



Projekto vykdytojas:
VŠĮ Vilniaus universiteto
ligoninė Santaros klinikos

Finansuojama iš Europos
regioninės plėtros fondo

www.esinvesticijos.lt



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmų programa

PEDIATRINIŲ AUTOIMUNINIŲ NEUROPSICHIATRINIŲ SUTRIKIMŲ (PANDAS/PANS) DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

2019-2022

Rengėjai:

Dr. Rūta Praninskienė (Metodikos vadovė)

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Vaikų neurologijos skyriaus gydytoja vaikų neurologė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų epilepsijos ir miego sutrikimų kompetencijos centro koordinatorė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Doc. dr. Jurgita Grikinienė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Vaikų neurologijos skyriaus gydytoja vaikų neurologė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų retų nervų ir raumenų ligų kompetencijos centro koordinatorė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Dovilė Kalibatiienė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Retų ligų koordinavimo centro klinikinio poskyrio vaikų retų ligų gydytoja

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Viktoras Sutkus

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Retų ligų koordinavimo centro vaikų retų ligų gydytojas

Recenzavo:

Dr. Rūta Samaitienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Prof. dr. Milda Endzinienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

Lietuvos vaikų ir paauglių psichiatrų draugija

Patvirtino:

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2022 m. kovo 22 d. posėdžio protokolas Nr. 98)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba
(2020 m. liepos 15 d. posėdžio nutarimas Nr. (1.1) 150000-TP-9-1)

TURINYS

1. BENDROJI DALIS	4
1.1. Trumpiniai	4
1.2. Įvadas.....	5
1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS).....	8
2. KLINIKINIAI LIGOS SIMPTOMAI.....	9
3. LABORATORINĖ LIGOS DIAGNOSTIKA	11
4. LIGOS GYDYMAS.....	14
4.1. PANDAS ir PANS gydymas antibiotikais ir adenotonzilektomija.....	14
4.2. PANS ir PANDAS gydymas imunomoduliuojančia terapija.....	16
4.2.1. Steroidų ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo skyrimas PANDAS ir PANS gydyti	19
4.2.2. Kita imunomoduliuojanti terapija PANDAS/PANS gydyti	26
4.3. PANDAS ir PANS simptominis gydymas ir nemedikamentinės intervencijos	30
4.3.1. Obsesinio kompulsinio sutrikimo (OKS) simptomai.....	30
4.3.2. Nepakankamas maisto ir skysčių vartojimas	31
4.3.3. Tikai.....	31
4.3.4. Irzlumas ir agresyvumas	32
4.3.5. Nerimas	32
4.3.6. Aktyvumo ir dėmesio sutrikimo (ADS) simptomai	33
4.3.7. Miego sutrikimai	33
4.3.8. Depresija	34
4.3.9. Psichozė	34
4.3.10. Skausmas.....	34
5. ILGALAIKĖ PACIENTO STEBĖSENA.....	36
6. ATMINTINĖ PACIENTUI / TĖVAMS.....	37
7. LITERATŪROS SĄRAŠAS	39

1. BENDROJI DALIS

1.1. Trumpiniai

ADS – aktyvumo ir dėmesio sutrikimas

AĮM – atvirkštinio įpročio mokymas

ANA – antinukleariniai antikūnai

ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)

anti - D1 ir anti - D2 – antikūnai prieš dopamino receptorių D1 ir D2

anti - lysoGM1 – antikūnai prieš lysoGM1

anti - NMDAR encefalitas – antikūnai prieš N – metil- D - aspartato receptorių

anti - β Tub – antikūnai prieš β tubuliną

anti - DN Razės B – antideoksiribonukleazės B antikūnai

ASO – antistreptolizino O titras

CaKM-II – kalmodulino kinazė II

CANS – vaikystės ūminiai neuropsichiatriniai simptomai (angl. *Childhood acute neuropsychiatric symptoms*)

CNS – centrinė nervų sistema

CRB – C reaktyvusis baltymas

EAP – ekspozicijos ir atsako prevencija

EBV – Epšteino Baro virusas

EEG – elektroencefalograma

EKG – elektrokardiograma

ENA – išgaunamieji (ekstrakciniai) branduolių antigenai (angl. *extractable nuclear antigens*)

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

IgA – imunoglobulinas A

IVIG – intraveninis žmogaus imunoglobulinas

KET – kognityvinė elgesio terapija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NP - SRV- neuropsichiatrinė sisteminė raudonoji vilkligė

OKS – obsesinis kompulsinis sutrikimas

PANDAS – pediatriškas autoimuninis su streptokokine infekcija susijęs neuropsichiatriškas sindromas (angl. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococci*)

PANS – pediatriškas ūminis neuropsichiatriškas sindromas (angl. *pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome*)

PGR – polimerazių grandininė reakcija

PNS – periferinės nervų sistemos

PSG – polisomnografija

REM miegas – paradoksinis miegas (angl. *rapid eye movement sleep*)

SC – Sydenhamo chorėja (s. reumatinė chorėja)

SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

TĮM – tėvų įgūdžių mokymas

TVEI – tikų visapusiška elgesio intervencija

1.2. Įvadas

Pediatriškas autoimuninis su streptokokine infekcija susijęs neuropsichiatriškas sindromas (PANDAS) ir pediatriškas ūminės pradžios neuropsichiatriškas sindromas (PANS) diagnostikos ir gydymo rekomendacijos skirtos visų specialybių gydytojams ir slaugos specialistams, prižiūrintiems pacientus, sergančius autoimuninėmis CNS ligomis.

Imuninės sistemos aktyvacija būdinga daugeliui neurologinių ar psichiatrinių būklių. Yra didelė įvairių imuninių mechanizmų nulemtų ligų grupė, pažeidžianti CNS ir sukelti įvairių neuropsichiatriškas simptomų. Jos esminė patogenezės grandis – autoimuninis tam tikrų smegenų struktūrų uždegimas (1, 2). Autoimuninių ligų ir neuropsichiatriškas simptomų pasireiškimo sąsajos aprašomos jau nuo XX a. pradžios (2, 3). Pastarąjį dešimtmetį nustatyta ir aprašyta daug įvairių neurologinių ir psichiatrinių sindromų, susijusių su sutrikusia imuninės sistemos funkcija ir organizme sintezuojamais specifiniais autoantikūnais. Literatūroje nurodoma, kad autoimuninės kilmės pažeidimas sudaro tik apie 1 proc. visų CNS ligų, bet gali būti, kad tikrasis autoimuninių CNS pažeidimų dažnis yra didesnis, nes nustatyti šiuos susirgimus sudėtinga (3). Autoimuninis centrinės nervų sistemos (CNS) ir periferinės nervų (PNS) sistemos pažeidimas vaikams gali atsirasti sergant įvairiomis autoimuninėmis ir autouždegiminėmis ligomis. Pradinėse ligos stadijose neurologiniai ir (arba) psichiatriniai simptomai nėra labai būdingi tam tikrai ligai, todėl

jų diagnostika ir diferencinė diagnostika yra sudėtingos: įprastų klinikinėje praktikoje atliekamu tyrimų rezultatai nėra informatyvūs, specifiniai tyrimai yra sunkiai prieinami, o ir juos atlikus klinikinė gautų laboratorinių tyrimų rezultatų interpretacija yra nevienareikšmiška.

Yra net keletas žinomų vaikystėje prasidedančių autoimuninių CNS susirgimų:

- autoimuniniai encefalitai, iš kurių geriausiai aprašytas yra autoimuninis antikūnų prieš N - metil, D - aspartato receptorių sukeltas encefalitas (anti - NMDAR encefalitas);
- neuropsichiatrinė sisteminė raudonoji vilkligė (NP - SRV);
- su streptokokine infekcija susiję neuropsichiatriniai sindromai – Sydenhamo chorėja (SC), pediatriškas autoimuninis su streptokokine infekcija susijęs neuropsichiatrinis sindromas (angl. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections* - PANDAS);
- pediatriškas ūminis neuropsichiatrinis sindromas (angl. *pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome* - PANS) ir naujai aprašomas nozologinis vienetas – vaikystės ūminiai neuropsichiatriniai simptomai (angl. *childhood acute neuropsychiatric symptoms* - CANS).

Geriausiai žinomas vaikų autoimuninio CNS pažeidimo rizikos veiksnys yra infekcijos. A grupės β -hemolizinio streptokoko (*S. pyogenes*) sukeltos infekcijos komplikacijos yra šios: Sydenhamo chorėja (SC), dar žinoma kaip reumatinė chorėja, ir pediatriškas autoimuninis su streptokokine infekcija susijęs neuropsichiatrinis sindromas (PANDAS). Bendras neurologinių komplikacijų dažnis Danijoje po persirgtų streptokokinių infekcijų yra 0,55 atv./100 000 gyventojų (3). Nors ryšys tarp β -hemolizinio streptokoko sukeltos infekcijos ir SC arba PANDAS simptomų atsiradimo pastebėtas seniai, ligų patogenezė nėra visiškai aiški. SC ir PANDAS simptomai dažniausiai prasideda praėjus keletui savaičių ar mėnesių po *S. pyogenes* faringito ar besimptomės infekcijos, taigi mikroorganizmas gali būti eradikuotas prieš prasidedant CNS pažeidimui (4, 5). Manoma, kad neuropsichiatrinis simptomus sukelia autoantikūnų, susiradusių dėl molekulinės mimikrijos su *S. pyogenes* antigenais, kryžminė reakcija su smegenų pamato branduoliais. Genetiniai organizmo faktoriai, lemiantys PANDAS išsivystymą, taip pat svarbūs. Teigiama, kad nors PANDAS patogenezė panaši į SC, sergant PANDAS vaikams reumatinio kardito požymių nenustatoma ir reumato išsivystymo rizika yra ne didesnė nei bendroje populiacijoje (6).

Pastebėta, kad kai kuriems vaikams, turintiems į PANDAS panašių simptomų, nepasireiškė simptomų ryšys su streptokokine infekcija, todėl 2012 m. S. Swedo ir kiti autoriai pasiūlė terminą

„pediatrinis ūminis neuropsichiatrinis sindromas“ (PANS) (5, 12). PANS yra gana nauja koncepcija, apimanti kitų infekcinių sukėlėjų indukuotus neuropsichiatrinius sindromus, taip pat dėl toksinių medžiagų, metabolinių ligų ir kitų priežasčių atsiradusios imuninės disfunkcijos sukeltus neuropsichiatrinius simptomus (5, 12). Dažnai PANS pacientų šeimos anamnezėje būna įvairių neurologinių ar psichiatrinų ligų, autoimuninių ir autouždegiminių ligų, pasikartojančių infekcijų ir imunodeficitų. PANS etiologija nėra žinoma, manoma, kad tai galėtų būti kitų (ne β -hemolizinio streptokoko) infekcinių ligų sukėlėjų (*M. pneumoniae*, *B. burgdorferi*, gripo viruso, EBV) indukuota autoimuninė liga. Be to, PANS gali būti siejama su įvairiomis autoimuninėmis ligomis: SRV, vaistų sukelta vilklige, Behčeto liga, antifosfolipidiniu sindromu, Sjögreno sindromu ar imunodeficitais.

Vėliau buvo pradėta vartoti dar platesnė sąvoka – „vaikystės ūminiai neuropsichiatriniai simptomai“ (CANS). Pradinėse ligų stadijose neurologiniai ir (arba) psichiatriniai simptomai nėra labai būdingi šiai ligai, todėl ir jų diagnostika bei diferencinė diagnostika yra sudėtingos, kai kurioms būklėms būdingi panašumai ir skirtumai nurodomi 1 lentelėje (4, 14).

