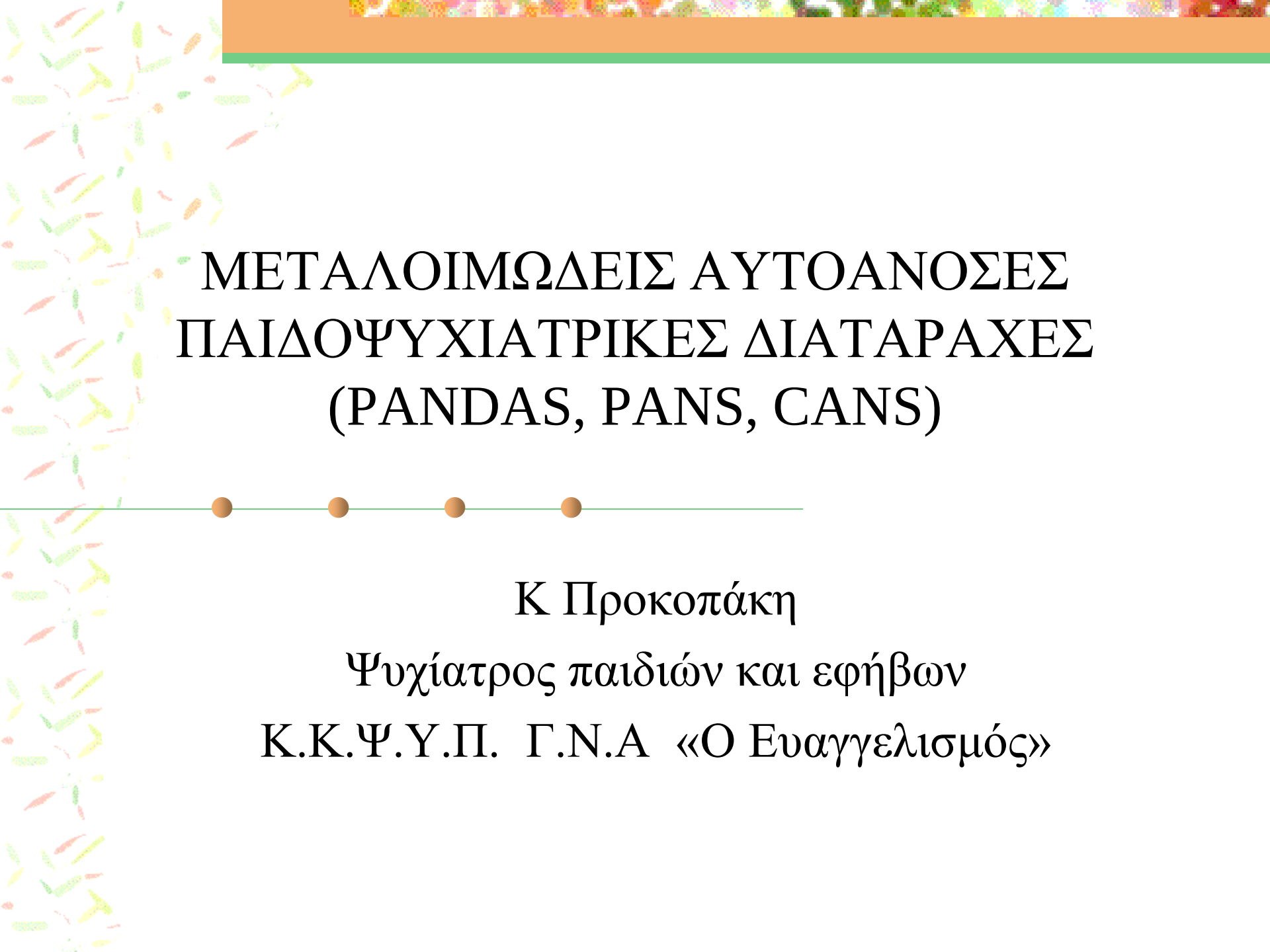




ΜΕΤΑΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΙΔΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (PANDAS, PANS, CANS)



Κ Προκοπάκη

Ψυχίατρος παιδιών και εφήβων

Κ.Κ.Ψ.Υ.Π. Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»



**«Εμφάνιση μεταλοιμώδους μυοσίτιδας
και μυοσπασμάτων, σε αγόρι με ιστορικό
προβλημάτων συμπεριφοράς και
εμμονών»**

- 
- 
- Αγόρι 5 ½ ετών.
 - Παραπέμπεται από τη Νηπιαγωγό, γιατί δεν συμμετέχει στις ομαδικές δραστηριότητες, δεν κοινωνικοποιείται, είναι ανυπάκουος εναντιωματικός, και επιθετικός. Η νηπιαγωγός προτείνει επαναφοίτηση στο νηπιαγωγείο
 - Τέσσερις μήνες πριν την παραπομπή εμφάνισε επίμονη στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα με υψηλό τριήμερο πυρετό (40^c) , κατόπιν της οποίας ανέπτυξε μυοσίτιδα. Νοσηλεύτηκε και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Δύο μέρες μετά παρουσίασε έντονα, συνεχή μυοσπάσματα (τικ) με τα μάτια, μύτη, γκριμάτσες προσώπου

Κύηση, περιγεννητικό και αναπτυξιακό ιστορικό:

