAS have been shown to be associated with group A beta-hemolytic streptococci infections. Inconsistencies have been seen in the results of the studies which investigated the association between group A beta-hemolytic streptococci and symptoms, immune-mediated basis of PANDAS and the treatment options in PANDAS represent. So far, the information about PANDAS is often derived from relatively small, retrospective, uncontrolled studies or case reports. Larger, well-designed, prospective studies are necessary to remodelling the definition and diagnostic criteria of PANDAS. In this review etiology, pathogenesis, immunology, clinical signs and treatment options of PANDAS were discussed.

Key words: Streptococcus, tic disorder, PANDAS

GİRİŞ

A grubu beta-hemolitik streptokoklar (AGBHS) bakteri kaynaklı tonsillofarenjitlerin en sık nedenidirler⁽¹⁾. Bunun yanında deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına da neden olmaktadır. Sahip oldukları birçok virulans faktörü (M ve F proteinleri, streptolizin O ve S, streptokinaz, hyaluronidaz, vb.) bu enfeksiyonları oluşturmalarında rol oynamaktadır⁽²⁾.

Oluşturdukları enfeksiyon dışı klinik tablolar [akut romatizmal ateş (ARA), glomerülofrit] nedeniyle, AGBHS’ler mikroorganizmalar içerisinde ayrı bir öneme sahiptirler. Bu klinik tabloların, AGBHS’lerin bazı antijenik yapılarının vücut antijenleriyle benzeşmesi, dolayısıyla AGBHS’lere karşı vücut tarafından oluşturulan antikorların vücuttaki bazı yapılara karşı çapraz reaksiyon göstermesi nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır. Örneğin, ARA’nın majör kriterlerinden birisi olan ‘Sydenham koresi’ oluşumunda

Alındığı tarih: 17.09.2015

Kabul tarihi: 16.11.2015

Yazışma adresi: H. Cenk Mirza, Merzifon Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Merzifon, Amasya

e-posta: h_cenkmirza@yahoo.com.tr

streptokok enfeksiyonu sonrası meydana gelen ve bazal ganglionları hedef alan antikörlerin etkisinin olduğu bildirilmektedir⁽³⁾. Sydenham koresi; ekstremitelerde uçlarında amaçsız, istemsiz ani hareketler, kas güçsüzlüğü, koordinasyon güçlüğü ve duygusal değişkenlikle karakterizedir.

TARİHÇE

Sydenham koresi ilk olarak 1686 yılında İngiliz hekim Thomas Sydenham tarafından tanımlanmıştır. Sir William Osler ise, günümüzden bir asırdan uzun bir süre önce Sydenham koreli hastalarda “yineleyici davranışları” tanımlamıştır. Sydenham koresinin gidişi sırasında sıklıkla obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir⁽⁴⁾.

Swedo ve ark.⁽⁵⁾, Sydenham koresinin oluşum mekanizması ile benzer mekanizma sonucu oluştuğuna inandıkları ve “streptokok ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDAS)” olarak adlandırdıkları bir terimi gündeme getirmiş, 1998 yılında ilk 50 PANDAS olgusunu yayınlamışlardır.

Etiyoloji ve Patogenez

A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası Sydenham koresi oluşumunun patogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte, en çok kabul edilen görüş “moleküler taklit mekanizması”dır⁽⁶⁾. Zira streptokokların hücre membranları ile santral sinir sistemindeki (SSS) *nucleus caudatus* ve *nucleus subthalamicus* arasında çapraz reaksiyonların varlığı gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Kirvan ve ark.⁽⁶⁾, Sydenham koreli hastalardan elde edilen ve streptokokların hücre duvarında bulunan N-asetil-beta-D-glukozamin (GlcNAc) karbonhidratını hedef alan monoklonal antikörlerin, insan santral sinir sistemindeki lizogangliozid GM1 ile çapraz reaksiyon verdiğini göster-

mişlerdir. Lizogangliozid GM1’in nöronal sinyal transdüksiyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Aynı çalışmada bu antikörlerin kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinazı (*Cam Kinaz II*) aktive ettiği gösterilmiştir. *Cam Kinaz II*’nin ise davranış, öğrenme, hafıza, nörotransmitter sentezi ve salınımında fonksiyon gösterdiği bilinmektedir.