1 lentelė. Anti - NMDAR encefalito, neuropsichiatrinės sisteminės raudonosios vilkligės, Sydenhamo chorėjos ir PANDAS simptomų palyginimas pagal (4, 14).

	anti - NMDAR encefalitas	NP - SRV	SC ir PANDAS
Traukuliai	++	++	+/-
Sąmonės sutrikimas	++	+	+
Smegenų kraujotakos sutrikimai	-	++	-
Judesių sutrikimai	++	+	++
Psichozė	++	++	+
Kognityvinė disfunkcija	+	++	+
Emocijų ir elgesio sutrikimai	++	++	++
Kalbos sutrikimas	++	+/-	+/-
Miego sutrikimai	+	+/-	++
Galvos skausmas	+/-	++	+/-
Periferinės nervų sistemos pažeidimas	-	+	-

Autonominė disfunkcija	++	+/-	+/-
Valgymo sutrikimas	+/-	+/-	+

++ - požymis labai būdingas ligai, + - požymis nedažnas, tačiau būdingas ligai, +/- - aprašyta atvejų, tačiau požymis nėra būdingas ligai, - - požymis nebūdingas ligai.

anti - NMDAR encefalitas; NP – SRV- neuropsichiatrinė sisteminė raudonoji vilkligė; SC- Sydenhamo chorėja (reumatinė chorėja); PANDAS - vaikų autoimuninis neuropsichiatrinis sutrikimas, susijęs su A gr. streptokokine infekcija

1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)

TLK-10-AM kodas:

PANDAS, PANS, CANS kodavimas pagal TLK 10 AM (8, 9):

D89.8 Kiti patikslinti sutrikimai, susiję su imuniniais mechanizmais, kitur neklasifikuojami.

Imuninės sistemos sutrikimas:

- įgytas, kitur neklasifikuojamas
- sukeltas vaistų

PANDAS koduojama pagal ORPHA kodavimo sistemą kaip ORPHA:66624.

2. KLINIKINIAI LIGOS SIMPTOMAI

PANDAS pasireiškia vaikystėje išsivysčiusiu obsesiniu kompulsiniu sutrikimu (OKS) ir (arba) tikais. Šios ligos eigai būdingi simptomų sunkumo svyravimai. Kiti simptomai, dažnai pasireiškiantys PANDAS pacientams, yra nerimo sutrikimas, emocinis labilumas, asmenybės pokyčiai, įvairūs judesių sutrikimai, šlapinimosi sutrikimai, miego sutrikimai, rašysenos pokyčiai. Rečiau pasitaiko lengvų kognityvinių funkcijų ir atminties sutrikimų. Apie 10–20 proc. pacientų, susirgusių PANDAS, išsivysto valgymo sutrikimai (4, 6, 10, 11).

Diagnozuojant PANDAS taikomi 5 kriterijai: 1) OKS ir (arba) 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 kitų neuropsichiatrinų simptomų paūmėjimo metu (4–6, 11).

PANDAS turi būti diferencijuojamas nuo SC, kuriai būdingi staigūs, nereguliarūs, nevalingi galūnių ir veido judesiai, sumažėjęs raumenų tonusas. SC dažnai lydi elgesio ir emocijų sutrikimai: emocinis labilumas (95 proc.), nerimo sutrikimas (20–40 proc.), OKS (60–100 proc.), psichozė, depresija, dėmesio sutrikimas. Nors, remiantis ankstesniais natūralios ligos eigos stebėjimais, laikoma, kad SC gali spontaniškai pasibaigti po 3–18 mėn., bet 42 proc. pacientų būdingi recidyvai praėjus net iki 10 metų nuo pirmo chorėjos epizodo (4).

Simptomų raida sergant PANS gali būti greitai progresuojanti. Įtarti PANS reikėtų tada, kai iki ligos pradžios sveikam vaikui ar paaugliui pradeda reikštis ūminiai neuropsichiatriniai simptomai: OKS, ūmiai atsiradęs atsiskyrimo nerimas, emocijų labilumas, antrinė enurezė arba dienišis šlapimo nelaikymas nesant šlapimo takų infekcijai ar staiga atsiradęs motorinis hiperaktyvumas, rašysenos pasikeitimai, mokymosi sunkumai vyresniam vaikui. Dažniausi simptomai sergant PANS: nerimo sutrikimas (100 proc.), emocijų labilumas (100 proc.), OKS (91 proc.), mokymosi sutrikimas (88 proc.), miego sutrikimai (84 proc.), tikai (70 proc.), rašysenos pokyčiai (57 proc.), kognityvinė disfunkcija (51 proc.), valgymo sutrikimai (47 proc.) (13).

PANS apibrėžiamas šiais kriterijais: 1) ūmiai prasidėjęs OKS ar sunkus valgymo sutrikimas, 2) kiti neuropsichiatriniai 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 (turi pasireikšti bent 2 simptomai) 3) simptomai nėra paaiškinami kitomis neurologinėmis ar

sisteminėmis ligomis. Vidutinis vaikų amžius PANS pradžioje yra 7–8 metai (7). PANS apibrėžimas neįtraukia jokių galimų šio sindromo etiologinių veiksnių ir nors PANS yra susipynęs su PANDAS sindromu, tai yra platesnė koncepcija, apimanti daug patogenezės prasme skirtingų būklių (4, 12).

PANS diagnozuojama atmetus kitų ligų, galinčių sukelti panašiai pasireiškiantį neuropsichiatrinį pažeidimą, tikimybę. Rekomenduojama nesusipainioti su šiomis ligomis: pirminiu OKS, nervine anoreksija, selektyviu valgymo sutrikimu, Tureto sindromu, trumpalaikiais tikais, bipoliniu afektiniu sutrikimu, SC, PANDAS, autoimuniniu encefalitu, sisteminėmis autoimuninėmis ligomis, Wilsono liga, homocistinurija, porfirija, Behčeto liga.

3. LABORATORINĖ LIGOS DIAGNOSTIKA

PANDAS diagnostika:

1. Laboratoriniai tyrimai, įtariant PANDAS (12).
 - 1.1. Greitas A grupės streptokoko tyrimas ir pasėlis nuo tonzilių, žiočių lankų, ryklės.
 - 1.2. ASO, anti - DNRazės B titrai (pagal galimybę). ASO savo piką pasiekia per 3–6 sav., o anti -DNRazė B – per 6–8 sav. po *S. pyogenes* infekcijos, bet titrai gali išlikti padidėję ilgiau nei metus nuo infekcijos pradžios. Tyrimai kartojami po 2–6 savaičių, siekiant įsitikinti, ar titrai mažėja.
 - 1.3. PGR dėl *M. pneumoniae* iš ryklės ar nosiaryklės tepinėlio.
 - 1.4. *M. pneumoniae* IgG ir IgM tyrimas (jei teigiamas, IgM antikūnų fluorescentinis tyrimas (pagal galimybes)).
 - 1.5. Ištirimas dėl kitų tikėtinų infekcijų.
 - 1.6. 25-OH vitamino D koncentracija kraujyje.
 - 1.7. Kiti reikalingi tyrimai (ląstelinio ir humoralinio imuniteto tyrimai, autoantikūnai serume ir kt.).
 - 1.8. Kitų šeimos narių ir artimai su pacientu bendraujančiųjų ištirimas dėl A grupės streptokoko (*S. pyogenes*) infekcijos.
 - 1.8.1. Įtariant infekciją, greitas A grupės streptokoko tyrimas arba pasėlis nuo tonzilių.
 - 1.8.2. Ištirimas dėl kitų tikėtinų infekcijų.
2. Laboratoriniai tyrimai stebint pacientą, sergantį PANDAS (pagal poreikį).
 - 2.1. Neskiriant antibakterinio streptokokinio tonzilito gydymo, kartojamas pasėlis nuo tonzilių. Jei jau buvo diagnozuota ir gydyta A grupės streptokoko sukelta infekcija, kartoti pasėlį praėjus 7 dienoms po antibakterinio gydymo (pagal galimybę); jei bakterijos toliau auga, antibakterinį gydymą reikia skirti pakartotinai.
 - 2.2. ASO, anti - DNRazės B tyrimai (pagal galimybę).
 - 2.3. *M. pneumoniae* IgG ir IgM tyrimas (jei teigiamas, IgM antikūnų fluorescentinis tyrimas (pagal galimybę)).
 - 2.4. 25-OH vitamino D koncentracija kraujyje.

3. Laboratoriniai tyrimai, atliekami būklei paūmėjus (išryškėjus neuropsichiatriniais simptomams):
 - 3.1. Pasėlis nuo tonzilių.
 - 3.2. ASO, anti - DNRazės B tyrimai (pagal galimybę).
 - 3.3. *M. pneumoniae* IgG ir IgM tyrimas (jei teigiamas, IgM antikūnų fluorescentinis tyrimas (pagal galimybę)).
 - 3.4. PGR dėl *M. pneumoniae* iš ryklės ar nosiaryklės tepinėlio (pagal poreikį).
 - 3.5. Ištirimas dėl kitų tikėtinų infekcijų.
 - 3.6. 25-OH vitamino D koncentracija kraujyje.
 - 3.7. Paciento šeimos narių ir kitų su pacientu artimai bendraujančiųjų ištirimas dėl A grupės streptokoko (*S. pyogenes*) infekcijos.
 - 3.7.1. Įtariant infekciją, greitas A grupės streptokoko tyrimas arba pasėlis nuo tonzilių.
 - 3.7.2. Ištirimas dėl kitų tikėtinų infekcijų.
4. Laboratoriniai tyrimai įtariant ūminę A grupės streptokoko sukeltą infekciją pacientui, segančiam PANDAS.
 - 4.1. ASO, anti - DNRazės B tyrimai (pagal galimybę).
 - 4.2. Pasėlis nuo tonzilių; jei bakterijos auga toliau, gydyti infekciją.
5. Laboratoriniai tyrimai, pacientui bendravus su ūmiu faringitu sergančiu asmeniu.
 - 5.1. Greitas A grupės streptokoko tyrimas arba pasėlis nuo tonzilių; jei tyrimas teigiamas, skirti antibakterinį gydymą.
6. Kiti tyrimai, kurie gali būti atliekami tiriant dėl PANDAS:
 - 6.1. Padidėjusi D8/17 ekspresija ant B – limfocitų paviršiaus susijusi su didesne reumato rizika, taip pat manoma, kad tai yra ir PANDAS rizikos veiksnys. 89 proc. pacientų su SC ir 85 proc. pacientų, sergantiems PANDAS, nustatyta padidėjusi D8/17 ekspresija.
 - 6.2. Atlikus juosmens punkciją ir ištyrus likvorą, kai kuriais atvejais gali būti randamos oligokloninės juostos, padidėjęs baltymo, IgG kiekis.
 - 6.3. Kompiuterinės elektroencefalogramos (EEG) pokyčiai aptinkami retai (16 proc.) ir jie yra nespecifiški: židininis ar generalizuotas bangų sulėtėjimas ir (arba) epilepsinis aktyvumas.

6.4. Polisomnografija (PSG) gali būti naudinga nustatant miego sutrikimus, kurie būdingi PANDAS.

6.5. Sergant PANDAS ar SC, galvos MRT tyrime kartais nustatomi pakitę pamato branduolių signalai T1 ir T2 sekose, taip pat nustatomas padidėjęs *globus pallidus*, *putamen* ir *nucleus caudatus* tūris.