- Εξωσωματική γονιμοποίηση, τοκετός με καισαρική. Δεν θήλασε. Ήταν ήσυχος μέχρι 17 μηνών, έκτοτε πολύ ζωηρός. Δυσκολίες άρθρωσης.
- Κοιμάται ανέκαθεν με τη μητέρα του. Ο ύπνος είναι επαρκής και ήσυχος
- Από πολύ μικρή ηλικία εμμονές. Σιχαίνεται τα φιλιά. Δεν αυτοεξυπηρετείται στην τουαλέτα, επειδή «σιχαίνεται» να ακουμπήσει το μόριό του
- Αναφέρονται πολύ συχνές στρεπτοκοκκικές αμυγδαλίτιδες

- 
-
- Δεν έχει περάσει πολύ χρόνο με τους γονείς, που απουσιάζουν όλη την ημέρα
 - Τον φροντίζει από 2 μηνών έως τώρα μία γειτόνισσα, που δεν τον οριοθετεί
 - Δεν είχε συναναστραφεί με παιδιά, μέχρι 5 ετών, που πήγε νηπιαγωγείο

Προβλήματα στην 1^η αξιολόγηση:

- Σοβαρά προβλήματα συμπεριφοράς, απαιτητικός
- Στο Νηπιαγωγείο είναι ανυπάκουος, εναντιωματικός, προκλητικός, παρορμητικός, ευέξαπτος, με εκρηκτική και επιθετική συμπεριφορά, έχει διάσπαση προσοχής, δεν συνεργάζεται. Δείχνει προσκόλληση σε ένα παιδί και όταν αυτό απουσιάζει ο Ν. απομονώνεται
- Στο σπίτι, δεν υπακούει δεν συγκεντρώνεται, , είναι ανήσυχος, υπερκινητικός, νευρικός, απαιτητικός και κακοδιάθετος
- Σιχαίνεται (τουαλέττα, πιάτο, ποτήρι, φιλιά)
- Εμφανίζει τικ στα μάτια και στο πρόσωπο. «Σκαλίζει» συνεχώς τη μύτη το. Παρουσιάζει εμμονές (αυτοκινητάκια, φίδια), κοιμάται με τα παπούτσια

- Ψυχολογική αξιολόγηση:

- Δείκτης νοημοσύνης με δοκιμασία Stanford-Binet: 99.
- Δυσκολίες στην εκφορά και κατανόηση του λόγου, αρνητικός, χειριστικός.
- Ιδιαίτερα καλή άμεση μνήμη

- Ψυχοπαιδαγωγική εκτίμηση

- Δυσκολίες κατανόησης-έκφρασης του λόγου, φτωχό λεξιλόγιο, ήπιες δυσκολίες άρθρωσης.
- Ήπιες γραφοκινητικές δυσκολίες, δεν μορφοποιεί σχέδιο ανθρώπου αντίστοιχο με την ηλικία του
- Δεν οργανώνει παιχνίδι
- Αρνητικός στη συνεργασία, θέλει να γίνεται «το δικό του»

Κοινωνικότητα,

- Ερωτηματολόγιο Υπερκινητικότητας/Διάσπασης προσοχής Du Paul :
- Υπερκινητικότητα - Παρορμητικότητα: 19 (90^η εκατοστιαία θέση)
- Διάσπαση προσοχής: 17 (84^η εκατοστιαία θέση)

Παρακολούθηση (ανα διαστήματα, για ένα έτος)

- Την επομένη χρονιά επαναφοίτησε στο Νηπιαγωγείο (αντί για Α δημοτικού)
- Για διάστημα 8 μηνών τα τικ παρουσιάζουν έξαρση για 20 μέρες μετά από κάθε νέο εμπύρετο. Το ίδιο και τα νεύρα
- Εξακολουθεί να έχει ήπια τικ, χωρίς διακυμάνσεις – εξάρσεις (φέρει εναλλάξ δείκτη-μέσο κάθε χεριού στη μύτη, τσιμπάει το στόμα, ήπιες κινήσεις με το στόμα όταν είναι σε υπερδιέγερση), παρά το ότι πέρασε αρκετές αμυγδαλίτιδες
- Βελτιωμένη κοινωνικότητα και συμπεριφορά, συγκέντρωση
- Παραμένει μειωμένη αντοχή στη ματαίωση, εμμονές

Διαφορική διάγνωση

- **Διαταραχή μυοσπασμάτων**
- **Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή;**
- **Διαταραχή προκλητικής εναντίωσης**
- **ΔΕΠΥ;**
- **Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος;**
- **PANDAS;**
- **Απουσία οριοθέτησης – διαχείρισης συμπεριφοράς**

Διαταραχές μυοσπασμάτων

- Είναι ακούσιες, ταχείες, επαναλαμβανόμενες, μη ρυθμικές μηχανικές κινήσεις ή παραγωγή ήχων, που εμφανίζονται αιφνίδια και δεν εξυπηρετούν κάποιον προφανή σκοπό
- Διακρίνονται σε:
 - κινητικά / ηχητικά
 - απλά / σύνθετα
- Συνοδά φαινόμενα:
 - Προβλήματα με την προσοχή, την επιμονή, τον σχεδιασμό, την οργάνωση και την επίλυση κοινωνικών προβλημάτων
 - Εκρήξεις οργής (επιθετική – εκρηκτική συμπεριφορά)