Sydenham koreli hastaların plazmaferez, intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve kortikosteroid gibi immünomodülatör tedavilerden yarar görmesi, hastalığın immün sistem kaynaklı sorunlar nedeniyle geliştiğini doğrular niteliktedir⁽⁸⁾.

Swedo ve ark.⁽⁵⁾, Sydenham koresinin gelişim mekanizmasını, PANDAS için örnek bir model olarak almış; etiyolojik ajanın dozunun kore gelişimine neden olacak kadar yeterli olmadığı durumda, çocuklarda yalnızca tikler ve obsesif-kompulsif bozuklukların (OKB) ortaya çıkabileceğini öne sürmüşlerdir.

PANDAS kriterlerine uyan hastalarda anti-nöronal antikör varlığının araştırıldığı farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Anti-nöronal antikörlerin varlığını gösteren çalışmaların^(9,10) yanı sıra bu antikör düzeylerinin PANDAS tanılı hastalar ile kontrol gruplarında anlamlı farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur^(11,12). Bu farklılıkların nedenlerinden birisinin metodolojik olabileceği düşünülmektedir (insan nöral antijeni yerine tavşan nöral antijeni kullanılması; antijen hazırlama veya antikör saptamada farklı yöntemlerin kullanılması gibi). Anti-nöronal antikörlerin araştırıldığı çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar PANDAS hipotezinin doğruluğu konusunda şüphe uyandırmakla birlikte, PANDAS tanısı konan hastaların IVIG, plazma değişimi gibi tedavilerden yarar görmesi, bu hipotezde immün sistemin rolü olduğunu düşündürmektedir⁽¹³⁾.

Hastalığın immünolojik boyutu

Sydenham koresinde olduğu gibi, PANDAS'ta da AGBHS enfeksiyonu tarafından tetiklenen otoimmün mekanizmaların rolü olduğu sanılmaktadır. AGBHS antijenlerine maruz bırakılan kobaylarda meydana gelen immünolojik yanıtın incelendiği çalışmalar mevcuttur.

Hoffman ve ark.⁽¹⁴⁾ bir grup kobayın deri altına AGBHS homojenatı enjeksiyonu yapmışlardır. Belirli bir süre sonunda bu kobaylardan aldıkları serumu, yine kobay beyni ile muamele etmişlerdir. AGBHS homojenatı enjeksiyonu yapılmayan kontrol grubu kobayların serumlarının hiç birisi, beynin herhangi bir bölgesinde immünolojik bir reaksiyona neden olmamıştır. Fakat AGBHS homojenatı enjeksiyonu yapılan kobayların bir kısmının serumları beynin “derin serebellar çekirdek, globus pallidus ve talamus” bölgelerinde immünolojik reaksiyona neden olmuştur. Ayrıca Hoffman ve ark.⁽¹⁴⁾ bu çalışmalarında, serumlarında “derin serebellar çekirdek”e karşı antikor saptanan kobayların beyinlerindeki “derin serebellar çekirdek” bölgesinde IgG antikorlarının birikimini göstermişler; bu bölgedeki antikor birikimi ile kobaylarda meydana gelen davranış değişiklikleri arasındaki ilişkiye de dikkat çekmişlerdir.

Kobaylarda yapılan bir başka çalışmada⁽¹⁵⁾, AGBHS antijenleri verilerek bağışık yanıt oluşturulan kobayların serumları nöron hücreleri ile muamele edildikten sonra, nöron hücrelerinde artmış *Cam Kinaz II* aktivitesi gözlenmiştir. Kobayların serumlarının anti-IgG antikorlarıyla muamelesinden sonra bu aktivitenin azaldığı tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada, AGBHS antijenleri verilerek bağışık yanıt oluşturulan kobayların beyinlerinde, kontrol grubuna göre dopamin düzeyinin artmış, glutamat düzeyinin ise azalmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu kobayların serumlarının insan dopamin reseptörü (D1 ve D2) antijenleri ile, kontrol grubu

serumlarından daha şiddetli immünolojik reaksiyon oluşturduğu, ELISA yöntemi ile tespit edilmiştir. Bu immünolojik reaksiyon “Western Blot” yöntemiyle de doğrulanmıştır. Aynı çalışmada Sydenham koreli ve PANDAS tanılı hastaların serumlarındaki IgG antikorlarının da, kobaylarda gözlendiği gibi kontrol grubuna göre dopamin reseptör antijenleriyle daha şiddetli immünolojik reaksiyona neden olduğu gösterilmiştir. AGBHS antijenlerine maruz kalan kobayların çeşitli motor semptomlar ve kompulsif davranışlar gösterdiği de bu çalışmada vurgulanan noktalar arasındadır.