PANS diagnostika pagal (5):

Prieš pradėdant PANS tyrimo algoritmą, pirmiausia rekomenduojama atlikti tyrimus dėl PANDAS (7). Siekiant diagnozuoti PANS, vaikui ar paaugliui būtina atlikti išsamų neurologinį, psichiatrinį ir metabolinį tyrimą. Iš laboratorinių tyrimų rekomenduojama atlikti:

1. Bendrą kraujo ir šlapimo tyrimą,
2. Nustatyti uždegimo žymenis (CRP, ESR),
3. Elektrolitų tyrimą,
4. Šlapimo tyrimą dėl porfirijos,
5. Kraujo tyrimą dėl hiperhomocisteinemijos,
6. Pasėlį nuo tonzilių dėl *S. pyogenes*,
7. ASO ir anti - DNRazės B titrus (pagal galimybes),
8. AFLA, ANA, ANCA, ENA autoantikūnus,
9. Ceruloplazmino ir 24 valandų vario šlapime koncentraciją,
10. Anti - NMDAR antikūnus kraujyje ir smegenų skystyje,
11. Antikūnus prieš *M. pneumoniae* ir *B. burgdorferi* (IgG, IgM),
12. Kompiuterinę elektroencefalogramą,
13. Galvos MRT tyrimą.

Jeigu pacientui pasikartoja tipiškos ir netipiškos infekcijos, rekomenduojama klinikinio imunologo konsultacija ir ištyrimas dėl imunodeficitinių būklių: limfocitų subpopuliacijų (T, B, NK ląstelių) nustatymas, kiekybinis imunoglobulinų klasių (IgA, IgE, IgG, IgM) nustatymas ir atsako į vakcinas nustatymas (antikūnų titrų prieš *S. pneumoniae* ir stabligę nustatymas).

Kadangi sindromas gana naujas ir apima daug galimų patologijų, specifinių laboratorinių žymenų jis neturi, tačiau šiems pacientams dažnai nustatomas padidėjęs CaMK-II kinazės aktyvumas, kaip ir esant PANDAS ar SC. Autoantikūnai, randami esant PANDAS ir SC, PANS nėra būdingi (12).

4. LIGOS GYDYMAS

ĮRODYMŲ STIPRUMAS (GRADE sistema)

- Ia Atsitiktinės atrankos kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizė
- Ib Bent vienas geros kokybės atsitiktinės atrankos kontroliuojamas klinikinis tyrimas
- Iia Bent vienas gerai kontroliuojamas tyrimas be atsitiktinės atrankos
- Iib Bent vienas kito tipo geros metodologijos eksperimentinis tyrimas
- III Geros metodologijos neeksperimentinis aprašomasis tyrimas, pvz., lyginamasis, kohortinis ar atvejo-kontrolės tyrimas
- IV Ekspertų grupės ar tos srities ekspertų klinikinė patirtis ir asmeninė nuomonė

REKOMENDACIJŲ PAGRĪSTUMAS

A – tvirta rekomendacija, pagrįsta tuo, kad atliktas bent vienas geros kokybės atsitiktinės atrankos kontroliuojamas klinikinis tyrimas ar keleto tyrimų geros kokybės metanalizė (lygis Ia, Ib). Mažai tikėtina, kad ateityje atlikti moksliniai tyrimai galėtų pakeisti šią rekomendaciją.

B – vidutinė rekomendacija, pagrįsta tuo, kad atliktas bent vienas kitos metodologijos eksperimentinis tyrimas, bet ne atsitiktinės atrankos kontroliuojamas klinikinis tyrimas (lygis Iia, Iib, III). Ateityje sukaupti moksliniai įrodymai gali keisti jos tvirtumo klasę.

C – silpna rekomendacija, remiasi ekspertų komitetų ir (arba) ekspertų klinicine patirtimi. Nurodo, kad nėra tiesiogiai pritaikomų geros kokybės tyrimų (lygis IV). Sunku daryti išvadas dėl intervencijos poveikio.

4.1. PANDAS ir PANS gydymas antibiotikais ir adenotonzilektomija

Tinkamai parinkta ir laiku atliekama antibakterinė terapija kilus bakterinėms infekcijoms yra svarbus gydymo būdas tiems vaikams, kuriems PANDAS ir PANS paūmėjimus provokuoja bakterinės infekcijos (įrodymų stiprumas Ia, rekomendacijų pagrindumas A).

Dažniausia PANDAS provokuojanti infekcija yra A grupės β -hemolizinio streptokoko (*S. pyogenes*) sukeltas tonzilitas (streptokokinis faringitas) (15, 16). Ši infekcija sukelia apie 30 proc. 5–15 metų vaikų bakterinių tonzilitų (16), todėl racionalus, vietinės rekomendacijas atitinkantis, epidemiologiniais sukėlėjų atsparumo antibiotikams tyrimais pagrįstas tonzilito gydymas yra būtinas komplikacijų prevencijai. Pagal galimybes empiriškai pradėta antibakterinė terapija vėliau koreguojama individualiai, pagal antibiotikogramos rezultatus.

Streptokokinio faringito gydymo rekomendacijos pateikiamos pagal empirinio antibiotikų skyrimo gaires pagal Vaikų ligoninės viešosios įstaigos Santaros klinikų filialo gydymo protokolą (atnaujintas 2020 m. sausio 29 d.).

2 lentelė. Antibakterinis ūminio bakterinio tonzilito (faringito) gydymas

Antibiotikas	Skyrimo būdas	Gydymo trukmė	Amžius	Vienkartinė dozė	Skyrimo dažnis per parą	Pastabos
Fenoksimetilpenicilinas	p/os	10 dienų	1 mėn. – 1 metai	65,5 mg (skaičiuojant, kad 25 mg atitinka 40 000 TV)	4	Pirmo pasirinkimo antibiotikas
			1–5 metai	125 mg		
			5–12 metų	250 mg		
			> 12 metų	500 mg		
Benzilpenicilinas	į/v	10 dienų	1 mėn. – 18 metų	25–50 mg/kg (max 2,4 g)	4	Pirmo pasirinkimo antibiotikas esant sunkiai būklei ar negalint nuryti
Amoksicilinas	p/os	10 dienų	1 mėn. – 1 metai	30 mg/kg (max 125 mg)	3	Antro pasirinkimo antibiotikas
			1–5 metai	30 mg/kg (max 250 mg)		
			5–12 metų	30 mg/kg (max 500 mg)		
			> 12 metų	30 mg/kg (max 1000 mg)		
Klaritromicinas	p/os	5 dienos	1 mėn. – 12 metų	7,5 mg/kg	2	Esant alergijai penicilinui
			12–18 metų	500 mg		

¹ p/os – geriama vaisto forma; į/v – į veną leidžiama vaisto forma

Ilgalaikė antibakterinė terapija PANDAS ir PANS paūmėjimų profilaktikai šiuo metu nėra pagrįsta įrodymais ir remiasi ekspertų nuomone (įrodymų stiprumas IV, rekomendacijų

pagrįstumas C) (15). Nors literatūroje gausu pavienių atvejų ir atvejų serijų aprašymų apie penicilino profilaktikos skyrimą, atliekant klinikinius tyrimus pastebėta, kad penicilinas, vartojamas 250 mg 2 kartus per parą 4 mėnesius, nėra efektyvesnis nei placebo (17). Azitromicino 10mg/kg/p vartojimas 4 savaites buvo šiek tiek efektyvesnis nei placebo gydant kai kuriuos obsesinio kompulsinio sutrikimo simptomus (18), tačiau, kitų autorių duomenimis, azitromicino vartojimas (250 mg 2k/p 1 dieną per savaitę 12 mėnesių) nebuvo efektyvesnis nei penicilino vartojimas (250 mg 2k/d 1 dieną per savaitę 12 mėnesių), nors ir pastebėta, kad abu medikamentai turėjo teigiamą poveikį psichiatrinių simptomų sunkumui ir bakterinių infekcijų pasikartojimo dažniui (19). Vis dėlto šiuo metu trūksta geros kokybės klinikinių tyrimų, patvirtinančių šiuos duomenis ir leidžiančių suformuluoti patikimas rekomendacijas dėl ilgalaikės antibakterinės profilaktikos.

Tonzilektomija yra svarbus lėtinio tonzilito gydymo būdas, kurio indikacijos yra aiškiai apibrėžtos tarptautiniu konsensusu (≥ 7 sunkūs streptokoko sukkelto 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 (20). Šiais atvejais tonzilektomija ar adenotonzilektomija atliekama siekiant gydyti lėtinį infekcijos židinį, o PANDAS yra kaip tuo pat metu pasireiškianti patologija (15, 20). Kita vertus, tais atvejais, kai PANDAS sergantis pacientas neatitinka tonzilektomijos indikacijų, trūksta duomenų apie procedūros saugumą ir efektyvumą (15, 16). Nors literatūroje publikuojama nemažai sėkmingų atvejų ar atvejų aprašymų, trūksta atsitiktinės atrankos kontroliuojamų studijų duomenų, pagrindžiančių teigiamą tonzilektomijos poveikį PANDAS paūmėjimų skaičiui ar sunkumui. Kai kurių autorių duomenimis, atliekant klinikinius tyrimus tonzilektomija ar adenotonzilektomija neturėjo įtakos psichiatrinių simptomų intensyvumui (21, 22). Atsižvelgiant į negausius įrodymus, kad tonzilektomija galėtų būti efektyvus gydymo metodas ir įvertinant kad ir nedidelę, bet neišvengiamą procedūros riziką, šiuo metu rekomenduojama tonzilektomiją atlikti pacientams, atitinkantiems visuotinai pripažintas indikacijas (įrodymų stiprumas Ia, rekomendacijų pagrindumas A) (20).

4.2. PANS ir PANDAS gydymas imunomoduliuojančia terapija

Nors ne visiems pacientams reikalinga imunomoduliacija, didelei daliai ligonių tai yra vienintelis efektyvus neuropsichiatrinių simptomų gydymo būdas (15, 23). Svarbu suprasti, kad, trūkstant geros kokybės mokslinių tyrimų duomenų, rekomendacijos dėl imunomoduliacinės

terapijos yra grįstos ekspertų sutarimu (įrodymų stiprumas IV, rekomendacijų pagrįstumas C), todėl ateityje gali kisti. Kadangi pakankamos imties atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, lyginančių imunomoduliuojančio gydymo metodų efektyvumą, nėra, ekspertų nuomone, šiuo metu literatūroje aprašyta klinikinė patirtis iš daugiau nei 1 000 pacientų atvejų pagrindžia priešuždegiminio ir imunomoduliuojančio gydymo naudą (23).

PANDAS ir PANS terapijai galioja bendrieji autoimuninių encefalitų gydymo principai:

- Imunoterapija pagerina paūmėjimo išeitį ir sumažina recidyvo riziką.
- Ankstyvas gydymas yra efektyvesnis nei vėlyvas.
- Jeigu neveikia pirmos eilės terapija, gali padėti ir apsaugoti nuo recidyvo antros eilės terapija.

Įvertinus individualaus paciento būklės sunkumą ir simptomų trukmę, pirmiausia sprendžiama, ar tikslinga skirti imunomoduliuojančią terapiją, atsižvelgiant į tai, kad didelės dalies PANDAS / PANS pacientų būklė pagerėja spontaniškai, ir kad duomenys apie imunomoduliuojančios terapijos naudą yra nevienareikšmiai (15, 23). Įvertinus, kad gydymas yra reikalingas, dažniausiai rekomenduojama pradėti nuo steroidų ir (arba) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (23).

