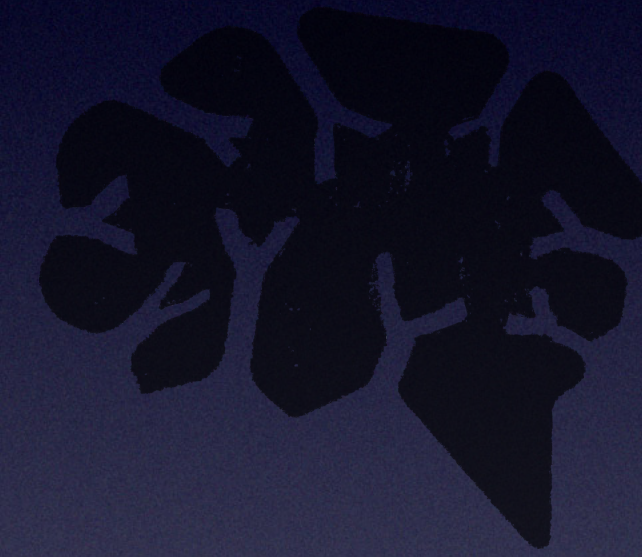


# Metody diagnostyczne w zespole PANS, PANDAS

[www.pandas.pl](http://www.pandas.pl)



# DIAGNOZA

- **PANDAS i PANS to diagnoza kliniczna oparta na zebraniu poszlak, objawów, historii choroby, a następnie wyników badań laboratoryjnych. Są to objawy, których nie można wyjaśnić żadnymi innymi zaburzeniami neurologicznymi lub medycznymi.**
- **Obecnie nie ma w 100% diagnozującego testu na PANDAS lub PANS.**





# Czym jest PANS/PANDAS?

**PANS:** Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome

**PANDAS:** Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated w/ Streptococcal Infections

## PANS

1. Nagły początek zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i / lub zaburzenia odżywiania
2. Ponadto występowanie conajmniej dwóch objawów neuropsychiatrycznych:

- Odczuwanie niepokoju, lęk separacyjny
- Chwiejność emocjonalna lub depresja
- Drażliwość, agresja i / lub zachowania opozycyjne
- Regres behawioralny lub rozwojowy
- Spadek w umiejętnościach akademickich (umiejętności matematyczne, dysgrafia, zachowania podobne do ADHD)
- Nieprawidłowości czuciowe lub ruchowe, tiki
- Znaki somatyczne: zaburzenia snu, moczenie nocne lub zwiększona częstotliwość oddawania moczu

Symptomów nie da się lepiej wyjaśnić innym istniejącym zaburzeniem lub chorobą

## PANDAS

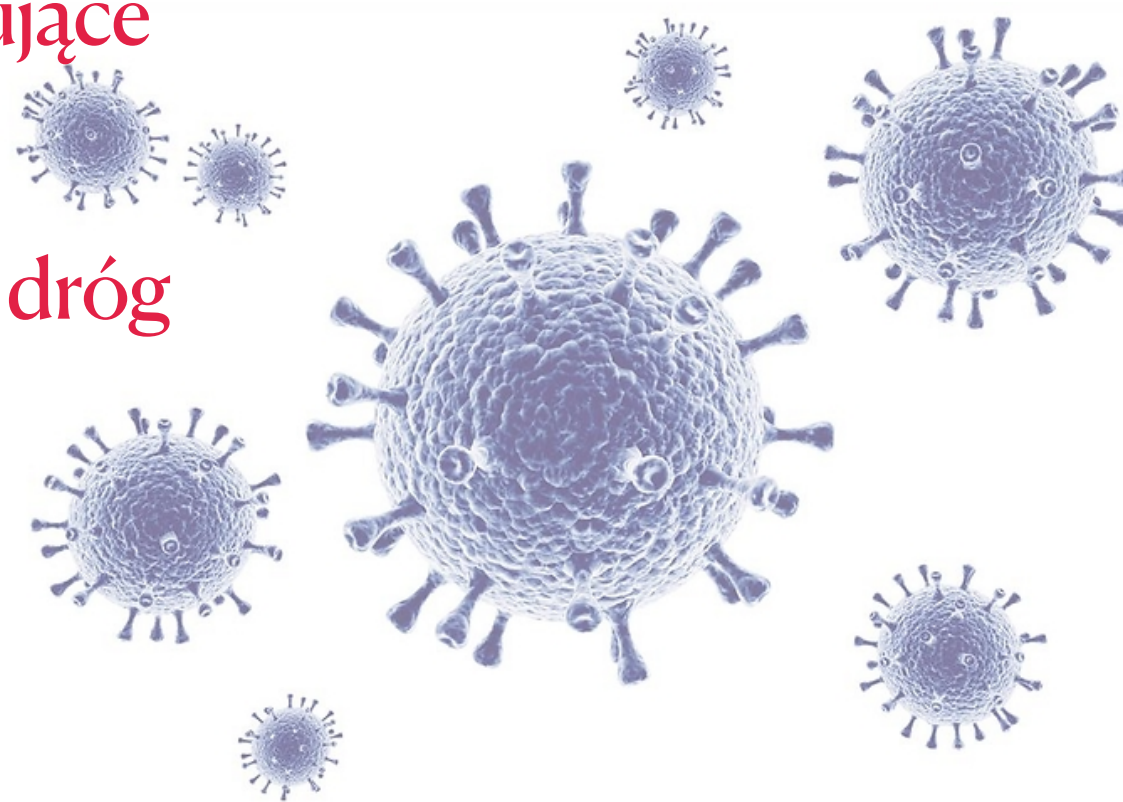
1. Obecność zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i / lub tików
2. Objawy stają się widoczne między 2 r.ż., a okresem dojrzewania - dziś wiemy, że również możliwe u dorosłych
3. Ostry początek i epizodyczne zmiany w zachowaniu
4. Powiązanie z zakażeniem Streptococcus grupy A
5. Towarzyszące nieprawidłowości neurologiczne (ruchy płasawicze, ADHD)