Şu ana kadar yapılan çalışmalar ışığında Sydenham koresinde, AGBHS enfeksiyonu sonrası oluşan bazı antikorların nöron hücreleri yüzeyinde bulunan antijenlere bağlanarak, bu hücrelerde *Cam Kinaz II*'yi aktifleştirebildiği düşünülmektedir. *Cam Kinaz II* aktivasyonunun nöron hücrelerinden dopamin salınımına neden olabileceği, dopaminin de hareket bozukluklarına neden olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁶⁾. Sydenham koresi oluşumu, PANDAS için de bir model teşkil ettiği için, bu mekanizmanın PANDAS'ta da geçerli olabileceği sanılmaktadır.

Bir B lenfosit yüzey belirteci olan D8/17'nin ekspresyonundaki artışın, ARA gelişimi için bir risk faktörü olduğundan bahsedilmektedir⁽⁴⁾. PANDAS ile, ARA'nın majör kriterlerinden birisi olan “Sydenham koresi”nin benzer mekanizmalar nedeniyle olduğu hipotezinden yola çıkılarak, D8/17 belirtecinin OKB ve tik bozukluğu olan hastalarda araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. PANDAS tanılı 27, Sydenham koreli 9 hasta ile 24 kişilik sağlıklı kontrol grubunun dâhil edildiği bir çalışmada, D8/17 pozitiflik oranı PANDAS, Sydenham koresi ve kontrol gruplarında sırasıyla %85, %89 ve %17 olarak bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Çocukluk çağı başlangıçlı OKB ve/veya Tourette sendromu (bir çeşit tik bozukluğu) bulunan 31 hasta ile 21 kişilik kontrol grubunun dâhil edildiği bir başka çalışmada;

hastalardaki D8/17 pozitifliği oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir⁽¹⁸⁾. Yapılan bazı çalışmalarda ise D8/17 belirteci pozitifliği ile OKB ve tik bozukluğu arasında bir ilişki bulunmamıştır^(19,20). D8/17 belirteci taşıyan B lenfositlerini saymada kullanılan yöntemlerin farklılık göstermesi (Floresan mikroskopi veya akım sitometrisi gibi), D8/17 belirtecini saptamada kullanılan “IgM tipindeki monoklonal antikorun” moleküler yapısının stabil olmaması ve bu antikorun ticari olarak kullanıma sunulmaması gibi faktörlerin, çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıkların nedenlerinden bazıları olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda standart yöntemler ve daha yüksek sayıda hasta ile kontrol gruplarının kullanılması, D8/17 belirteci ile ilgili daha sağlıklı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilecektir.

Nörogörüntüleme

Sydenham koreli hastalar ile PANDAS tanılı hastaların santral sinir sisteminde meydana gelen değişiklikleri görüntülemek amacıyla yapılan sınırlı sayıda radyolojik çalışma mevcuttur. Çalışmaların çoğunda Sydenham koreli hastalarda patolojik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değişikliği gözlenmemiştir⁽²¹⁾. Bunun yanında Sydenham koreli hastalar ile PANDAS tanılı hastalarda nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus boyutlarının kontrol gruplarına göre daha büyük olduğunun gösterildiği çalışmalar da vardır^(22,23). Bazal ganglionlardaki bu boyut artışının, immün yanıt sonrası meydana gelen reaksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir.

PANDAS TANI KRİTERLERİ ve KLİNİK

Swedo ve ark.⁽⁵⁾ 1998 yılında, 50 adet PANDAS olgusunu tanımladıkları çalışmada, PANDAS için 5 adet tanı kriterinden söz etmiştir. PANDAS tanı kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu kriterleri taşıyan 50 olgu retrospektif olarak değerlendirildiğinde, PANDAS’ın her iki cinste de

Tablo 1. PANDAS tanı kriterleri.