3 lentelė. Imunomoduliuojančios terapijos apžvalga. Parengta pagal (23)

Ligos eiga	Rekomendacija
Naujai prasidėjusi liga arba paūmėjimas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nukreipimas KET ir kitoms palaikomosioms terapijoms (žr. nemedikamentinį PANS ir PANDAS gydymą). 2. Įvertinimas, ar reikalingas ankstyvas kortikosteroidų vartojimas (trumpas kursas geriamaisiais ar intraveniniais steroidais) siekiant nutraukti ar sutrumpinti ligos paūmėjimą (žr. 4 ir 6 lenteles). 3. Vidutiniais ir sunkiais ligos atvejais apsvaustomas didelių dozių steroidų pulsterapijos poreikis (žr. 4 ir 6 lenteles)
Recidyvuojanti remituojanti ligos eiga	<p>Žr. 1–3 punktus.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Apsvarstyti galimybę, kad paūmėjimą provokuoja pasikartojanti infekcija arba kitas veiksnys. <ol style="list-style-type: none"> a. Jei A gr. streptokoko sukeltos infekcijos provokuoja dažnus recidyvus, rekomenduotina pradėti antibakterinę profilaktiką. b. Jeigu paūmėjimą provokuoja virusinės infekcijos, taikytina gydymo taktika, aprašyta 1–3 punktuose. c. Imuninės sistemos būklės įvertinimas: imunodeficitų paieška pagal tarptautines rekomendacijas, jei pacientui

	<p>kartoja kvėpavimo sistemos infekcinės ligos ar karščiavimas. Jeigu patvirtinamas imunodeficitas, gydymas žmogaus imunoglobulinu gali sumažinti infekcijų skaičių ir sunkumą.</p>
<p>Lėtinė stabili ar lėtinė progresuojanti ligos eiga</p>	<p>Žr. 1–4 punktus.</p> <p>5. Imunomoduliuojanti terapija, parinkta pagal simptomų sunkumą:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Lengvi ir vidutiniai neuropsichiatriniai simptomai <ol style="list-style-type: none"> a. NVNU (žr. 4 ir 5 lenteles). b. Trumpas steroidų kursas (žr. 4 ir 6 lenteles) vertinant, ar yra atsakas į gydymą. Dėmesio: NVNU derinyje su steroidais kai kuriais atvejais gali sukelti medikamentinį gastritą, tačiau šie vaistai gali būti skiriami kartu. b. Lengvi ir vidutiniai neuropsichiatriniai simptomai be atsako į gydymą NVNU ir trumpą steroidų kursą: <ol style="list-style-type: none"> a. (Pakartotinis) trumpas geriamojo prednizolono kursas prareikęs mažinant dozę (žr. 4 lentelę) b. Kortikosteroidų pulsterapija (geriamasis deksametazonas arba intraveninis metilprednizolonas) (žr. 4 lentelę). c. Vidutiniai ir sunkūs neuropsichiatriniai simptomai: <ol style="list-style-type: none"> a. Geriamojo prednizolono kursas prareikęs dozę mažinant arba kortikosteroidų pulsterapija (žr. 4 lentelę) b. Intraveninis žmogaus imunoglobulinas ar kitos steroidų alternatyvos (žr. 7 ir 8 lenteles). d. Sunkūs ir labai sunkūs neuropsichiatriniai simptomai: <ol style="list-style-type: none"> a. Persvarstyti diagnozę: nukreipti siauros specializacijos ekspertams (tirti dėl autoimuninių encefalitų, CNS sisteminės raudonosios vilkligės, CNS vaskulito). b. Apsvarstyti indikacijas didelių dozių steroidų terapijai ir (arba) kitiems imunomodulatoriams (7 ir 8 lentelės). e. Refrakterinė ligos eiga <ol style="list-style-type: none"> a. Persvarstyti diagnozę: nukreipti siauros specializacijos ekspertams (tirti dėl autoimuninių encefalitų, CNS sisteminės raudonosios vilkligės, CNS vaskulito). b. Įvertinti tikimybę, kad pasireiškiantys simptomai – ligos liekamieji reiškiniai dėl CNS negrįžtamo pažeidimo, todėl reikia apsiriboti reabilitaciniu gydymu.
<p>CNS – centrinė nervų sistema; KET – kognityvinė elgesio terapija; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; PANDAS – vaikų ūminis su streptokokine infekcija susijęs neuropsichiatrinis sindromas; PANS – vaikų ūminis neuropsichiatrinis sindromas.</p>	

4.2.1. Steroidų ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo skyrimas PANDAS ir PANS gydyti

Remiantis stebėjimo tyrimų duomenimis (24), NVNU gali būti skiriami profilaktiškai siekiant sutrumpinti būsimų paūmėjimų trukmę arba įvykus paūmėjimui siekiant pagreitinti esamų simptomų remisiją (įrodymų stiprumas III, rekomendacijų pagrįstumas B). Trumpalaikiam paūmėjimui gydyti NVNU skiriami bent 7 dienas, profilaktinio gydymo trukmė ir gydymo nutraukimo kriterijai pasirenkami individualiai (24, 25).

Remiantis stebėjimo tyrimų ir apklausų duomenimis (26, 27), trumpi steroidų kursai yra efektyvūs gydant paūmėjimą (įrodymų stiprumas III, rekomendacijų pagrįstumas B).

Toliau pateikiami pasiūlymai, kaip pasirinkti gydymo steroidais ir (arba) NVNU taktiką, paremti ekspertų sutarimu (23) (įrodymų stiprumas IV, rekomendacijų pagrįstumas C).

4 lentelė. Steroidų ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo skyrimas. Parengta pagal (23)

	Lengvas – vidutinis paūmėjimas	Vidutinis – sunkus paūmėjimas	Sunkus – labai sunkus paūmėjimas
Ankstyvas gydymas (<14 dienų nuo simptomų atsiradimo / ūmaus pablogėjimo)	<p>A) Siuntimas KET ir palaikomajai terapijai</p> <p>arba</p> <p>B) NVNU + (A)</p> <p>C) Jeigu nėra pagerėjimo ar blogėja, prednizolonas 1–2 mg/kg/p 5 dienas + (A).</p>	<p>A) Siuntimas KET ir palaikomajai terapijai</p> <p>arba</p> <p>B) Geriamasis prednizolonas 1–2 mg/kg/p 5 dienas + (A)</p> <p>arba</p> <p>C) Geriamasis deksametazonas 20 mg/m²/p per du kartus 3 dienas + (A)</p> <p>arba</p> <p>D) Intraveninis metilprednizolono pulsas 30 mg/kg/p vienkartinė dozė + (A).</p>	<p>A) Siuntimas KET ir palaikomajai terapijai</p> <p>ir</p> <p>B) Geriamasis deksametazonas 20 mg/m²/p per du kartus 3 dienas; vienas arba derinyje su papildoma terapija (žr. 4 lentelę) + (A)</p> <p>arba</p> <p>C) Intraveninis metilprednizolono pulsas 30 mg/kg/p 1–3 dienas; vienas arba derinyje su papildoma terapija (4 lentelė) + (A).</p>
Vėlyvas gydymas (2–4 simptomų savaitė)	<p>A) Siuntimas KET ir palaikomajai terapijai</p> <p>arba</p> <p>B) NVNU + (A)</p> <p>arba</p> <p>C) prednizolonas 1-2 mg/kg/p 5 dienas + (A).</p> <p>Jei nėra efekto, vėta iš naujo tirti dėl infekcijų. Jei infekcijos nenustatoma, o būklė blogėja – pereinama prie kito rekomendacijų stulpelio (vidutinė – sunki liga).</p>	<p>A) Siuntimas KET ir palaikomajai terapijai</p> <p>arba</p> <p>B) Geriamasis prednizolonas 1–2 mg/kg/p 5 dienas + (A). Apsvarstyti papildyti geriamojo prednizolono kursą 1 mėnesio steroidų mažinimo schema (deksametazono ir metilprednizolono pulsterapijoms mažinimo schema netaikoma).</p> <p>arba</p> <p>C) Geriamasis deksametazonas 20 mg/m²/p per du kartus 3 dienas + (A)</p> <p>arba</p>	<p>A) Siuntimas KET ir palaikomajai terapijai</p> <p>ir</p> <p>B) Geriamasis deksametazonas 20 mg/m²/p per du kartus 3 dienas; vienas arba kartu su papildoma terapija (žr. 4 lentelę) + (A)</p> <p>arba</p> <p>C) Intraveninis metilprednizolono pulsas 30 mg/kg/p 5 dienas; vienas arba kartu su papildoma terapija (6 lentelė) + (A).</p> <p>D) Kassavaitiniai metilprednizolono pulsai iki 6 sav. + (A).</p>

		D) Intraveninis metilprednizolono pulsas 30 mg/kg/p vienkartinė dozė + (A).	
Labai vėlyvas gydymas (simptomai >4 sav.)	Žr. aukščiau.	A) Siuntimas KET ir palaikomajai terapijai arba B) Geriamasis prednizolonas 1–2 mg/kg/p 5 dienas + (A) arba C) Geriamasis deksametazonas 20 mg/m ² /p per du kartus 3 dienas + (A) arba D) Intraveninis metilprednizolono pulsas 30 mg/kg/p 1–3 dienas + (A). Gali reikėti kassavaitinių arba kasmėnesinių pulsų ir papildomos terapijos (4 lentelė) palaikyti efektui, jei veikia steroidai, tačiau jų efektas laikinas.	Žr. aukščiau.
<p>Steroidų vartojimas gali pabloginti ūminius neuropsichiatrinius simptomus, todėl rekomenduojamas pacientą atidžiais stebėti arba perkelti į psichiatrijos skyrių steroidų skyrimo laikotarpiu.</p> <p>Jeigu steroidai sukelia ryškų neuropsichiatrinių simptomų blogėjimą, turėtų būti galimybė rinktis alternatyvas: intraveninį žmogaus imunoglobuliną, rituksimabą.</p> <p>KET – kognityvinė elgesio terapija; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.</p>			

Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo skyrimas PANDAS/PANS pacientams

Indikacija: PANDAS /PANS pacientai, sergantys lengva ligos forma.

Vartojimo ypatumai: medikamentas vartojamas su maistu, pienu ar rūgštingumą mažinančiais preparatais.

Atsargumo priemonės:

Kremas nuo saulės vartojant NVNU.

Pakankama hidracija (ne mažiau 1 FSP), jeigu pacientas riboja skysčius, serga virusiniu gastroenteritu ar yra kita dehidracijos rizika (pvz., sporto varžybos karštą vasarą) – nutraukti NVNU vartojimą.

Perspėjimas, kad NVNU negalima vartoti su alkoholiu ar kitomis hepatotoksinėmis medžiagomis.

NVNU neskiriami, kol taikoma didelių dozių steroidų terapija.

NVNU vartojami atsargiai, jei skiriami kartu su steroidais.

NVNU neskiriami dėl stemplės erozijų rizikos, jeigu yra vidutinė ir sunki disfagija.

Pašaliniai poveikiai:

CNS: slopinimas, svaigulys, neryškus matymas.

Virškinimo trakto: pykinimas, vėmimas, stemplės erozijos, GERL, obstipacijos, viduriavimas, prastas apetitas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kepenų fermentų padidėjimas)

Odos: jautrumas saulei, pseudoporfirija.

Psichiatriniai simptomai: nerimas, depresija, nuovargis, nervingumas.

Kraujodaros: kraujavimas iš nosies, hematurija, poodinės kraujosrūvos.

Kardiovaskuliniai simptomai: arterinė hipertenzija.