**PANS/PANDAS to źle ukierunkowane odpowiedzi immunologiczne, często o działaniu encefalitycznym.**

# DEFINICJA

**PANS / PANDAS to źle ukierunkowane odpowiedzi immunologiczne o podłożu encefalitycznym, które skutkują ostrym początkiem OCD/tików/problemach ze spożywaniem pokarmu, oraz szeregiem objawów neurologicznych, poznawczych lub behawioralnych.**

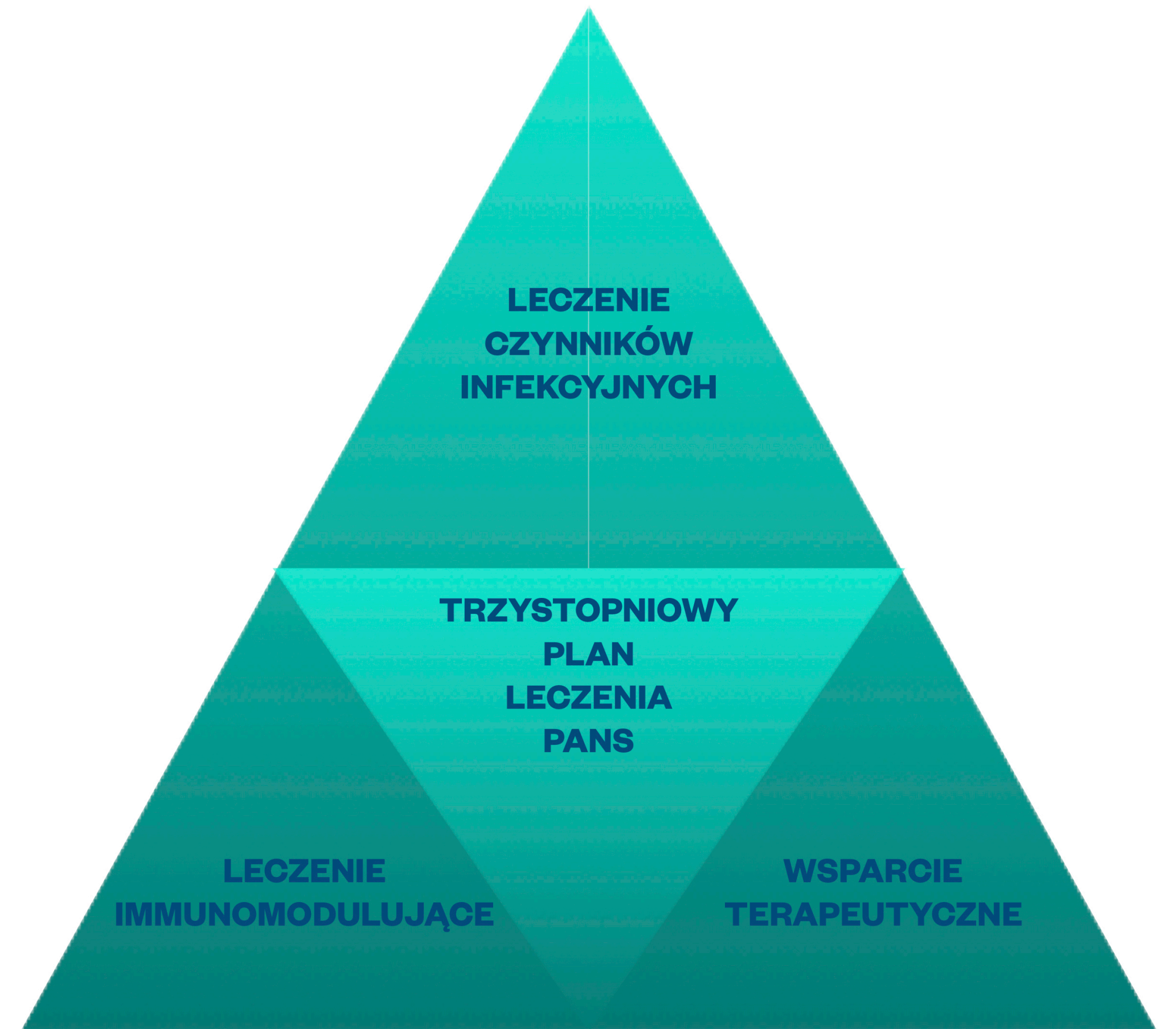
- **PANS: Zespół neuropsychiatryczny o ostrym początku u dzieci**
- PANS to diagnoza kliniczna oparta na historii choroby dziecka i badaniu fizykalnym. Objawów nie da się lepiej wytłumaczyć inną diagnozą.
- Nie ma ograniczeń wiekowych dla rozpoznania PANS.
- Objawy PANS są wywoływane przez infekcje, zaburzenia metaboliczne, czynniki środowiskowe i inne reakcje powodujące stany zapalne.
- Czynniki zakaźne obejmują między innymi infekcje górnych dróg oddechowych, grypę, oporne na leczenie infekcje zatok, mykoplazmatyczne zapalenie płuc i boreliozę z Lyme...
- **PANDAS: Pediatryczny autoimmunologiczny zespół neuropsychiatryczny związany ze Streptococcus**
- PANDAS to podzbiór PANS wymagających do diagnozy czasowego związku z infekcją paciorkowcową.
- Początek objawów może nastąpić w ciągu kilku dni od kontaktu z paciorkowcem lub w ciągu kilku miesięcy od wywołania infekcji.