1. Obsesif-kompulsif bozukluk veya bir tik bozukluğunun bulunması.
2. Pediatrik başlangıç (3 yaş ile puberte başlangıcı dönemleri arası).
3. Belirtilerin aniden başlaması veya belirtilerde dramatik alevlenmelerle karakterize bir gidişin olması.
4. Belirtilerin başlangıcı veya alevlenmesi ile A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonu arasında zamansal bir ilişkinin varlığı.
5. Alevlenme sırasında anormal nörolojik bulguların (hiperaktivite, koreiform hareketler, tikler) varlığı.

görülmeyle birlikte, erkeklerde daha sık (2.6:1) görüldüğü belirtilmiştir. PANDAS’ta sık görülen obsesyonlar arasında kontaminasyon obsesyonları, kendine/başkalarına zarar verme obsesyonları, cinsel obsesyonlar ve dini obsesyonların bulunduğu; bunun yanında motor ve vokal tiklerin hastalarda görülebildiği belirtilmiştir. Ayrıca hastaların bu semptomlarının veya semptomlardaki alevlenmelerinin ani bir şekilde başladığı (belirli bir hafta veya gün) fakat yavaş bir şekilde kaybolduğu bu çalışmada vurgulanan noktalar arasındadır.

Streptokok enfeksiyonlarının çocuklar arasında yaygın olduğu, fakat nöropsikiyatrik semptomların yaygın olmadığı bildirilmektedir⁽²⁴⁾. Bu durum, bazı çocukların streptokok enfeksiyonu sonrası PANDAS olarak adlandırılan tablonun gelişimi için daha yatkın olup olmadığı sorusunun sorulmasına neden olabilecektir. Bu konuya ışık tutabilecek bir çalışmada 54 PANDAS tanılı hastanın ebeveyn (n=100) ve kardeşlerinde (n=57) tik ve OKB sıklığı araştırılmıştır⁽²⁵⁾. Bu çalışmada ebeveyn ve kardeşlerdeki tik ve OKB sıklığı, sağlıklı insanlar için bildirilenden daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu PANDAS olarak adlandırılan tablonun gelişimine genetik yatkınlığın katkıda bulunabileceği olasılığını akla getirmektedir.

Laboratuvar

Swedo ve ark.⁽⁵⁾, çocuklardaki semptomların

başlangıcı/alevlenmesi ile AGBHS enfeksiyonu arasındaki ilişkinin saptanması için boğaz kültürü ve streptokoklara karşı oluşan antikorları (ASO, anti-DNaz B) kullanmışlardır. Fakat tek bir semptom alevlenmesi sırasında alınan kan örneğinde saptanan antistreptokokal antikor titresi yüksekliğinin, PANDAS tanısı için yeterli olmayacağını vurgulamışlardır. Zira bu antikor titrelerinin enfeksiyondan aylar sonra bile yüksek kalabildiği bilinmektedir. Dolayısıyla yeni geçirilen bir enfeksiyon tanısı için, başta antistreptokokal antikor titresinin ölçülmesi, birkaç hafta sonra tekrar ölçülerek antikor titresinde anlamlı bir artış olup olmadığının saptanması tavsiye edilmektedir⁽²⁴⁾. Bunun yanında, ASO antikor titresinin streptokok enfeksiyonundan 3-6 hafta sonra; anti-DNaz B antikor titresinin ise 6-8 hafta sonra en yüksek düzeyine ulaştığı bilinmektedir. Hastalardan kan örnekleri alınırken bu sürelerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Yanıt bekleyen sorular