Απλά Κινητικά

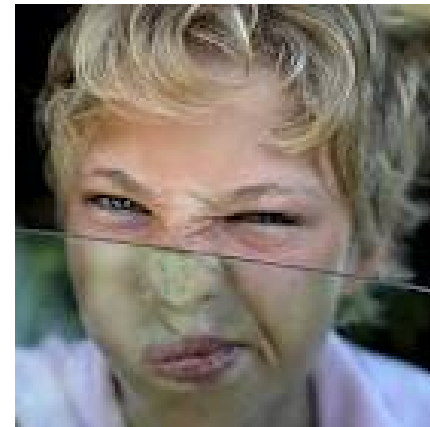
- Ανοιγοκλείσιμο ματιών
- Σύσπαση της μύτης
- Κινήσεις με το στόμα
- Ανασήκωμα ώμων
- Κάμψη γονάτου
- Άσκοπο μέτρημα
- Τέντωμα κοιλιάς



Ηλικία έναρξης κινητικών τικ μεταξύ 3-8 ετών με
συνηθέστερη την ηλικία 6-7 ετών

Σύνθετα κινητικά

- Ακούμπισμα
- Κινήσεις τακτοποίησης
- Μύρισμα
- Γράψιμο ξανά και ξανά
- Κάμψη σώματος
- Αυτοτραυματικά τικ
- Ηχοπραξία
- Κοπροπραξία



Απλά ηχητικά

- Βήχας
- Καθάρισμα λαιμού
- Ρούφηγμα μύτης
- Σφύριγμα
- Πλατάγισμα γλώσσας
- Φωνές ζώων
- Ρουθούνισμα
- Ρέψιμο
- Ουρλιαχτό
- Χασμουρητό

Σύνθετα ηχητικά

- Συλλαβές-λέξεις
- Μίμηση φωνών
- τραγούδι
- «Κόλλημα» στην ομιλία
- Ηχολαλία
- Κοπρολαλία
- Παλιλαλία



- Τα φωνητικά τικ μπορεί να ξεκινήσουν από τα 3 έτη αλλά τυπικά έπονται της έναρξης των κινητικών 1-2 ή περισσότερα χρόνια

Νοητικά

- «Παιχνίδια του μυαλού», όπως:
 - μέτρημα λέξεων
 - μέτρημα στύλων της ΔΕΗ
 - διάβασμα αντίστροφα (προς τα πίσω)

Σύνδρομο Tourette

- Πολλαπλά κινητικά **και** ένα ή περισσότερα φωνητικά τικ παρόντα σε κάποιο χρονικό διάστημα στη διάρκεια της νόσου, αν και όχι απαραίτητα ταυτόχρονα
- Τα τικ εμφανίζονται πολλές φορές την ημέρα (συνήθως κατά κρίσεις), σχεδόν καθημερινά για ένα τουλάχιστον έτος και δεν υπήρξε περίοδος ελεύθερη από τικ μεγαλύτερη 3 συνεχόμενων μηνών

Έναρξη πριν τα 18

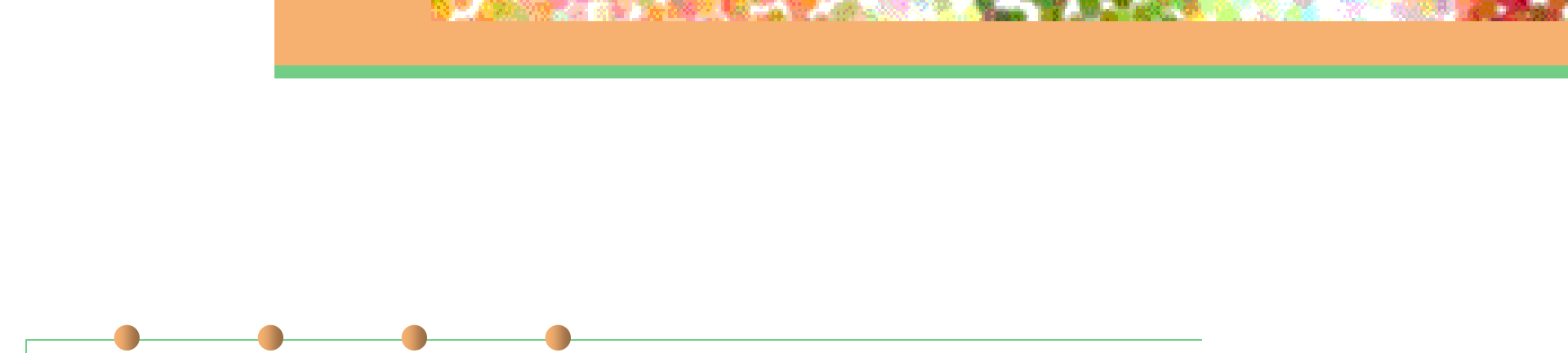
Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ)

- Ιδεοληψίες
- Ψυχαναγκαστικές πράξεις / Νοητικοί ψυχαναγκασμοί
- **Οι ιδεοληψίες/ψυχαναγκασμοί προκαλούν δυσφορία, έχουν διάρκεια > 1 h/ημέρα, ή, παρεμποδίζουν την λειτουργικότητα**