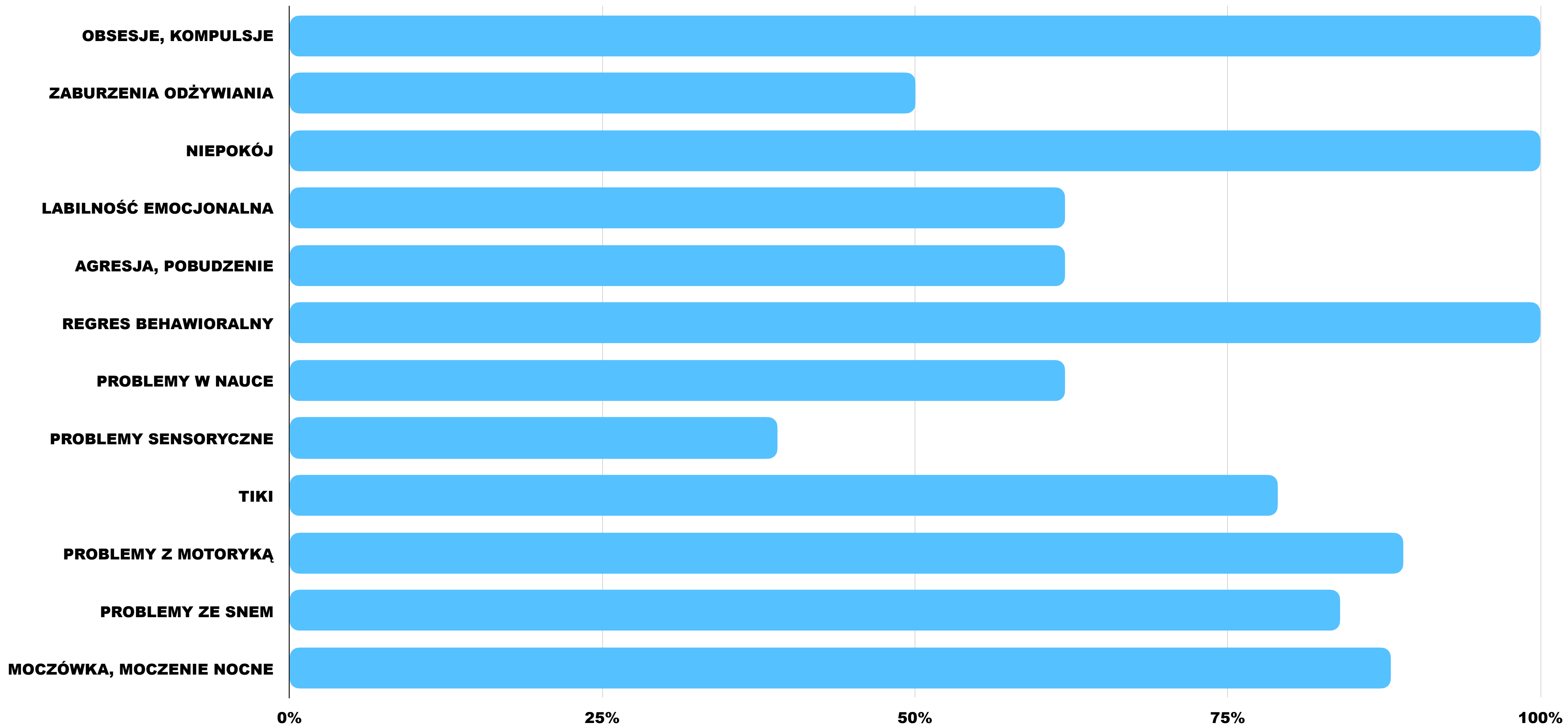
# Złożona Interwencja

## DIAGNOZA, BADANIA, LECZENIE, PREWENCJA

- Szybkie rozpoznanie i diagnoza, odpowiednie leczenie zwykle prowadzą do całkowitego ustąpienia objawów.
- Niestety, wiele dzieci z PANS / PANDAS zostaje błędnie zdiagnozowanych z chorobą psychiatryczną i przepisuje się im wyłącznie leki psychotropowe.
- Według konsorcjum ekspertów powołanego przez Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego, odpowiednie leczenie tych zaburzeń obejmuje trzy uzupełniające się sposoby interwencji tj. wsparcie psychologiczne, leczenie przeciwdrobnoustrojowe i immunomodulację.
- Objawy PANS mogą nawracać i ustępować. Pomędzy zaostrzeniami objawy nie zawsze wracają do stanu wyjściowego. Niestety, w niektórych przypadkach kolejne rzuty choroby mogą być bardziej dotkliwe i trwają dłużej; mogą też stać się chroniczne.



# CZĘSTOTLIWOŚĆ OBJAWÓW PANS



# PANS

## Objawy potrzebne do postawienia diagnozy

- Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne i/lub tiki i / lub ograniczenia żywieniowe
- Lęk uogólniony (przed wyjściem z domu), lęk separacyjny (rozstanie z rodzicem)
- Chwiejność emocjonalna lub depresja
- Drażliwość, agresja, zachowania buntownicze
- Regres behawioralny lub rozwojowy, baby talk, napady złości
- Pogorszenie umiejętności szkolnych (umiejętności matematyczne, zmiany pisma, zachowania podobne do ADHD)
- Nieprawidłowości sensoryczne lub motoryczne, tiki, halucynacje
- Objawy somatyczne: zaburzenia snu, moczenie nocne lub częste oddawanie moczu...



# PANS

## OCD-ZOK

### OBSESJE

- Perfekcjonizm
- Strach przed skażeniem
- Strach przed utratą kontroli
- Strach przed szkodą
- Obawa, że komuś stanie się krzywda
- Skrupulatność
- Niechciane myśli seksualne i religijne

### Błędne koło OCD



### KOMPULSJE

- Kontrolowanie otoczenia
- Powtarzanie czynności
- Mycie / czyszczenie
- Psychiczne kompulsje tj. Rytuały
- Dopytywanie / szukanie otuchy, przepraszenie
- Próba osiągnięcia skutku „w sam raz”
- Unikanie (zadań, miejsc, ludzi)