PANDAS hipotezini araştıran çalışmalar incelendiğinde tartışmalı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. Kimi çalışmalarda AGBHS enfeksiyonu ile OKB veya tik bozukluğu arasındaki ilişki gösterilmişken^(26,27) kimi çalışmalarda ise böyle bir ilişki saptanmamıştır^(28,29). Murphy ve ark.⁽²⁶⁾ 1998 ile 2000 yılları arasında, yaş ortalaması 7 olan, 12 çocuk hastaya PANDAS tanısı koymuşlardır. Tüm bu hastalarda “akut AGBHS tonsillofarenjiti” sonrası, ani başlangıçlı OKB gözlendiğini vurgulamışlardır. Aynı araştırmacılar, çalışmalarında AGBHS enfeksiyonu tanısı için kültür, hızlı antijen saptama testi veya serolojik testler kullandıklarını belirtmiş, enfeksiyonun tedavisi için 5 hastaya penisilin, 1 hastaya amoksisilin/klavulanik asit, 6 hastaya ise sefalosporin grubu antibiyotik uyguladıklarından bahsetmişlerdir. Antibiyotik tedavisi sonrası, hastaların nöropsikiyatrik semptomlarının kaybolduğunu vurgulamışlardır. Cardonna ve

ark.⁽³⁰⁾ tik bozukluğu olan 150 çocuk ile, sağlıklı 150 kişilik kontrol grubunu dahil ettikleri bir olgu-kontrol çalışması yapmışlardır. Tik bozukluğu bulunan hasta grubundaki ortalama ASO titresini, kontrol grubundaki ortalama ASO titresinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca, tik bozukluğu olan hasta grubunu kendi içerisinde incelediklerinde, tik bozukluklarının şiddetiyle ASO titrelerinin yüksekliği arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır.

Luo ve ark.⁽²⁸⁾ ise yaşları 7 ile 17 arasında değişen OKB ve/veya Tourette sendromu tanılı 47 hasta (37’si Tourette sendromu, 27’si OKB, 17’si hem Tourette sendromu hem OKB hastası) ile sağlıklı 19 kişilik kontrol grubunu çalışmalarına dâhil etmişlerdir. İlk olarak hasta ve kontrol gruplarını D8/17 belirteci yönünden karşılaştırdıklarında; “Bu belirtece sahip B lenfosit oranının” hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, 30 hasta ile 17 kişilik kontrol grubunu ileriye yönelik izleyebilmişler, hastalar ve kontrol grubunda meydana gelen yeni AGBHS enfeksiyon sayılarını yıllık olarak hesaplamışlar fakat arada anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ayrıca ileriye yönelik izledikleri 30 kişilik hasta grubunun “nöropsikiyatrik semptomlarındaki akut alevlenme sayılarını” da yıllık olarak hesaplamışlardır. Çalışmalarında, yeni geçirilen AGBHS enfeksiyonları ile ‘nöropsikiyatrik semptomlardaki akut alevlenmeler’ arasındaki ilişkiyi rastlantısal bir ilişkiden daha anlamlı bulmamışlardır. Diğer bir deyişle, AGBHS enfeksiyonlarının açık bir şekilde nöropsikiyatrik semptom alevlenmelerini tetiklediğini gösterememişlerdir. Bunun yanında, yalnızca AGBHS’lere özgül bir otoimmün patogeneze sonucu OKB ve tik bozukluğunun oluştuğu kanıtlanamamıştır⁽³¹⁾. Zira *Mycoplasma pneumoniae*⁽³²⁾, *Borrelia burgdorferi*⁽³³⁾ ve herpesviruslarla⁽³⁴⁾ Tourette sendromu ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Müller

ve ark.⁽³²⁾, 29 Tourette sendromu hastası ile 29 kişilik kontrol grubunu çalışmalarına dâhil etmişlerdir. On yedi Tourette sendromu hastasının serumlarında *M. pneumoniae*'ya karşı yüksek titrede antikor saptarken yalnızca 1 adet kontrol grubu hastasında yüksek titrede anti-*M. pneumoniae* antikor saptamışlardır. *M. pneumoniae*'nin tik bozukluklarının etiyolojisinde, hesaba katılması gereken bir etken olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca AGBHS enfeksiyonu tarafından "anoreksiya nervoza"⁽³⁵⁾ ve "akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)"⁽³⁶⁾ gibi, OKB ile tik bozukluğundan daha farklı psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların tetiklenebileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu bilgiler ışığında PANDAS'ın özgül bir klinik terim olup olmadığının sorgulanması ve tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesi doğru bir yaklaşım olabilecektir.