Stebėjimas: NVNU vartojant ilgą laiką, rekomenduojama planuotai nutraukti vaistą kas 6 savaites ir stebėti, ar simptomai atsinaujina. Jei taip, vėl pradedamas gydymas, kuris vėl mėginamas nutraukti po 1,5–6 mėnesių (arba paskiriamas trumpas geriamojo steroido kursas paūmėjimui sustabdyti). Jei NVNU vartojami ilgai, kas 3–6 mėnesius atliekami kontroliniai tyrimai: kepenų fermentai, kreatininas, šlapalas, šlapimo rūgštis, BKT skaičiuojant formulę.

5 lentelė. NVNU, skiriami PANDAS/PANS gydyti. Parengta pagal (23)

Medikamentas	Dozavimas	Vaisto forma	Pastabos
Ibuprofenas	10 mg/kg kas 6–8 val. (maks. dozė 600 mg)	Tabletės (100, 200, 400, 600 mg tabletėje), šnypščiosios (tirpiosios) granulės (200, 400, 600 mg dozė); sirupas (20 mg/ml; 40 mg/ml)	Reikalingas dažnas vartojimas ilgalaikiam uždegimą slopinančiam veikimui palaikyti. Registruotas vartoti vaikams, plačiai vartojamas, tirpių granulių ir sirupo skonis priimtinas vaikams.
Naproksenas	10 mg/kg kas 12 val. (maks. dozė 500 mg)	Tabletės (220, 250, 275, 500, 550 mg tabletėje).	Registruotas tik nuo 16 metų. Yra kombinuoti preparatai su protonų siurblio inhibitoriumi.
Celekoksibas	10-25 kg: 50 mg kas 12 val. >25 kg: 100 mg kas 12 val.	Kapsulės (100, 200 mg).	Rečiau sukelia medikamentinį gastritą. Neregistruotas <18 m.

Steroidų vartojimas PANDAS/PANS gydyti

Indikacijos: paūmėjimo nutraukimas. Jei gydymas paskirtas pakankamai anksti, gali nutraukti ar sutrumpinti paūmėjimą. Jei steroidai skiriami ligai įsisenėjus, laukiamo efekto galima ir nepasiekti, be to, reikia didesnių dozių ar ilgesnio steroidų kurso. Jei liga labai ilgai negydyta, reikės ilgo gydymo kurso: geriama steroidai, kurių dozė mažinama pagal schemą, arba kassavaitinė / kasmėnesinė steroidų pulsterapija, alternatyvūs preparatai. CNS uždegiminiams procesams įrodyti klinikinėje praktikoje taikomų vaizdinimo metodų nepakanka, todėl iki tol, kol bus galima įrodyti CNS pažeidimą instrumentiniais tyrimo metodais, tenka įrodyti uždegiminę pažeidimo kilmę išmėginant gydymą steroidais. Jeigu paskyrus pagal ligos eigą parinktą steroidų kursą

lignonio būklė per kelias savaites pagerėja, labai tikėtina, kad neuropsichiatrinių simptomų kilmė yra uždegiminė.

Vartojimas: medikamentai vartojami kartu su maistu, pienu ar rūgštingumą mažinančiais preparatais. Vartojant steroidus ilgesnį laiką, būtina palaikyti optimalią vitamino D koncentraciją, skirti kalcio papildų.

Atsargumo priemonės: kortikosteroidai turėtų būti skiriami tik atidžiai įvertinus, ar paciento artimieji bus pajėgūs susitvarkyti su galimu psichiatrinės būklės pablogėjimu. Greitas steroidų nutraukimas gali sukelti *pseudotumor cerebri* ir kitus galvos skausmo sindromus. Kita vertus, su steroidų vartojimu susijusi arterinė hipertenzija taip pat gali sukelti galvos skausmus. NVNU ir steroidų derinys dažnai sukelia medikamentinį gastritą.

Psichiatriniai arba nepageidaujami elgesio reiškiniai: vartojant steroidus pasireiškia laikinas obsesinių kompulsinių simptomų pablogėjimas, tikai, dirglumas, pyktis, psichozė, emocijų labilumas, depresyvi ar besikeičianti nuotaika, infantilus elgesys, nemiga, gyvybei grėsmingas impulsyvumas, netinkamo elgesio priepuoliai. Nepageidaujami reiškiniai pranyksta po kelių dienų, kai baigiamas trumpas steroidų kursas, tačiau gali tęstis daug ilgiau, jei buvo skirta didelių dozių terapija arba jeigu buvo vartojamas ilgesnis geriamojo steroido kursas.

Kiti nepageidaujami reiškiniai: vartojant ilgus geriamųjų steroidų kursus, dažnus trumpus kursus ar didelių dozių steroidų terapiją, gali atsirasti ir kitų nepageidaujamų reiškinų. Grįžtamieji reiškiniai: neryškus matymas, svorio padidėjimas, kušingoidinė išvaizda, sutrikusi gliukozės tolerancija, dislipidemija, arterinio kraujospūdžio padidėjimas. Nutraukus gydymą steroidais, minėti reiškiniai išnyksta per kelias savaites arba kelis mėnesius. Kuo ilgiau vartoti buvo skirti steroidai ir kuo didesnė buvo medikamento dozė, tuo ilgiau išlieka pašaliniai reiškiniai. Esant metilprednizolono infuzijų ir keletą dienų po jų gali padidėti ar sumažėti kraujospūdis, padažnėti ar suretėti širdies veikla, varginti neryškus matymas, karščio pylimai, prakaitavimas, atsirasti metalo skonis burnoje. Negrįžtamos steroidų vartojimo pasekmės apima kataraktą, glaukomą, kaulų infarktų, osteopeniją, 2 tipo cukrinį diabetą, hipertenziją ir strijas. Kassavitiniai ar kasmėnesiniai steroidų pulsai, manoma, sukelia mažiau pašalinių reiškinų nei ilgalaikis prednizolono vartojimas.

Stebėseną steroidų vartojimo metu: skiriant steroidus ilgą laiką ar dažniais kursais, būtina reguliari patikra dėl kataraktos ir glaukomos (oftalmologinis ištyrimas), osteopenijos profilaktika ir kaulų tankio vertinimas, glikozilinto hemoglobino tyrimas, arterinio kraujo spaudimo

matavimas, lipidograma, skubiai atliekamos kaulų rentgenogramos, jei atsiranda galūnės skausmas (dėl galimos avaskulinės nekrozės).

6 lentelė. Steroidų vartojimas PANDAS/PANS gydyti. Parengta pagal (23)

Steroidų skyrimo schema	Dozavimas	Vaisto forma	Skyrimo tikslas
Trumpas steroidų kursas			
Geriamasis prednizolonas	1–2 mg/kg/d prednizolono 5 dienas. Maksimali dozė 60–120 mg. Paros dozė skiriama visa ryte arba padalijus į dvi dozes.		Greita ir efektyvi pagalba, jei paskirtas paūmėjimo pradžioje pacientui, kurio būklė tarp paūmėjimų gera (kaip astmos paūmėjimo gydymas).
Prailgintas steroidų kursas			
Geriamasis prednizolonas su mažinimo schema	1–2 mg/kg/p prednizolono 5–10 dienų, tada per 4–8 sav. pamažu nutraukti. Maksimali dozė – 60–120 mg. Mažinimo strategija: dozė sumažinama po 10–25 proc. kas 3–7 dienas. Kuo ilgesnė simptomų trukmė iki gydymo pradžios, tuo lėčiau mažinama dozė.	5 mg tabletės	Sumažinti lėtine stabilia liga sergančio paciento simptomus. Sumažinti simptomų atsinaujinimo riziką nutraukus steroidų vartojimą. Terapinis tiltas, kol pradės veikti kitas imunomodulatorius (pvz., pradėjus vartoti mofetilio mikofenolatą).
Vidutinės dozės pulsterapija			
Geriamasis deksametazonas	20 mg/m ² /p deksametazono dozė, padalinta per du kartus, trukmė – 3 dienos. Maksimali dozė – 16 mg/p. Pulsai gali būti kartojami kas mėnesį, derinami su kita imunomoduliacine terapija.	0,5 mg, 4 mg, 8 mg, 20 mg, 40 mg tabletės. 4 mg/ml injekcinis tirpalas, kurį galima duoti išgerti.	Intensyvesnis gydymas nei geriamasis prednizolonas, tačiau mažiau agresyvus nei metilprednizolono pulsai. Intermituojantys deksametazono pulsai gali sukelti mažiau nepageidaujamų reiškinių nei pratęsti prednizolono vartojimo kursai.
Didelių dozių steroidų pulsterapija			

Intraveninio metilprednizolono pulsterapija	30 mg/kg/p metilprednizolono 3–5 dienas Kassavaitinė 30 mg/kg metilprednizolono dozė 6 savaites. Jeigu 5 dienų metilprednizolono pulsas neturi efekto, imunomoduliuojanti terapija turi būti stabdoma kaip neefektyvi.	250 mg, 500 mg, 1 000 mg milteliai injekciniam tirpalui pagaminti	Greita pagalba esant vidutiniams ir sunkiems simptomams, leidžianti pasiekti maksimalaus uždegimą slopinančio efekto ir minimalaus toksiškumo. Intermituojantys pulsai puikiai tinka ūmiai atsiradusiems vidutiniams ir sunkiems psichiatriniais simptomams nutraukti.
---	--	---	---

4.2.2. Kita imunomoduliuojanti terapija PANDAS/PANS gydyti

Literatūroje daugiausia duomenų apie intraveninio imunoglobulino (IVIG) ir pakaitinės plazmos terapijos (PPT) taikymą, tačiau turimi įrodymai yra negausūs, kontroversiški ir gauti iš mažų, nekontroliuojamų ir (arba) ne dvigubai aklų klinikinių tyrimų (15).

Remiantis 1 randomizuoto atviro, mažos imties (10 pacientų vienoje atšakoje) klinikinio tyrimo (28) ir keleto stebėjimo tyrimų bei atvejų aprašymų duomenimis (15) galima teigti, kad PPT gali būti taikoma paūmėjimui gydyti (Įrodymų stiprumas IIb, rekomendacijų pagrįstumas B).

Remiantis 1 randomizuoto atviro, mažos imties (10 pacientų vienoje atšakoje) klinikinio tyrimo (28) ir keleto stebėjimo tyrimų bei atvejų aprašymų duomenimis (15) manoma, kad IVIG turi teigiamą poveikį gydant paūmėjimą, tačiau, 1 placebo kontroliuojamo, dvigubai aklo, atsitiktinės atrankos klinikinio tyrimo duomenimis, IVIG nebuvo efektyvesnis nei placebo (29).

Toliau pateikiami pasiūlymai, kaip pasirinkti imunomoduliuojančios terapijos taktiką ir kokių atsargumo priemonių imtis prieš skiriant gydymą, yra paremti ekspertų sutarimu (23) (įrodymų stiprumas IV, rekomendacijų pagrįstumas C).