# PANS

## OBJAWY

### PROBLEMY ŻYWIENIOWE

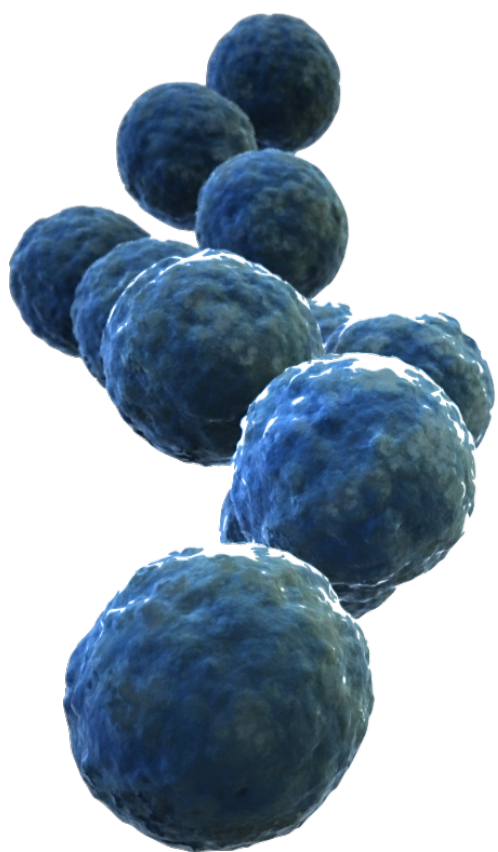
- Anoreksja
- Unikające restrykcyjne zaburzenia spożycia żywności (ARFID)
- Strach przed pożywieniem (konsystencja, zapachy, zanieczyszczenie), udławieniem, wymiotami
- Nadmierne objadanie się, brak uczucia sytości



### NIEPOKÓJ

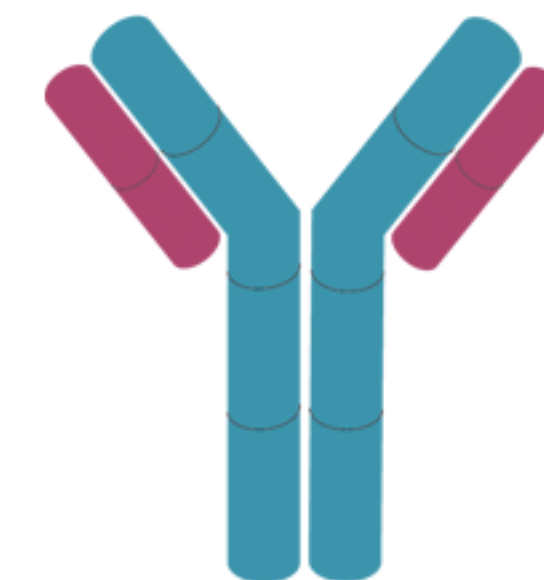
- Ogólny niepokój
- Lęk separacyjny
- Odmowa uczęszczania do szkoły
- Depresja i smutek



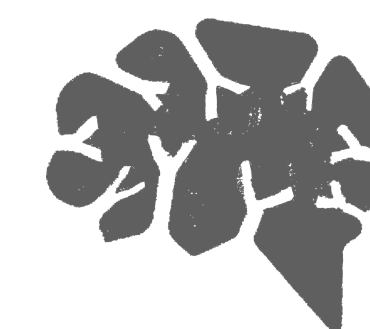


# PROCES DIAGNOSTYCZNY

## Interdyscyplinarne podejście



- Jeśli rodzic podejrzewa PANS / PANDAS jako przyczynę objawów neuropsychiatrycznych, pierwszym krokiem jest prześledzenie pełnej historii medycznej, aby powiązać wystąpienie objawów z ewentualną infekcją, oraz przeprowadzenie badania lekarskiego.
- Jeśli nie idziemy do lekarza z polecenia (takiego, który zna temat choroby), dobrze jest przygotować historię powiązań w rodzinie chorób zakaźnych i autoimmunologicznych, aby nie wypaść jako „mądrała, która czytała się internetu”.
- Niezwykle ważne jest, aby udokumentować przeszłe infekcje i początek objawów neuropsychiatrycznych. Historia rodzinna często ujawnia wysokie powiązanie z ZOK, płaswicą, gorączką reumatyczną i chorobami autoimmunologicznymi u rodziców i dziadków pacjenta.
- Diagnostyka laboratoryjna: po przejrzaniu historii dziecka następnym krokiem diagnozy jest zrobienie szeregu testów w celu zidentyfikowania wywołujących objawy infekcji, zaburzeń metabolicznych i oceny działania układu odpornościowego.
- Obrazowanie MRI, EEG lub dodatkowe badania wykluczające inne stany: **PANS / PANDAS to diagnoza wykluczenia, co oznacza, że objawów nie można lepiej wyjaśnić inną diagnozą.**



# OBJAWY FIZYCZNE

Dzieci mogą mieć wiele fizycznych objawów choroby, które mogą wpływać na diagnozę i protokoły leczenia.