- 
- 
- Τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα τις περισσότερες ημέρες για **δύο εβδομάδες** και να είναι **πηγή δυσφορίας**, ή να **επηρεάζουν τις δραστηριότητες**
 - Πρέπει να αναγνωρίζονται ότι προέρχονται από τον εαυτό
 - Πρέπει να υπάρχει αντίσταση σε μία τουλάχιστον ιδεοληψία ή ψυχαναγκασμό
 - Η εκτέλεση των ψυχαναγκαστικών πράξεων δεν πρέπει να είναι ευχάριστη αφ'εαυτής (μόνο ως ανακούφιση από το άγχος)

Καλοήθης οξεία μυοσίτιδα

- Έπεται ιογενών λοιμώξεων, συνήθως του ιού της γρίππης
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη
- Χαρακτηρίζεται από κακουχία, μυαλγία, μυική αδυναμία (με διατήρηση των τενοντίων αντανακλαστικών)



«The role of **infection in the etiology of tics**» Selling L. Arch Neurol Psychiatry 1929

ΙΨΔ ως επακόλουθο της εγκεφαλίτιδας Von Economos, 1918-1920



Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 περιγράφησαν περιπτώσεις παιδιών που ανέπτυξαν tics ή/και ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα μετά από λοίμωξη με β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας A

Η ομάδα αυτών των ασθενών ονομάστηκε αρχικά **PITAND** (**P**ediatric **I**nfection **T**riggered **N**europsychiatric **D**isorders)

Οι λοιμώξεις οφείλονταν σε ποικίλους λοιμογόνους παράγοντες (ιό έρπητα ζωστήρα, μπορέλια, μυκόπλασμα πνευμονίας, ιούς, κλπ)

Σε μια ομάδα ασθενών υπεύθυνος λοιμογόνος παράγοντας ήταν ο B αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A

Η υποομάδα αυτή ονομάστηκε **PANDAS**

(**P**ediatric **A**utoimmune **N**europsychiatric **D**isordersAssociated with group **A** Streptococcal infection)

(Παιδιατρικές Αυτοάνοσες Νευροψυχιατρικές Διαταραχές σχετιζόμενες με λοίμωξη από Στρεπτόκοκκο της ομάδας A)

Δύο παράλληλες γραμμές έρευνας οδήγησαν στην περιγραφή της ομάδας **PANDAS**

- 1 Η μία γραμμή έρευνας αφορούσε σε παιδιά με χορεία Sydenham (ποσοστό 60%-100% παρουσίασαν ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα, που προηγήθηκαν 2-4 εβδομάδες των συμπτωμάτων της χορείας , κορυφώθηκαν σε ένταση παράλληλα με αυτά και υποχώρησαν με την αποδρομή της χορείας)



2 Η άλλη γραμμή έρευνας αφορούσε στην
θεραπεία ΙΨΔ σε παιδιά Σε προοπτική μελέτη
εντοπίστηκε μία υποομάδα παιδιών, πού
χαρακτηρίζονταν από επαναλαμβανόμενα
επεισόδια ιδεοψυχαναγκαστικής
συμπτωματολογίας ή συνδρόμου Tourette, με
αιφνίδια και εκρηκτική έναρξη, των οποίων είχε
συνήθως προηγηθεί στρεπτοκοκκική λοίμωξη



Τα επεισόδια αυτά συνοδεύονταν συχνά από συναισθηματική ευμεταβλητότητα, άγχος αποχωρισμού, νυκτερινή ενούρηση, υπερκινητικότητα, προβλήματα στην συγκέντρωση, διαταραχές του ύπνου (συμπτώματα που έχουν επίσης περιγραφεί στον ρευματικό πυρετό και στην χορεία Sydenham)

Βάσει αυτών των ευρημάτων διατυπώθηκε η υπόθεση, ότι :

- 1) Νευροψυχιατρικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν ως μεταστρεπτοκοκκικό επακόλουθο, ακόμη και απουσία χορείας
- 2) Ορισμένες μορφές ΙΨΔ και διαταραχών μυοσπασμάτων, θα μπορούσαν να οφείλονται σε αυτοάνοση διαταραχή του ΚΝΣ

Μοντέλο παθογένεσης της διαταραχής PANDAS:

παθογόνος οργανισμός + ευπαθής ξενιστής =
αυτοάνοση αντίδραση = χορεία Sydenham ή
PANDAS

(Swedo 1998)



5 Κριτήρια για τον καθορισμό της ομάδας PANDAS

- 
1. Παρουσία **Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής, ή Διαταραχής Μυοσπασμάτων** (διαγνωστικά κριτήρια DSM-III-R ή DSM-IV)
 2. Εναρξη των συμπτωμάτων **πριν την εφηβεία**, συνήθως μεταξύ 3 και 12 ετών.
 3. **Απότομη έναρξη** (24-48ώρες). Τα συμπτώματα υποχωρούν σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών και συχνά εξαφανίζονται μεταξύ των υποτροπών

4. **Χρονική συσχέτιση** με λοίμωξη από Β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ της λοίμωξης και της εμφάνισης νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι **7 ημέρες έως λίγες εβδομάδες**. Τα συμπτώματα πρέπει να παραμένουν πέραν της διάρκειας της ενεργής στρεπτοκοκκικής νόσου.

5. **Παρουσία νευρολογικών ανωμαλιών** κατά την περίοδο έξαρσης των συμπτωμάτων. Το 95% των παιδιών της ομάδας PANDAS παρουσιάζουν χορειόμορφες κινήσεις που εκλύονται κατά την νευρολογική εξέταση.