7 lentelė. PANDAS/PANS gydyti skiriami medikamentai / metodai. Parengta pagal (15, 23)

Medikamentas	Dozė	Pastabos
Intraveninis žmogaus imunoglobulinas (IVIG)	1,5–2g/kg, dozė gali būti dalijama per kelias dienas, maksimali vienkartinė dozė – 70 g. Jeigu pasireiškia aiškus pagerėjimas, tačiau vėliau simptomai atsinaujina, skiriamos papildomos dozės po 1g/kg kas 4–6 savaites.	Intraveninė skysčių infuzija prieš ir po IVIG infuzijas sumažina poinfuzinių galvos skausmų riziką. Premedikacija NVNU / steroidais. Pacientams, turintiems IgA deficitą, skiriamas tik IVIG be IgA. Jei pacientas yra priklausomas nuo IVIG infuzijų, gydymą keisti rituksimabu arba mikofenolato mofetiliu.
Pakaitinė plazmos terapija (PPT)	1,5 kraujo tūrio pakeitimas. Atliekama kasdien 3–5 dienas.	Reikalingas centrinės venos kateteris ir sedacija. Skysčių persiskirstymo, hipoalbuminemijos, hipogamaglobulinemijos, infekcijos, trombozės, kraujavimo rizika. Greitai pašalinami autoantikūnai, taigi jeigu jų sintezę sukėlęs faktorius yra eliminuotas (pvz., infekcija), gydymas gali būti labai efektyvus. Jeigu antikūnų sintezė tebesitęsia, gali prireikti papildomos imunoterapijos.
Rituksimabas	750 mg/m ² (maksimali dozė 1 000 mg). Dozė kartojama kas 6 mėnesius.	Būtina premedikacija (steroidais, NVNU ir antihistamininiais preparatais), griežtas infuzijos protokolo laikymasis, lengvai pasiekiamas anafilaksijos rinkinys. B limfocitų skaičiaus sumažėjimas, kuris pasiekiamas per 24–48 val. nuo infuzijos pradžios ir išlieka 3–12 mėn. Lėtiniam ligos atvejams efekto gali tekti laukti iki 6 mėnesių.
Mikofenolato mofetilis	600 mg/m ² vienkartinė dozė, skiriama 2 kartus per dieną. Maksimali vienkartinė dozė – 1 500 mg.	Sumažina B ir T limfocitų proliferaciją. Skiriamas bazinei terapijai siekiant sumažinti steroidų vartojimą.

8 lentelė. Imunomoduliuojančios terapijos pasirinkimas. Parengta pagal (23)

Ligos eiga	Intraveninis žmogaus imunoglobulinas	Pakaitinė plazmos terapija	Rituksimabas arba mikofenolato mofetilis
Naujai prasidėjusi liga	1–6 mėnesių kursas esant vidutinei ir sunkiai ligai arba sunkiai ir labai sunkiai ligai, kai negalima pakaitinė plazmos terapija.	Sunki ir labai sunki ligos eiga, kai liga grėsminga gyvybei.	Nuo vidutinės iki labai sunkios ligos, kai yra aiškus dokumentuotas atsakas į gydymą steroidais, intraveniniu žmogaus imunoglobulinu ar pakaitine plazmos terapija IR

			Uždegimo arba autoimuninės ligos požymiai ir objektyvūs neurologiniai simptomai.
Recidyvuojanti remituojanti ligos eiga	Jei pacientui diagnozuotas imunodeficitas, apsvairstoma gydymo žmogaus imunoglobulinu galimybė.	Neindikotina, nebent pasireiškia sunkus ir labai sunkus paūmėjimas	Galima skirti, jeigu blogėja paciento būklė tarp paūmėjimų (kiekvienas paūmėjimas sukelia liekamųjų reiškinį) arba paūmėjimai labai dažni IR dokumentuotas atsakas į steroidus, intraveninį žmogaus imunoglobuliną ar pakaitinę plazmos terapiją IR uždegimo arba autoimuninės ligos požymiai bei objektyvūs neurologiniai simptomai.
Labai vėlyvas gydymas, lėtinė ir stabili ar lėtinė ir progresuojanti ligos eiga.	Intraveninio žmogaus imunoglobulino dozė, tada stebima, ar yra atsakas. Jeigu yra atsakas, bet vėliau simptomai atsinaujina, pasirenkama A, B arba C: A) kasmėnesinė intraveninio žmogaus imunoglobulino dozė tol, kol stebimas efektas. B) rituksimabas, mikofenolato mofetilis ar kt. C) (A) + (B)	Efektas laikinas, todėl reikia apsvairstyti rituksimabo ar mikofenolato mofetilio skyrimą, jeigu yra autoimuninės ligos įrodymų.	Jeigu yra vidutinė ir labai sunki ligos eiga IR buvo atsakas į steroidus, intraveninį žmogaus imunoglobuliną ar pakaitinę plazmos terapiją, IR uždegimo arba autoimuninės ligos požymiai ir objektyvūs neurologiniai simptomai.
<p>Taikant šiuos gydymo būdus pagrindinis tikslas yra sumažinti steroidų dozes. Rituksimabas ir mikofenolato mofetilis skiriami tiems pacientams, kurie yra priklausomi nuo steroidų arba intraveninio žmogaus imunoglobulino ir liga yra lėtinė (t. y. turi būti akivaizdus pagerėjimas skiriant steroidus arba intraveninį žmogaus imunoglobuliną, bet simptomai atsinaujina nutraukus gydymą).</p> <p>Gydymo trukmė nėra žinoma, patirtis gydant kitas autoimunines CNS ligas rodo, kad mikofenolato mofetilis gali būti skiriamas iki 5 metų, o rituksimabas – 1–3 metus, vėliau pereinant prie mikofenolato mofetilio vartojimo.</p>			

9 lentelė. Atsargumo priemonės prieš pradedant imunomoduliuojantį gydymą (jeigu neatlikti pagal 3 skyriaus „Laboratorinė ligos diagnostika“ ištyrimo planą). Parengta pagal (23)

Rekomenduotini tyrimai	Tikslas
Juosmeninė punkcija, EEG, MRT, PSG	Būtina paneigti šias ligas prieš imunomoduliacinio gydymo pradžią: <ul style="list-style-type: none"> - Autoimuniniai encefalitai - CNS vaskulitai - CNS sisteminė raudonoji vilkligė - Ūminis diseminuotas encefalomyelitas - Infekcinis encefalitas Steroidų skyrimas gali maskuoti kitos uždegiminės smegenų ligos eigą ir atitolinti tikslios diagnozės nustatymą. Būtina atmesti epilepsiją (pvz., netraukulinę epilepsinę būklę lėtojo miego metu), metaboles / genetines ligas. Jeigu yra tik lengvi ir vidutiniai neuropsichiatriniai simptomai, juosmeninę punkciją galima atidėti vėlesniam laikui.
Ištyrimas dėl imunodeficitų	Uždegiminės arba autoimuninės ligos dažnesnės pacientams, turintiems imunodeficitą. Imunodeficitas predisponuoja dažnas infekcijas, o šios gali sunkėti gydant steroidais.
IgA koncentracijos nustatymas	Jeigu yra IgA stoka (<100 mg/L), skiriamas žmogaus imunoglobulinas be IgA.
Būtinasis ištyrimas dėl: <ol style="list-style-type: none"> 1) Tuberkuliozės (tuberkulino mėginys ir (arba) serologiniai gama-interferono testai. 2) Endeminių grybelinių, parazitinių ligos (Lietuvoje – <i>Toxoplasma gondii</i>). 	Steroidų vartojimas gali nulemti latentinės infekcijos aktyvaciją.
Hepatito B serologija	Rituksimabas gali sukelti hepatito B viruso reaktyvaciją. Jeigu hepatito B serologija teigiama, o pacientui jau buvo skirta intraveninio žmogaus imunoglobulino, būtina ištirti dėl hepatito B viruso nukleorūgščių (PGR tyrimas).
Paciento artimosios aplinkos įvertinimas (šeima, ugdymo įstaiga, psichinės sveikatos centro paslaugų prieinamumas)	Kortikosteroidų vartojimas dažnai sukelia psichiatrinį simptomų pablogėjimą gydymo pradžioje. Kartais tokias pat pasekmes turi ir kitų imunomoduliatorių vartojimas. Jeigu pacientui būdingas impulsyvumas, pykčio priepuoliai, emocijų labilumas, suicidinės mintys ar planai, būtina sukurti saugumo planus tiems atvejams, jei simptomai blogėtų.
<p>CNS – centrinė nervų sistema; EEG – elektroencefalograma; IgA – imunoglobulinas A; KET – kognityvinė elgesio terapija; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; PANDAS – vaikų ūminis su streptokokine infekcija susijęs neuropsichiatrinis sindromas; PANS – vaikų ūminis neuropsichiatrinis sindromas; PGR – polimerazių grandininė reakcija; PSG – polisomnograma.</p>	

4.3. PANDAS ir PANS simptominis gydymas ir nemedikamentinės intervencijos

Esant psichikos sutrikimų, pacientą konsultuoja vaikų ir paauglių psichiatras. Skiriant medikamentinį ir nemedikamentinį gydymą, atsižvelgiama į bendruosius vaikų ir paauglių psichofarmakologijos principus (7).

4.3.1. Obsesinio kompulsinio sutrikimo (OKS) simptomai (7)

Šių simptomų gydymas atitinka įprastus obsesinio kompulsinio sindromo gydymo metodus. Taikomi įrodymais pagrįsti kognityvinė elgesio terapija (KET), tėvų įgūdžių mokymas (TĮM) ir medikamentinis gydymas:

- Taikant KET, pasireiškia ilgalaikis teigiamas poveikis (ne tik esamo paūmėjimo simptomams, bet ir paūmėjus kitoms ligoms).
- TĮM apima:
 - Tėvų skatinimą nesistengti pritaikyti šeimos rutinos prie vaiko ritualų
 - Nustatyti aiškias ribas, lūkesčius ir elgesio pasekmes
 - Teigiamai skatinti norimą elgesį
 - Sukurti apdovanojimų sistemą

TĮM ypač naudinga, kai pacientai nenori ar nėra pasirengę taikyti KET.

- Medikamentinis gydymas (skiriamas tik aptarus su vaikų ir paauglių psichiatru, numatant nuolatinę priežiūrą ir kartu skiriamą psichologinę pagalbą šeimai ir vaikui, taikant psichoterapiją):
 - Pagrindinis OKS simptomų gydymas sergant PANS – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI): fluoksetinas, sertralinas, fluvoksaminas ir klomipraminas.
 - Rekomenduojama naudoti mažiausias efektyvias medikamentų dozes ir jas lėtai titruoti, siekiant sukelti kuo mažiau šalutinių poveikių.
 - Rekomenduojami reguliarūs kontroliniai vizitai, per kiekvieną vizitą būtina pasiteirauti šeimos ir paciento apie galimus šalutinius poveikius.
 - Dažnesni šalutiniai poveikiai: hiperaktyvumas, manija, paryškėję OKS simptomai, agresyvumas, irzlumas, susijaudinimas, savižudybė.
 - Sunkios eigos OKS galima gydyti ir antipsichotikais – risperidonu (0,125–1 mg) arba aripiprazolu (0,5–2 mg).
 - Gydant antipsichotikais, prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu tikslinga reguliariai atlikti elektrokardiogramą. QTc > 450 ms yra kontraindikacija antipsichotikų vartojimui.
 - Gydant antipsichotikais būtina vaikų ir paauglių psichiatro priežiūra.

4.3.2. Nepakankamas maisto ir skysčių vartojimas (7)

Staigus maisto ar skysčių vartojimo nutraukimas yra vienas iš PANS diagnostinių kriterijų. Vis dėlto pacientą reikėtų ištirti dėl kitų galimų mitybos sutrikimo priežasčių (pvz., eozinofilinio ezofagito, neurologinių disfagijos ar pykinimo priežasčių) bei dėl galimų nepakankamo maisto ir skysčių vartojimo pasekmių (12).