- Powiększone źrenice.
- Problemy ze wzrokiem, w tym zniekształcenia obrazu lub halucynacje.
- Badania reumatologiczne pokazują, że 80% pacjentów z PANS ma bóle stawów, bóle mięśni i inne objawy zapalenia stawów i mięśni.
- Dzieci mogą przejawiać ruchy „palców na fortepianie”, które różnią się od ruchów obserwowanych w płasawicy Sydenham’a.
- Istnieją fizyczne oznaki obecności paciorkowców: łuszcząca się skóra na dłoniach lub stopach, czerwony pierścień wokół odbytu, tzw. język truskawkowy lub malinowy.
- Istnieją fizyczne oznaki innych infekcji: brodawki, mięczak zakaźny, grzybica, prążkowane paznokcie.
- Przerost migdałków podniebiennych.
- Trichotillomania (wrywanie włosów) lub zrywanie skóry.



# CZYNNIKI INFEKCYJNE

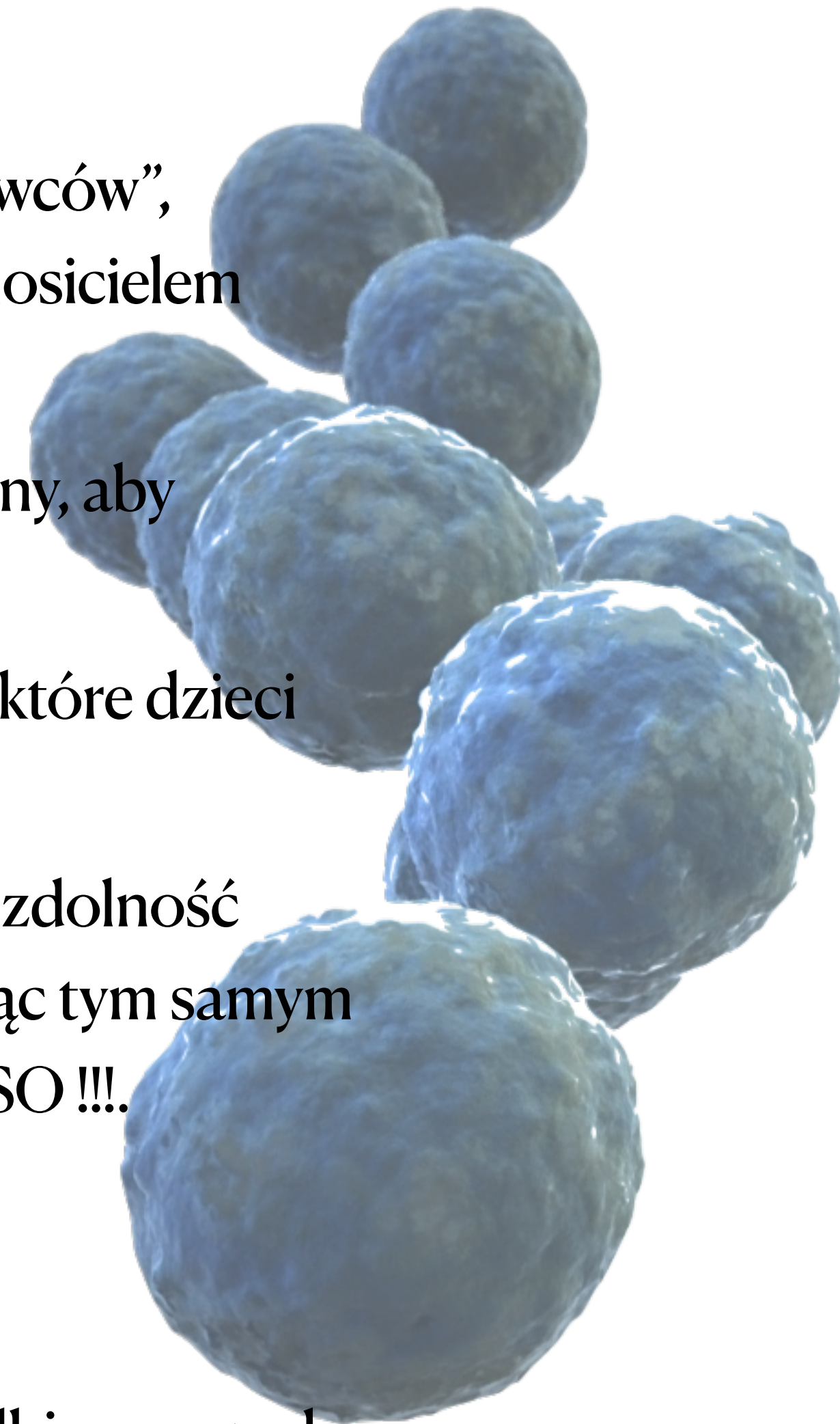
Dokładne rozważenie możliwych zakażeń prowokujących jest ważne zarówno na początku, jak i przy nawrotach PANS/PANDAS. Należy przedstawić historię narażenia na choroby zakaźne. Badanie przedmiotowe powinno skupiać się na zakażeniu w dowolnym miejscu, w tym w zębach, gardle, drogach limfatycznych i około-odbytniczych oraz we wszystkich innych miejscach tj. na skórze, w jelitach...