- 
- 
- Η παρουσία ρευματικού πυρετού/χορείας Sydenham αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού από την ομάδα PANDAS

- 
-
- Μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων μικρότερη κατά 3 χρόνια σε σύγκριση με άλλες ομάδες παιδιών με ΙΨΔ και διαταραχή tics
 - Περισσότερα αγόρια από κορίτσια (σε ηλικία άνω των 8 ετών 2,6:1, και κάτω των 8 ετών 4,7:1)
 - Υψηλή ψυχιατρική συνοσηρότητα



- Εκτός από την ομάδα PANDAS, έχουν περιγραφεί και άλλου τύπου νευροψυχιατρικά συμπτώματα (Pavone 2008)
- Πιθανόν το φάσμα των μεταλοιμωδών διαταραχών είναι ευρύτερο και περιλαμβάνει σημεία παρκινσονισμού, δυστονία, μυόκλονο, τριχοτιλλομανία, υπερκινητικότητα, διάσπαση προσοχής, διαταραχές ύπνου και διατροφής, διαταραχές του συναισθήματος, άγχος αποχωρισμού

Γιατί το PANDAS περιορίστηκε στα τικ την ΙΨΔ και στο στρεπτόκοκκο ;

- Οι ερευνητές του NIMH επέλεξαν να περιορίσουν τα κριτήρια, ως ερευνητική στρατηγική, για να εκμεταλευτούν τις γνώσεις και τα ευρήματα που προέκυψαν από τις μελέτες πάνω στον ρευματικό πυρετό και στην χορεία Sydenham
- Στην συνέχεια και άλλοι ερευνητές επικεντρώθηκαν στις μεταστρεπτοκοκκικές διαταραχές και παραμελήθηκε η ευρύτερη κατηγορία των άλλων μεταλοιμωδών διαταραχών

Ρευματικός πυρετός

- Ρευματικός πυρετός μπορεί να παρουσιαστεί 1-5 εβδομάδες μετά από λοίμωξη με β- αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας A.
- Το χρονικό αυτό διάστημα θεωρείται αναγκαίο για την ανάπτυξη της αυτοάνοσης αντίδρασης
- Εκτός από τον στρεπτόκοκκο, καθοριστικοί παράγοντες θεωρούνται η ευπάθεια του ξενιστή και η ευαισθησία του οργάνου- στόχου

Χορεία Sydenham

(ως πρότυπο αυτοάνοσης νευροψυχιατρικής
διαταραχής)

- Η χορεία Sydenham αποτελεί μία από τις κύριες εκδηλώσεις του ρευματικού πυρετού
- Μπορεί να εμφανιστεί 1-7 μήνες μετά την στρεπτοκοκκική λοίμωξη
- Το χρονικό διάστημα μεταξύ της επόμενης στρεπτοκοκκικής λοίμωξης και νέας προσβολής χορείας είναι πολύ μικρότερο (ημέρες έως εβδομάδες)

Η χορεία Sydenham χαρακτηρίζεται από:

- Ακούσιες κινήσεις, μυική αδυναμία, μειωμένο έλεγχο της λεπτής κινητικότητας, δυσαρθρία (παύουν κατά τον ύπνο, επιτείνονται από την κούραση και το στρές)
- Αδέξιο βάδισμα, πέφτουν τα πράγματα από τα χέρια, ομιλία με εκρηκτικά ξεσπάσματα, αλλαγή γραφικού χαρακτήρα

- 
- 
- Συνυπάρχουν διαταραχές της συμπεριφοράς και ψυχολογικά συμπτώματα, (συννά παραμένουν αδιάγνωστα)
 - Σε πολλές περιπτώσεις προηγείται ήπια στρεπτοκοκκική λοίμωξη που δεν εντοπίζεται κλινικά
 - Σε 10%-25% των ασθενών οι υποτροπές **δεν** σχετίζονται με στρεπτοκοκκική λοίμωξη

- 
-
- Το φύλο θεωρείται παράγοντας που επηρεάζει την έκφραση της διαταραχής κινητικότητας
 - Τα **οιστρογόνα** σχετίζονται με την εμφάνιση **χορείας**. Τα κορίτσια παρουσιάζουν χορεία πολύ συχνότερα από τα αγόρια μετά την εφηβεία.
 - Αντίθετα, η αυξημένη συχνότητα tics στους άνδρες, υποδυκνύει τα **ανδρογόνα** ως παράγοντα κινδύνου για τις **διαταραχές μυοσπασμάτων** και το σύνδρομο Tourette

Επιβεβαίωση στρεπτοκοκκικής λοίμωξης

- Νόσηση με οστρακιά
- Καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος
- Αντιστρεπτοκοκκικά αντισώματα (αντισώματα προς τα εξωκυτταρικά προϊόντα του στρεπτοκόκκου της ομάδας A: στρεπτολυσίνη- O, DNάση B, υαλουρονιδάση, NADάση, και στρεπτοκινάση)
- Στρεπτοκοκκική λοίμωξη στο περιβάλλον