Tedavi

PANDAS'ın klinik tanısı ve patofizyolojisindeki bazı belirsizlikler nedeniyle, tedavisi ile ilgili belirsizlik de devam etmektedir. Bununla birlikte, PANDAS'ın ilaçla tedavisine ilişkin genellikle olgu bildirimlerine dayanan veriler mevcuttur⁽⁴⁾. Penisilin profilaksisinin ARA'daki alevlenmeleri azalttığı bilinmektedir. Dolayısıyla Sydenham koresi ve PANDAS patofizyolojisindeki benzerlik nedeniyle penisilin profilaksisinin PANDAS'lı hastalardaki nöropsikiyatrik alevlenmeleri azaltabileceği düşünülmüştür⁽³⁷⁾. Snider ve ark.⁽³⁸⁾ tarafından yapılan çalışmada, penisilin veya azitromisin kullanılarak uygulanan profilaksinin PANDAS'taki nöropsikiyatrik alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir. PANDAS tanılı 37 çocuğu kapsayan sekiz aylık, çift-kör bir çalışmada ise penisilin profilaksisinin plasebodan farklı olmadığı ortaya konulmuştur⁽³⁹⁾.

"PANDAS post-streptokokal otoimmün bir hastalıkta, hastalar plazma değişimi veya IVIG tedavisine yanıt verebilir" düşüncesiyle yapılan

ve 29 hastanın dâhil edildiği bir çalışma da mevcuttur. Bu çalışmada 10 hasta plasebo grubuna dâhil edilmiş, 10 hastaya plazma değişimi tedavisi, 9 hastaya ise IVIG tedavisi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda hem plazma değişimi hem de IVIG tedavisinin semptomları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾.

Ayrıca 9 yaşındaki PANDAS tanılı bir erkek çocuğun tonsillektomi sonrası semptomlarının kaybolduğunun gösterildiği bir olgu raporu⁽⁴⁰⁾ ile PANDAS tanılı iki kardeşin semptomlarının yine tonsillektomi sonrası gerilediğinin gösterildiği bir olgu raporu da mevcuttur⁽⁴¹⁾.

Sonuç

PANDAS hipotezinin iyi tanımlanmış, farklı ve özgül bir tablo olup olmadığı hâlen belirsizliğini korumaktadır. Hastaların immünomodülatör tedavilere yanıt vermesi, PANDAS hipotezinin patogenezinde immün sistemin rolü olabileceğini göstermektedir. AGBHS dışındaki farklı mikrobiyal etkenlerin de PANDAS'taki nöropsikiyatrik semptomlara neden olabileceğinin gösterilmesi ve AGBHS ile şu anki PANDAS tanı kriterlerinde yer almayan farklı psikiyatrik/nörolojik bozuklukların ilişkisinin gösterilmesi, PANDAS tanımının ve tanı kriterlerinin sorgulanması gerektiği sonucunu doğurmaktadır.

Şu ana kadar yapılan çalışmaların genelde az sayıda hasta ile yapılan retrospektif çalışmalar olması, daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubunun dâhil edildiği, iyi dizayn edilmiş, prospektif çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Leblebicioğlu H.** Akut tonsillofarenjit. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı, İstanbul, 2008:731-41.
2. **Sancak B.** Streptococcus. In: Özkuyumcu C, ed.