- Wymazy bakteryjne i mykologiczne, minimum 48-godzinna hodowla z gardła, ucha, nosa, odbytu w celu zlokalizowania paciorkowca, gronkowca i innych patogenów
- Antystreptolizyna (ASO), anty-DNaza B (antystreptodornaza B), antystreptokinaza i inne przeciwciała przeciwko enzymom wydzielanym przez paciorkowce, które potwierdzą kontakt z bakterią (Test Streptozyme lub dostępny na polskim rynku „Test PANDAS”)
- Serotypy Streptococcus Pneumoniae
- Przeciwciała po szczepieniu na pneumokoki
- Obecność DNA oraz przeciwciał przeciwko EBV, CMV, HHV-6, RSV, HHV- 1 i 2, Coxsackie A i B
- Borelioza i koinfekcje
- Mycoplasma Pneumoniae IgA, IgM, IgG
- Choroby pasożytnicze
- Mykotoksyny w moczu oraz przeciwciała skierowane przeciwko Aspergillus i innym...



# Streptococcus

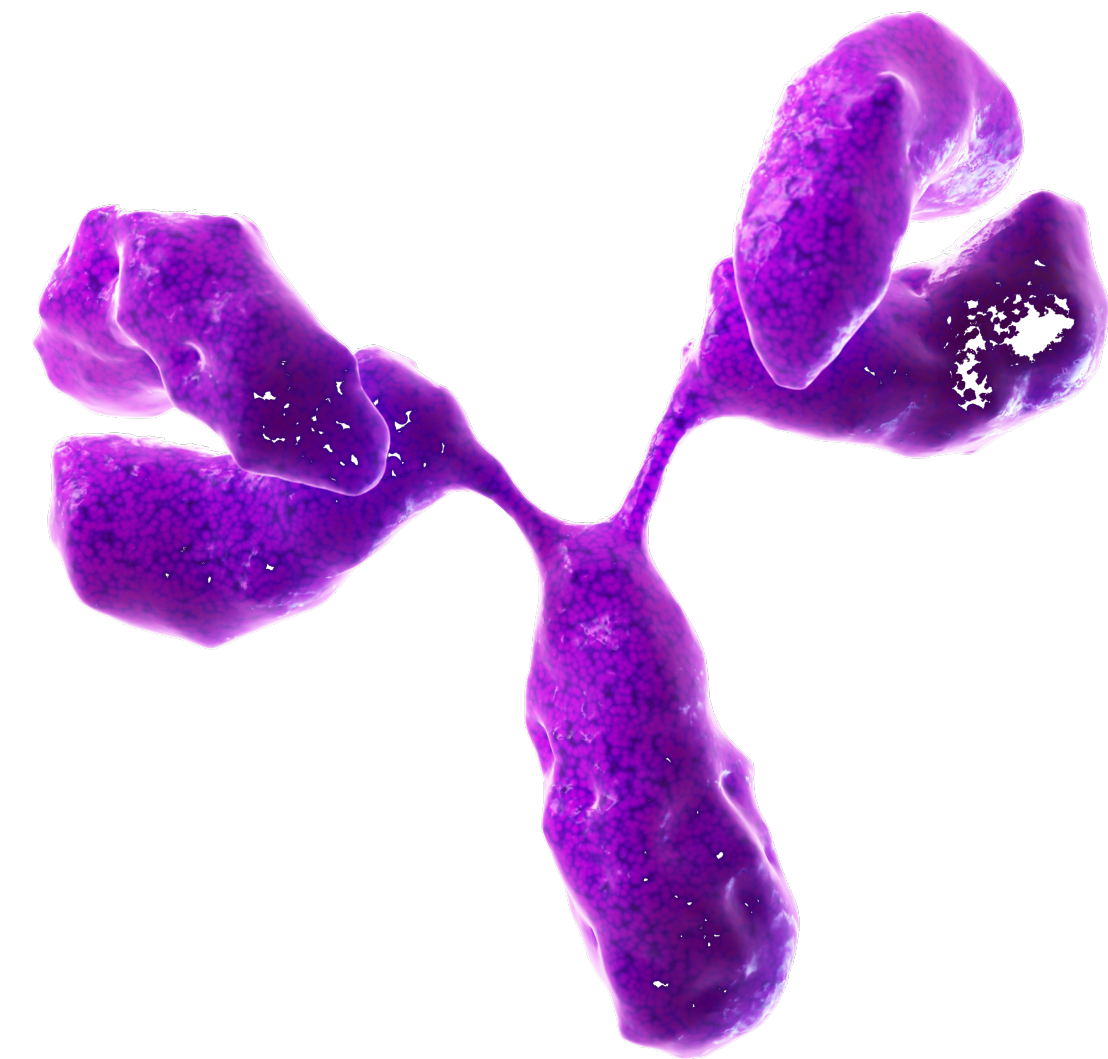
- Dla dzieci z PANDAS zmiany w zachowaniu są oznakami możliwej infekcji.
- Według dr Susan Swedo, dzieci z PANDAS nie powinny być klasyfikowane jako „nosiciele paciorkowców”, ponieważ ich objawy zespołu PANDAS są reakcją immunologiczną. Osoba, która jest klasycznym nosicielem paciorkowców, nie wykazuje żadnych negatywnych reakcji na bakterie.
- **BADANIE CZŁONKÓW RODZINY:** ważne jest, aby zrobić wymazy u wszystkich członków rodziny, aby upewnić się, że nikt nie ma obecności bakterii bez objawów lub możliwego nosiciela paciorkowca.
- Badanie członków rodziny zmniejszy szanse Twojego dziecka na ponowne zakażenie. Ponadto niektóre dzieci reagują nawet na kontakt z paciorkowcami.
- W całej literaturze dotyczącej gorączki reumatycznej powszechnie wiadomo, że paciorkowce mają zdolność tworzenia „molekularnej mimikry” własnej odpowiedzi autoimmunologicznej u dziecka, zatrzymując tym samym proces wzrostu miana przeciwciał, nic więc dziwnego, że można mieć PANDAS z niskim mianem ASO !!!.
- Tylko u 54% dzieci z paciorkowcem wykazano znaczny wzrost ASO.
- Tylko 45% wykazało wzrost anty-DNazy B.
- Po infekcji większość komórek TH-17 gromadzi się w opuszce węchowej, obszarze mózgu, który odbiera sygnały z przewodów nosowych. Tworzy to ścieżkę, przez którą mogą przedostać się przeciwciała, szczególnie w przypadku powtarzających się infekcji paciorkowcami.