- 
-
- Τιμές αντι στρεπτολυσίνης-O > μονάδων 240 και αντι DΝάση-B, κινούν >640 υποψία στρεπτοκοκκικής λοίμωξης.
 - Τιμές ΑΣΟ >333 σε μεμονωμένη μέτρηση, ή αυξανόμενος τίτλος σε διαδοχικές μετρήσεις με χρονική απόσταση 2-3 εβδομάδων μεταξύ τους, επιβεβαιώνει την λοίμωξη
 - Τα αντισώματα παραμένουν ανεβασμένα 3-4 εβδομάδες μετά την λοίμωξη



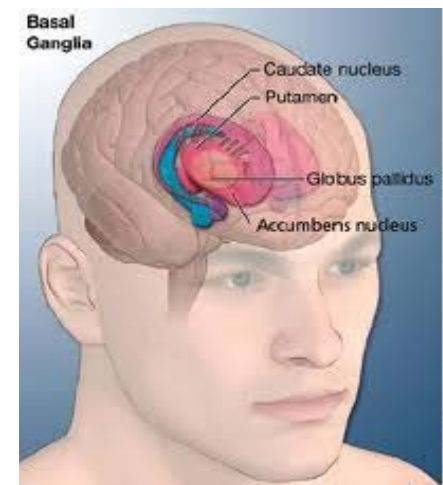
Ποιός ο ρόλος της ρόλος της αυτοανοσίας;

- 
-
- Αυτοανοσία προκαλείται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα λανθασμένα αναγνωρίζει πρωτείνες του οργανισμού ως ξένες και προσπαθεί να τις καταστρέψει
 - Ο οξύς ρευματικός πυρετός αποτελεί κλασικό παράδειγμα αυτοάνοσης διαταραχής

Πιθανός μηχανισμός..

- Όταν ένα εξωγενές αντιγόνο έχει κοινά χαρακτηριστικά με κάποιο συστατικό του οργανισμού, η ανοσολογική απάντηση κατά του εισβολέα, στρέφεται και κατά του εαυτού, μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης
- Ο μηχανισμός αυτός ονομάζεται “ **μοριακή μίμηση**”
- Η μοριακή μίμηση δεν αρκεί για να προκληθεί νόσος. Πρέπει παράλληλα να υπερκεραστεί ο μηχανισμός με τον οποίο προστατεύεται ο οργανισμός από τα αυτοαντιγόνα

- Θεωρείται ότι ακολουθίες αμινοξέων του στρεπτοκόκκου είναι ομόλογες με ακολουθίες αμινοξέων στον εγκεφαλικό ιστό και ιδιαίτερα στα βασικά γάγγλια
- Τα αντισώματα που παράγονται κατά του στρεπτοκόκκου στρέφονται και εναντίον πρωτεινών του εγκεφαλικού ιστού (**αντινευρωνικά αντισώματα**)



**Αντινευρωνικά αντισώματα στην χορεία
Sydenham, στην ΙΨΔ, στο Tourette και στο
PANDAS**

- 
- 
- Αυξημένος τίτλος αντινευρωνικών αντισωμάτων αποτελεί σταθερό εύρημα σε πολλές μελέτες ασθενών με χορεία Sydenham

Husby, Kingston, Glynn 1976, Sweedo 1992, Kotby 1998, Church 2002

- 
- 
- Αυξημένα αντινευρωνικά αντισώματα έχουν βρεθεί σε παιδιά με Tourette και ΙΨΔ, ιδίως όταν συνυπάρχει αιφνίδια έναρξη, ή μεγάλη διακύμανση στην ένταση των συμπτωμάτων

Murphy 2002 2004, Muller 2001, Wendlandt 2001, Cardona2001, Church 2003

- 
-
- Άλλες έρευνες δεν επιβεβαίωσαν τον συσχετισμό νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων- αντινευρωνικών αντισωμάτων -στρεπτοκοκκικής λοίμωξης

Morshed 2001, Luo 2004, Singer 2004, Loiselle 2003

- Μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη διεξάχθηκε σε πληθυσμό 75000 παιδιών ηλικίας 4-13 ετών (1992-1999)
- 144 παιδιά πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα (πρώτο επεισόδιο ΙΨΔ/Tourette, άτομο ομάδας ελέγχου με ίδια ηλικία, φύλο, θεράποντα ιατρό συχνότητα αναζήτησης ιατρικών υπηρεσιών, ιατρικά αρχεία διαθέσιμα)
- Βρέθηκε διπλάσιος κίνδυνος έναρξης νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων 3 μήνες μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη, και τριπλάσιος κίνδυνος όταν υπήρχαν πολλαπλές στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις τους προηγούμενους 12 μήνες
- Τα αντινευρωνικά αντισώματα ήταν αυξημένα , ιδιαίτερα στα παιδιά με σύνδρομο Tourette.