- Hacettepe Mikrobiyoloji Serisi-1, Klinik Bakteriyoloji El Kitabı. 1. baskı, Ankara, 2009: 23-39.
3. **Pons R.** Sydenham's chorea, PANDAS, and other post-streptococcal neurological disorders. In: Frucht SJ, ed. Movement disorder emergencies, diagnosis and treatment. 2nd ed. New York: Springer, 2013:163-78. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60761-835-5_13
 4. **Bayraktar E, Kala Y.** Obsesif-kompulsif bozukluğun etyopatogenezinde yeni bir boyut: PANDAS. *Bull Clin Psychopharmacol* 2000; 10:144-52.
 5. **Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al.** Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155:264-71.
 6. **Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW.** Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 2003; 9:914-20. <http://dx.doi.org/10.1038/nm892>
 7. **Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, Williams RC Jr.** Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; 144:1094-110. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.144.4.1094>
 8. **Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE.** Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005; 20:424-9. <http://dx.doi.org/10.1177/08830738050200050601>
 9. **Pavone P, Bianchini R, Parano E, et al.** Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol* 2004; 30:107-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(03\)00413-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(03)00413-2)
 10. **Dale RC, Heyman I, Giovannoni G, Church AW.** Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 187:314-9. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.187.4.314>
 11. **Singer HS, Loiselle CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH.** Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS. *Mov Disord* 2004; 19:406-15. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20052>
 12. **Dale RC, Church AJ, Candler PM, Chapman M, Martino D, Giovannoni G.** Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 2006; 66:1612. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000226832.36908.4c>
 13. **Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al.** Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354:1153-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)12297-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)12297-3)
 14. **Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI.** A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci* 2004; 24:1780-91. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0887-03.2004>
 15. **Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, et al.** Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:2076-87. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2012.56>
 16. **Cunningham MW.** Molecular mimicry, autoimmunity and infection in the pathogenesis of rheumatic fever. *International Congress Series* 2006; 1289:14-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ics.2005.12.004>
 17. **Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, et al.** 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. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.154.1.110>
 18. **Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, et al.** B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry* 1997; 154:402-7. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.154.3.402>
 19. **Morer A, Vi-as O, Lázaro L, Bosch J, Toro J, Castro J.** D8/17 monoclonal antibody: an unclear neuropsychiatric marker. *Behav Neurol* 2005; 16:1-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2005/795343>
 20. **Inoff-Germain G, Rodríguez RS, Torres-Alcantara S, Díaz-Jimenez MJ, Swedo SE, Rapoport JL.** An immunological marker (D8/17) associated with rheumatic fever as a predictor of childhood psychiatric disorders in a community sample. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44:782-90. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-7610.00163>
 21. **Moretti G, Pasquini M, Mandarelli G, Tarsitani L, Biondi M.** What every psychiatrist should know about PANDAS: a review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008; 4:13. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-0179-4-13>
 22. **Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, et al.** Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995; 45:2199-202. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.12.2199>
 23. **Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE.** MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000; 157:281-3. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.281>
 24. **de Oliveira SK.** PANDAS: a new disease? *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83:201-8. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1615>
 25. **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 Psychiatr* 2000; 39:1120-6.

- <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200009000-00011>
26. **Murphy ML, Pichichero ME.** Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:356-61.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.156.4.356>
 27. **Giulino L, Gammon P, Sullivan K, et al.** Is parental report of upper respiratory infection at the onset of obsessive-compulsive disorder suggestive of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:157-64.
<http://dx.doi.org/10.1089/104454602760219199>
 28. **Luo F, Leckman JF, Katsovich L, et al.** Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics* 2004; 113:e578-85.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.6.e578>
 29. **Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, et al.** Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:848-56.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.158.9.848>
 30. **Cardona F, Orefici G.** Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr* 2001; 138:71-5.
<http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.110325>
 31. **Shulman ST.** Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:127-30.
<http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32831db2c4>
 32. **Müller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M.** *Mycoplasma pneumoniae* infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2004; 129: 119-25.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2004.04.009>
 33. **Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, Wilske B, Müller N.** Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet* 1998; 351:418-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78357-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78357-4)
 34. **Turley JM.** Tourette-like disorder after herpes encephalitis. *Am J Psychiatr* 1988; 145:1604-5.
<http://dx.doi.org/10.1176/ajp.145.12.1604a>
 35. **Sokol MS.** Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10:133-45.
<http://dx.doi.org/10.1089/cap.2000.10.133>
 36. **Dale RC, Church AJ, Cardoso F, et al.** Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 2001; 50:588-95.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.1250>
 37. **Macerollo A, Martino D.** Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An evolving concept. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2013; 3:1-13.
 38. **Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE.** Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57:788-92.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.035>
 39. **Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, et al.** A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1564-71.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00020-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00020-7)
 40. **Batuecas Caletrió A, Sánchez González F, Santa Cruz Ruiz S, Santos Gorjón P, Blanco Pérez P.** PANDAS Syndrome: a new tonsillectomy indication? *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59:362-3.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519\(08\)75557-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519(08)75557-2)
 41. **Orvidas LJ, Slattery MJ.** Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist. *Laryngoscope* 2001; 111:1515-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200109000-00005>