Itin mažai valgantiems ir geriantiems pacientams reikėtų atlikti šiuos tyrimus: ortostatinį testą, elektrokardiogramą (EKG), nustatyti kraujo plazmos elektrolitų kiekį (įskaitant fosforą, magnį), o pradėjus gydymą, stebėti dėl permaitinimo sindromo. Esant sunkiai būklei, pacientą tikslinga hospitalizuoti.

Pagrindinis gydymo tikslas – užtikrinti pakankamą maisto ir skysčių vartojimą. Mitybos sutrikimo sunkumas ir trukmė gali būti įvairūs. Esant ūmiai ligos eigai, taikomas enterinis (zondinis) maitinimas.

Pacientams, kuriems pasireiškia nerimas ir kompulsinis elgesys, gali padėti ekspozicijos ir atsako prevencijos (EAP) metodas. Taikant šį metodą, pacientai palaipsniui pratinami prie platesnio maisto pasirinkimo ir didesnių porcijų.

Įvairios psichologinės ir ergoterapinės technikos (pvz., kvėpavimo, relaksacijos pratimai) taikomos kaip pagalbiniai metodai pacientams, bijantiems apsivemti ar užspringti valgant.

Esant obsesijų ar kompulsijų, susijusių su mitybos procesu, gali būti taikomas psichofarmakologinis gydymas, kaip ir sergant OKS.

Svarbu nepamiršti, kad esant ryškiam mitybos nepakankamumui, medikamentinis gydymas gali sukelti daugiau šalutinių reiškinių ir būti neefektyvus, kol pacientas neatgauna įprasto svorio.

4.3.3. Tikai (7)

Tikai pasireiškia iki 70 proc. PANS/PANDAS sergančių pacientų. Kai kuriems pacientams jie iškart pasireiškia kompleksiniais motoriniais ar balso tikais (4).

Tikai gydomi tik tada, kai sukelia skausmą, reikšmingą organizmo funkcijos praradimą, kitaip neišsprendžiamą pažeminimą ar erzinimą.

Tikai gydomi tikų visapusiška elgesio intervencija (TVEI), atvirkštinio įpročio mokymusi (AĮM), ekspozicijos ir atsako prevencija (EAP), medikamentiniu gydymu:

- Taikant AĮM, vaikai išmoksta atpažinti savo tiką ir kartu su juo atlikti veiksmą, neleidžiantį atlikti tiko. (pvz., esant mirksėjimo tikui, išplėsti akis).
- TVEI apima relaksacijos pratimus, tikus sukeliančių situacijų analizę ir sprendimą, šeimos pagalba taikant AĮM.
- EAP taikomas esant sunkiems tikams.
- Medikamentiniam tikų gydymui vartojami alfa-2 adrenerginiai agonistai, antipsichotiniai vaistai.
 - Antipsichotiniai vaistai skiriami esant sunkiems tikams: haloperidolis, pimozidas, aripiprazolis ar risperidonas (7, 30), tiapridalis.
 - Šių vaistų vartojimas turi būti kuo trumpesnis, o dozė – mažiausia efektyvi.

- Gydančiant antipsichotikais, prieš pradėdant gydyti ir gydančiant tikslinga atlikti elektrokardiogramą. QTc > 450 ms yra kontraindikacija antipsichotikų vartojimui.

4.3.4. Irzlumas ir agresyvumas (7)

Dėl jautrumo ir suvokimo pokyčių, irzlumo, nuovargio ar nerimo vaikai sunkiau adaptuojasi prie aplinkos pokyčių ir kartais tai pasireiškia agresyviu elgesiu. Agresyvaus elgesio epizodai gali trukti 45–60 minučių ir ilgiau, tačiau epizodui pasibaigus pacientai dažnai neprisimena agresijos priežasties ir gailisi savo veiksmų.

Agresijos epizodų dažnį mažina aplinkos intervencijos: stimuliacijos kontrolė, reikalavimų mažinimas, pakankamos mitybos ir miego skatinimas.

Ištikus agresijos epizodui, jį gali nutraukti dėmesio nukreipimas (pvz., į mėgstamą žaislą, televizorių, maistą) arba dainavimas, kvailiojimas.

Tėvams reikia sudaryti pagalbos kvietimo planą, kuris bus naudojamas nesusitvarkant su agresyviu vaiku. Vaiko negalima bausti už agresijos epizodus.

Nerimo sukulto irzlumo saugiausias ir efektyviausias medikamentinis gydymas – benzodiazepinai. Autizmu sergantiems vaikams rekomenduojama skirti risperidoną ar aripiprazolį. Antipsichotiniai vaistai ir antidepresantai mažina agresijos epizodų dažnį ir intensyvumą. Šie medikamentai skiriami pacientams, kurie ištikus agresijos epizodui gali sužaloti save ar kitus.

Encefalito sukeltam agresyvumui galima taikyti šį medikamentinį gydymą:

- Benzodiazepinai, pvz., lorazepamas, pradėdant nuo 0,5 mg dozės. Benzodiazepinų vartojimas gali sukelti sujaudinimą, disinhibiciją.
- Antipsichotiniai vaistai:
 - Haloperidolio pradinis dozavimas – 0,025 mg/kg/parą, dozę galima didinti iki 0,05 mg/kg/parą.
 - Gydančiant antipsichotikais, prieš pradėdant gydymą ir gydančiant tikslinga atlikti elektrokardiogramą. QTc > 450 ms yra kontraindikacija antipsichotikų vartojimui.
 - Pradedant skirti haloperidolį ir didinant jo dozę, būtina stebėti ir priminti tėvams, kad stebėtų vaiką namuose dėl ekstrapiramidinių simptomų išsivystymo (tremoras, rigidiškumas, padidėjęs seilėtekis, bradikinezija, akatizija, ūminė distonija: griežimas dantimis, kreivakaklystė, veido grimasos, liežuvio kaišiojimas, nenormalūs akių judesiai). Labiausiai tikėtina, kad simptomai pasireikš per pirmąsias vaisto vartojimo savaites arba padidinus vaisto dozę. Prireikus ekstrapiramidinius simptomus galima šalinti anticholinerginiais preparatais, bet jų nerekomenduojama skirti kaip profilaktikos priemonės.

4.3.5. Nerimas (7)

PANS sergantiems vaikams gali pasireikšti atskyrimo nerimo sutrikimas. Nerimui užsitęsęs, tėvai pavargsta, todėl rekomenduojama į vaiko priežiūrą įtraukti kitus asmenis, prie kurių jis galėtų priprasti.

KET padeda tiek pasireiškus bendram, tiek atskyrimo nerimo sutrikimams. Taikant KET, pacientas įvertina nerimą keliančių įvykių tikimybę ir baisumą ir suplanuoja savo veiksmus šiems įvykiams.

Nerimą medikamentiškai galima gydyti trumpalaikiu benzodiazepinų vartojimu. Antihistamininiai preparatai, gabapentinas ar alfa-2 adrenerginiai agonistai taip pat gali būti efektyvūs, tačiau tikslus jų dozavimas vaikams nenustatytas. Rekomenduojama pradėti nuo mažos dozės ir ją titruoti atsižvelgiant į gydymo efektyvumą ir šalutinį poveikį.

4.3.6. Aktyvumo ir dėmesio sutrikimo (ADS) simptomai (7)

PANS/PANDAS gali paryškinti jau esamo ADS simptomus:

- Hiperaktyvumas gali pasireikšti dėl nerimo, kompleksinių tikų, protinio ar fizinio nuovargio, sensorinės perkrovos, skausmo, noro šlapintis ar katatonijos (31).
- Dėmesio sutrikimas gali pasireikšti dėl miego trūkumo, nuotaikų kaitos, obsesinių kompulsinių minčių.
- Impulsyvumą ir trikdantį elgesį gali sukelti sunkumai mokantis.

Nustačius ADS simptomus, taikomas įprastas ADS gydymas:

- Pakeitimai klasės veikloje (siekiant pagerinti vaiko dėmesį klasėje ir sumažinti trukdymą bendraklasiams):
 - Sėdima vieta priekyje krašte
 - Leidimas trumpam išeiti iš klasės pamokos metu, netrukdam bendraklasiams
 - Leidimas ilgiau rašyti kontrolinius darbus
 - Mokymas sukaupti ir išlaikyti dėmesį
- Medikamentinis gydymas
 - Pirmo pasirinkimo medikamentai – stimulantai (metilfenidatas). Metilfenidatas turi mažesnę tikimybę dažninti tikus ar kompulsinį elgesį.
 - Antras galimas pasirinkti medikamentas – atomoksetinas.

4.3.7. Miego sutrikimai (7)

Miego sutrikimus sergant PANS/PANDAS sukelia atskyrimo nerimas, OKS ritualai prieš miegą, enurezė, košmarai, kūno temperatūros reguliacijos sutrikimas, miego apnėja, REM miego elgesio sutrikimas (šis sutrikimas taip pat gali pasireikšti dėl gydymo SSRI).

Esant miego sutrikimų rekomenduojama laikytis miego higienos taisyklių:

- Eiti miegoti ir keltis tuo pačiu metu kiekvieną dieną.
- Laikytis sveiko miego įpročių (pvz., turėti trumpą, malonų, kasdienį užsiėmimą prieš miegą).
- Turėti patogią vietą miegoti (pvz., tamsią, ramią).
- Vengti kofeino vakare, prieš miegą vengti intensyvios fizinės veiklos, sotaus valgio.

- Bent 1 valandą prieš miegą nesinaudoti kompiuteriu, nežiūrėti televizoriaus, nes mėlyna ekrano šviesa trukdo užmigti.

Kai nemedikamentinių priemonių nepakanka, galima skirti gydymą difenhidraminu, melatoninu, trazodonu, klonidinu, zolpidemu (tačiau nėra pakankamai įrodymų dėl šių medikamentų efektyvumo sergant PANDAS/PANS).

4.3.8. Depresija (7)

Disforija ir depresijos simptomai dažnai pasireiškia sergant PANS/PANDAS, ypač ligai užsitęsus (32). Esant lengvai depresijai, pakanka palaikomosios terapijos pacientui ar šeimai.

Esant depresijai, polinkiumi į savižudybę ar savęs žalojimą, taikomas gydymas psichoterapija ar psichoterapija ir medikamentais.

Taikomi psichoterapijos metodai: tarpasmeninė psichoterapija paaugliams, KET.

Esant sunkių depresijos simptomų ar po psichoterapijos negerėjant paciento būklei, taikomas gydymas SSRI ar bupropionu. Medikamentinis gydymas pradamas nuo mažų dozių. Gydomo paciento tėvai turi stebėti pacientą dėl galimų šalutinių reiškinių, ypač blogėjančios nuotaikos, irzlumo, sujaudinimo, hiperaktyvumo, minčių apie savižudybę, nemigos. Šeimose, kuriose yra buvę bipolinės depresijos atvejų, gydymas antidepressantais turi didesnę tikimybę sukelti maniją.