Mell 2005

- 
- 
- Σύμφωνα με ένα νεότερο μοντέλλο παθογένεσης για την χορεία Sydenham, αντισώματα κατά των ντοπαμινικών υποδοχέων D1 ΚΑΙ D2 συνδέονται με νευρώνες των βασικών γαγγλίων (ραβδωτό σώμα) και αλλοιώνουν την ντοπαμινεργική μεταβίβαση

Brimberg, Benhar, Mascaro-Blanco, 2012

■ Κατά την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων, πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν:

- 1) μεθοδολογικοί παράμετροι, όπως: χρήση ορού ή IgG, φρέσκου ή κατεψυγμένου ιστού, συστατικό του ιστού, τύπος ανοσολογικής δοκιμασίας
- 2) διακυμάνσεις στην κλινική δραστηριότητα (αυξημένα αντισώματα στις φάσεις όξυνσης των συμπτωμάτων)



Το μοντέλλο PANDAS χρειάζεται να επιβεβαιωθεί σε δύο επίπεδα:

- 1) Επιδημιολογικά δεδομένα που να δείχνουν σαφή συσχέτιση μεταξύ στρεπτοκοκκικής λοίμωξης και νευροψυχιατρικής διαταραχής
- 2) Επιβεβαίωση της αυτοάνοσης αιτιολογίας της διαταραχής

**Δυσκολίες στην τεκμηρίωση της συσχέτισης
μεταξύ στρεπτοκοκκικής λοίμωξης και PANDAS**

(επομένως δυσκολία στην τεκμηρίωση με προοπτικές μελέτες)

Αναγκαία η προοπτική μελέτη περιπτώσεων για την απόδειξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ λοίμωξης/νόσου, αλλά...

- 1. Το χρονικό χάσμα μεταξύ λοίμωξης και νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι μεγάλο, τόσο στην χορεία Sydenham, όσο και στο PANDAS (δυσκολία χρονικής σύνδεσης)
- 2. Πολλά ψευδώς θετικά strep-test και καλλιέργειες φαρυγγικού επιχρίσματος
- 3. 1 στα 4 παιδιά είναι υγιής φορέας
- 4. Ανάγκη πολλαπλών διαδοχικών μετρήσεων (ανα 15μερο - θετικοί τίτλοι αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων πρέπει να σχετίζονται με αναζωπύρωση των συμπτωμάτων, και αρνητικοί /μειούμενοι τίτλοι να σχετίζονται με ύφεση των συμπτωμάτων)

- 
-
- 5. Γενίκευση της ανοσολογικής αντίδρασης και προς άλλους παθογόνους οργανισμούς (ο στρεπτόκοκκος μπορεί να είναι ο αρχικός εκλυτικός παράγοντας της αυτοανοσίας και επόμενες υποτροπές να πυροδοτούνται από ιούς , άλλα βακτήρια , ή εμβολιασμούς)
 - 6. Μπορεί να παρουσιαστούν υποτροπές των συμπτωμάτων, χωρίς προηγούμενη εμφανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη



Το PANDAS έφερε σε αντιπαράθεση τους ειδικούς

- Οι μελέτες έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα:
- Κάποιες έδειξαν **αιτιολογική σχέση** μεταξύ λοίμωξης από στρεπτόκοκκο ομάδας A και νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων
- Κάποιες άλλες **δεν βρήκαν να υπάρχει συσχετισμός**

Sweedo , J Child Adolesc Psychopharmacol, 2015

- 
-
- Δεδομένων των δυσκολιών στην εφαρμογή των διαγνωστικών κριτηρίων, και κυρίως της συσχέτισης με τον στρεπτόκοκκο, επαναδιατυπώθηκαν οι ορισμοί, από δύο ομάδες ερευνητών:
 - 1. Sweedo S, Leckman J, Rose N (**PANS**)
 - 2. Singer H, Gilbert D, Wolf D, Mink J, Kurlan R (**CANS**)

PANS

Pediatric Acute –onset Neuropsychiatric Syndrome

- Ειδικοί εξέτασαν 400 περιπτώσεις PANDAS και τους ζητήθηκε να εντοπίσουν τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα
- Σε αυτή τη βάση πρότειναν το **PANS**
- Υπήρξε συναίνεση στο χαρακτηριστικό «οξεία και δραματική έναρξη συμπτωμάτων»
- Περιλαμβάνει διαταραχές ανεξαρτήτως αιτιολογικού-περιβαλλοντικού παράγοντα (διαταραχές με κοινή κλινική εικόνα, άν και με διαφορετική αιτιολογία)
- Απαιτείται εκτεταμένη διαγνωστική αξιολόγηση (+εργαστηριακός έλεγχος)

Criterion	Description
I.	Abrupt, dramatic onset of obsessive-compulsive disorder or severely restricted food intake
II.	Concurrent presence of additional neuropsychiatric symptoms, with similarly severe and acute onset, from at least two of the following seven categories (see text for full description):
	1. Anxiety
	2. Emotional lability and/or depression
	3. Irritability, aggression and/or severely oppositional behaviors
	4. Behavioral (developmental) regression
	5. Deterioration in school performance
	6. Sensory or motor abnormalities
	7. Somatic signs and symptoms, including sleep disturbances, enuresis or urinary frequency
III.	Symptoms are not better explained by a known neurologic or medical disorder, such as Sydenham chorea, systemic lupus erythematosus, Tourette disorder or others.
	Note: The diagnostic work-up of patients suspected of PANS must be comprehensive enough to rule out these and other relevant disorders. The nature of the co-occurring symptoms will dictate the necessary assessments, which may include MRI scan, lumbar puncture, electroencephalogram or other diagnostic tests.

Table 2: Diagnostic Criteria Proposed for Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS).

CANS

Childhood Acute Neuropsychiatric Symptoms

- Ανάγκη για μία ευρύτερη διαγνωστική κατηγορία
- Περιστατικά με οξεία έναρξη Τικ, ΙΨΔ και άλλων νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (επιθετικότητα, άγχος, ανορεξία, διάσπαση προσοχής, υπερκινητικότητα, προβλήματα συμπεριφοράς, δυσγραφία, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα, διαταραχές ύπνου)
- Διαταραχές της κινητικότητας (παρκινσονισμός, δυστονία, τρόμος, οψόκλονος, δυσκινησίες, στερεοτυπίες), πλην χορειόμορφων κινήσεων

- 
-
- Δεν υπάρχει περιορισμός ως προς τον παθογόνο οργανισμό, το ηλικιακό φάσμα, ή τις υποτροπές
 - Αναγκαία η **οξεία έναρξη**
 - Λεπτομερής διαγνωστική αξιολόγηση (εργαστηριακές εξετάσεις, λεπτομερές ιατρικό ιστορικό)

Singer H, Gilbert D, Wolf D, Mink J, Kurlan R. Moving from PANDAS to CANS. The journal of Pediatrics, 2011

Table II. CANS differential diagnosis

Infection	Trauma
Bacterial or viral meningitis	Vascular
Encephalitis	Infarction
Septicemia	Hypertension
Post-infectious	Autoimmune
ADEM	Sydenham chorea
Metabolic/endocrine	NMDA, AMPA, GABA _B
Hyponatremia or hypernatremia	receptor encephalitis
Hypoglycemia	Voltage-gated K ⁺ channel
Diabetic ketoacidosis	antibody mediated
Hyperammonemia	encephalitis
Hypothyroidism or hyperthyroidism	Hashimoto encephalitis
Uremia	Systemic lupus erythematosus
Drug induced	Antiphospholipid antibody
Steroids	Seizures
Antihistamines	Idiopathic non-convulsive
Antipsychotics	status epilepticus
Phencyclidine	Hypoxia-ischemia
Methamphetamine	Psychogenic
3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy)	
Benzodiazepines	
Anticholinergics	
Marijuana	
Cocaine	
Toxic ingestions	
Lead	
Heavy metals	
Alcohol	
Organophosphates	

ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; *AMPA*, 2-amino-3-(5-methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl)propanoic acid; *GABA_B*, gamma-aminobutyric acid type b; *NMDA*, N-methyl-D-aspartate.

Table IV. CANS suggested etiologic evaluation

Blood

- Complete blood count
- Basic metabolic panel
- Liver function tests
- Ammonia
- Sedimentation rate
- ASO
- Anti-DNAseB
- Thyrotropin
- Anti-thyroglobulin antibody titers
- Anti-thyroperoxidase antibody titers
- Toxicology screen
- Antinuclear factor
- NMDA receptor antibody
- Other: when indicated, testing for mononucleosis, *Borrelia burgdorferi*,
Mycoplasma pneumonia, etc.

Urine

- Urinalysis
- Toxicology
- Heavy metal screen

Lumbar puncture (assuming concern for a CNS infection or lacking a clear etiology):

- Cell count with differential
- Glucose
- Protein
- Gram stains
- Cultures
- Viral PCRs
- Immunoglobulin G Index
- Antibody titers (NMDA, AMPA, GABA_B receptors)

Brain Imaging

- MRI preferred
- CT if concern for acute hemorrhage or trauma

EEG

Video

- For patients with movement disorders

- 
- 
- PANDAS, PANS και CANS είναι παρεμφερείς και σε μεγάλο βαθμό αλληλεπικαλυπτόμενες οντότητες
 - Πιθανώς αποτελούν εκφράσεις μίας ευρύτερης κατηγορίας οξέων νευροψυχιατρικών συνδρόμων των βασικών γαγγλίων
 - Πχ, οξεία διάχυτη εγγεφαλομυελίτις (Acute Disseminated Encephalomyelitis – ADEM) (Dale 2001, 2012)

Προς το παρόν...

- Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, αλλά όχι επιβεβαίωση του PANDAS ως κλινική οντότητα
- Το PANDAS, δεν αποτελεί διάγνωση αλλά **αιτιολογική υπόθεση** και ταυτοποίηση μιας **ομοιογενους υποομάδας ασθενών**

Προτείνεται η σύσταση ομάδας συστηματικής καταγραφής περιστατικών PANDAS, PANS, CANS, και μακροπρόθεσμης παρακολούθησής τους

- Δεν συνιστώνται εργαστηριακές εξετάσεις σε όλα τα παιδιά με tics/ΓΨΔ (μόνο σε αιφνίδια έναρξη και κατόπιν πληροφορημένης συναίνεσης)
- Δεν ενδείκνυται προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή, ή αντιβίωση για τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα
- Ανοσοθεραπείες (πλασμαφαίρεση, χορήγηση ανοσοσφαιρίνης): έχουν περιγραφεί περιπτώσεις άνταπόκρισης. Δεν συνιστώνται στην κλινική πράξη
- Έχουν αναφερθεί περιστατικά βελτίωσης, κατόπιν αμυγδαλεκτομής
- Αντινευρωνικά αντισώματα και απεικονιστικές μέθοδοι (MRI) μόνο ως ερευνητικό εργαλείο



Ανασκόπηση PANDAS:

Προκοπάκη Κ. Μικροβιακοί και ανοσολογικοί παράγοντες στην παθογένεση παιδιατρικών ωεθροψυχιατρικών διαταραχών. Δελτίο Α Παιδιατρ Κλιν Παν Αθηνών, 2008;55:341-357

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