4.3.9. Psichozė (7)

Apie 25 proc. PANS/PANDAS sergančių vaikų pasireiškia vizualinės, uoslinės, garsinės haliucinacijos (32). Jei šios sukelia ryškų sutrikimą, rekomenduojamas trumpalaikis gydymas antipsichotiniais vaistais, kol praeis ūmi psichozė ir sujaudinimas. Medikamentas šiuo atveju parenkamas atsižvelgiant į jo sąveiką su kitais paciento vartojamais medikamentais ir šalutinius poveikius. Esant lėtinei psichozei, reikia iš naujo įvertinti paciento diagnozę ir skirtą gydymą. Esant kitos kilmės encefalitų, rekomenduojamas medikamentinis gydymas:

- Aripiprazolis (NP - SRV encefalitas, anti-NMDAR encefalitas)
- Risperidonas (Wilsono encefalitas, Hashimoto encefalitas, anti-NMDAR encefalitas)
- Olanzapinas (anti-NMDAR encefalitas)
- Haloperidolis (anti-NMDAR encefalitas)
- Kvetiapinas

4.3.10. Skausmas (7)

Sergant PANS skausmas yra dažnas simptomas, kurį pacientai pamiršta paminėti (32). Dažniausiai skausmas pasireiškia PANS sveikimo fazės metu. Skausmą dažniausiai sukelia:

- Uždegiminis procesas (artritinis skausmas)

- Skausmo amplifikacijos sindromas (dėl skausmo suvokimo sutrikimo)

Anksti nepradėjus skausmo gydymo, gali išsivystyti refrakterinio skausmo sindromas.

Esant išplitusiam skausmui, pacientai dažnai pamini ir kitų jausmų suintensyvėjimą (padidėjusį jautrumą šviesai, garsui, kvapams), pilvo skausmą, galvos skausmą, raumenų skausmą, pabudimą nepailsėjus, nuovargį dienos metu, sulėtėjusį mąstymą, depresiją. Palpuojant skausmingos sritys atitinka fibromialgijos skausminius taškus. Pacientai, kurie skundžiasi skausmu ir sustingimu pabudus, turėtų būti tiriami dėl artrito, entezito, nugaros skausmo. Gydant pacientus turėtų dalyvauti vaikų reumatologas ar skausmo specialistas, ergoterapeutas, fizioterapeutas. Sėkminga skausmo kontrolė pagerina paciento emocinę ir fizinę būklę.

5. ILGALAIKĖ PACIENTO STEBĖSENA

Vaikai ir paaugliai, kuriems įtariami PANDAS ir PANS, turi būti konsultuojami gydytojų ir kitų specialistų komandos (vaikų neurologo, vaikų ir paauglių psichiatro, vaikų infektologo, ausų, nosies ir gerklų gydytojo, klinikinio imunologo, fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojo, medicinos psichologo). Vaikų ligų gydytojas ar šeimos gydytojas turi būti informuojamas apie įtariamą ligą, numatomą ligos gydymą ir reikalingus kontrolinius tyrimus gydant. Jeigu ligos eiga komplikuota ir pasireiškia paūmėjimai, artimiausius vaiko šeimos narius tikslinga iširti dėl galimos streptokokinės infekcijos ir skirti gydymą.

6. ATMINTINĖ PACIENTUI / TĖVAMS

Kas yra PANDAS ir PANS?

Autoimuninis centrinės (CNS) ir periferinės nervų (PNS) sistemos pažeidimas vaikams gali atsirasti sergant įvairiomis autoimuninėmis ir autouždegiminėmis ligomis. Pradinėse ligos stadijose neurologiniai ir (arba) psichiatriniai simptomai nėra labai specifiški tam tikrai ligai, todėl jų diagnostika ir diferencinė diagnostika yra sudėtingos. PANDAS ir PANS yra ūmiai prasidedantys sindromai, pasireiškiantys įvairiais asmenybės, elgesio ir judesių sutrikimais.

PANDAS – pediatriškas autoimuninis su streptokokine infekcija susijęs neuropsichiatrinis sindromas.

PANS – vaikų ūminės pradžios neuropsichiatrinis sindromas.

Kokie yra PANDAS ir PANS simptomai?

1. Obsesinio kompulsinio sutrikimo požymiai.
2. Tikai.
3. Valgymo sutrikimas.
4. Aktyvumo ir dėmesio sutrikimas.
5. Irzlumas, agresyvumas, prieštaravimas, nerimas.
6. Elgesio ir raidos regresija.
7. Miego sutrikimai.
8. Mokymosi sutrikimai.
9. Labilios emocijos arba depresija.
10. Psichozė.
11. Skausmas.
12. Šlapimo nelaikymas ir kiti šlapinimosi sutrikimai.

Kas sukelia PANDAS ir PANS?

Tiksli ligos priežastis ir išsivystymo mechanizmas nėra žinomi.

Manoma, kad PANDAS išsivysto po persirgtos streptokokų (bakterijų) sukeltos infekcijos, tačiau liga gali prasidėti ir po kurio laiko, kai infekcija jau išgydyta. PANS atveju taip pat ieškoma sindromą galėjusių sukelti persirgtų infekcijų.

Kaip PANDAS ir PANS diagnozuojama?

Šių sindromų diagnostika yra sudėtinga. Dažniausiai jie diagnozuojami atmetus kitas galimas ligas ir nustatius šiems sindromams būdingus kriterijus:

PANDAS kriterijai:	PANS kriterijai:
<p>1) ūmiai prasidėję obsesinio kompulsinio sindromo požymiai ir (arba) tikai,</p> <p>2) simptomų pasireiškimas vaikystėje nuo 3 m. iki lytinės brandos pradžios,</p> <p>3) staigi ligos pradžia ir simptomų sunkumo svyravimas,</p> <p>4) laiko ryšys: simptomų atsiradimas ar sunkėjimas, susijęs su streptokokine infekcija,</p> <p>5) kiti neuropsichiatriniai simptomai paūmėjus sindromui.</p>	<p>1) ūmiai prasidėję obsesinio kompulsinio sindromo požymiai ar sunkus valgymo sutrikimas,</p> <p>2) kiti neuropsichiatriniai simptomai (reikalingi bent 2 simptomai):</p> <p>a) nerimo sutrikimas,</p> <p>b) labilios emocijos ar depresija,</p> <p>c) dirglumas,</p> <p>d) agresija,</p> <p>e) opozicinis elgesys,</p> <p>f) elgesio ir raidos regresija,</p> <p>g) mokymosi sutrikimai,</p> <p>h) sensoriniai ar motoriniai simptomai,</p> <p>i) miego sutrikimai,</p> <p>j) enurezė ir kiti šlapinimosi sutrikimai</p>

Taip pat atliekami laboratoriniai tyrimai siekiant nustatyti infekciją, galėjusią sukelti sindromą.

Kaip gydomi PANDAS ir PANS?

PANDAS ir PANS sergantiems vaikams, kuriems ligos paūmėjimus provokuoja bakterinės infekcijos, taikomas gydymas antibiotikais.

Neuropsichiatriniais ligos simptomams gydyti taikoma imunomoduliacija nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo arba steroidais. Priklausomai nuo ligos eigos gydytojas parenka reikalingą gydymą.

PANDAS ir PANS ilgalaikė stebėseną

Pacientai konsultuojami ir prižiūrimi gydytojų komandos (vaikų neurologo, vaikų ir paauglių psichiatro, vaikų infektologo, ausų, nosies ir gerklės gydytojo, klinikinio imunologo, fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojo, medicinos psichologo). Vaikų ligų gydytojas ar šeimos gydytojas turi būti informuojamas apie įtariamą ligą, numatomą ligos gydymą ir reikalingus kontrolinius tyrimus, atliekamus gydant.

7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

- (1) Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2015;57:431–40. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12647>.
- (2) Kayser MS, Dalmau J. The Emerging Link Between Autoimmune Disorders and Neuropsychiatric Disease. *JNP* 2011;23:90–7. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.1.jnp90>.
- (3) Somnier FE. Autoimmune encephalitis - History & current knowledge 2013. http://www.pandasweb.nl/cfsystem/userData/downloads/1471868494__document__autoimmune-encephalitissomnier-2013.pdf (accessed December 2, 2019).
- (4) Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Research* 2015;1617:144–54. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.071>.
- (5) Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, et al. Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014;25:3–13. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0084>.
- (6) Macerollo A, Martino D. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2013. <https://doi.org/10.7916/D8ZC81M1>.
- (7) Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R, Williams K, Kappahn C, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017;27:566–73. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0145>.
- (8) D89.89 - ICD 10 Code for Oth disrd involving the immune mechanism, NEC - Billable. ICD-10 Data and Code Lookup n.d. <https://icd10coded.com/cm/D89.89/> (accessed December 2, 2019).
- (9) TLK-10-AM / ACHI / ACS elektroninis vadovas n.d. <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp> (accessed December 2, 2019).
- (10) Calkin CV, Carandang CG. Certain eating disorders may be a neuropsychiatric manifestation of PANDAS: case report. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:132–5.
- (11) Martinkienė R., Praninskienė R., Grikinienė J., Kutuzova O. Tonzilektoijos įtaka sergantiems pediatriiniu autoimuniniu neuropsichiatriiniu sutrikimu susijusiu su streptokokine infekcija (PANDAS). *Neurologijos seminarai* 2014; 18(59): 28-33. n.d.
- (12) E. Swedo S. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatrics & Therapeutics* 2012;02. <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000113>.
- (13) Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker-Athill EC, et al. Characterization of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Phenotype. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014;25:14–25. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0062>.
- (14) Ferdinand P. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Clin Cell Immunol* 2013;01. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.S10-007>.
- (15) Sibra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2018;86:51–65. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.001>.
- (16) Rajgor AD, Hakim NA, Ali S, Darr A. Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Group A Beta-Haemolytic Streptococcal Infection: An Indication for Tonsillectomy? A Review of the Literature. *Int J Otolaryngol* 2018;2018:2681304. <https://doi.org/10.1155/2018/2681304>.
- (17) Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999;45:1564–71. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00020-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00020-7).
- (18) Murphy TK, Brennan EM, Johnco C, Parker-Athill EC, Miladinovic B, Storch EA, et al. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Pilot Study of Azithromycin in Youth with Acute-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:640–51. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0190>.
- (19) 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. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.035>.

- (20) Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160:187–205. <https://doi.org/10.1177/0194599818807917>.
- (21) Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, Storch EA, Mutch PJ. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:834–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829062e2>.
- (22) Pavone P, Rapisarda V, Serra A, Nicita F, Spalice A, Parano E, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group a streptococcal infection: the role of surgical treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27:371–8. <https://doi.org/10.1177/039463201402700307>.
- (23) Frankovich J, Swedo S, Murphy T, Dale RC, Agalliu D, Williams K, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017;27:574–93. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148>.
- (24) Brown KD, Farmer C, Freeman GM, Spartz EJ, Farhadian B, Thienemann M, et al. Effect of Early and Prophylactic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Flare Duration in Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: An Observational Study of Patients Followed by an Academic Community-Based Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017;27:619–28. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0193>.
- (25) Spartz EJ, Freeman GM, Brown K, Farhadian B, Thienemann M, Frankovich J. Course of Neuropsychiatric Symptoms After Introduction and Removal of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Pediatric Observational Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017;27:652–9. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0179>.
- (26) Brown K, Farmer C, Farhadian B, Hernandez J, Thienemann M, Frankovich J. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Response to Oral Corticosteroid Bursts: An Observational Study of Patients in an Academic Community-Based PANS Clinic. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017;27:629–39. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0139>.
- (27) Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017;28:92–103. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0101>.
- (28) Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *The Lancet* 1999;354:1153–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)12297-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)12297-3).
- (29) Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, D’Souza P, et al. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2016;55:860-867.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.06.017>.
- (30) Müller-Vahl KR. (The benzamides tiapride, sulphiride, and amisulpride in treatment for Tourette’s syndrome). *Nervenarzt* 2007;78:264, 266–8, 270–1. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2131-x>.
- (31) Elia J, Dell ML, Friedman DF, Zimmerman RA, Balamuth N, Ahmed AA, et al. PANDAS with catatonia: a case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1145–50. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000179056.54419.5e>.
- (32) Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K. Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:38–47. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0081>.