# BADANIA IMMUNOLOGICZNE

## SZUKANIE NIEPRAWIDŁOWOŚCI W ROZPOZNAWANIU SWÓJ-OBCY NIEDOBORY ODPORNOŚCI

- Poziom całkowity IgE, IgA, IgG, IgM
- IgG (podklasa 1, 2, 3, 4)
- Układ dopełniacza; C3, C4
- Morfologia pełna z rozmazem ręcznym
- ANA, ANCA
- Białko wiążące mannozę
- Test CBA
- Poziom cytokin stanu zapalnego m.in; il-17, il-1beta, TNFalfa, il-6
- Subpopulacje limfocytów
- Alergie IgE zależne



# Badania procesów autoimmunologicznych

## Stan zapalny układu nerwowego

- Przeciwciała antyneuronalne i onkoneuralne (najczęściej pojawiają się anty-GFAP, anty-neuroendothelium, anty- mózdzek, anty-NMDA, anty-mielina, anty-gangliozydy IgG i IgM)
- Panel Cunningham (anty-DRD1 i -DRD2, anty-gangliozydy, anty-tubulina, poziom CamKII) <https://www.moleculeralabs.com/cunningham-panel-pandas-pans-testing/>
- Th17
- Płyn mózgowo rdzeniowy



# Przeciwciała antyneuronalne i onkoneuralne

## AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE MÓZGU

- Przeciwciała przeciw antygenom mózgdzku
- Przeciwciała anty: amfifizyna , CV2, PNMA2(Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, rekoweryna, SOX1, tytyna, Zic4 , GAD65, Tr(DNER), mielina, neuroendothelium, MAG, włókna bezrdzenne
- Przeciwciała przeciw receptorom: anty-NMDA, anty-AMPA1/anty-AMPA2, DPPX, anty-GABAR B1/B2 oraz białkom związanym z VGKC (anty-LGI 1, anty-CASPR2) anty- DPPX
- Anty-gangliozydy IgM, IgG





# Witaminy, minerały, aminokwasy...

Związek z funkcjonowaniem układu odpornościowego

- Ferrytyna, żelazo, transferyna
- Miedź, cynk, ceruloplazmina
- Witamina D<sub>3</sub> - szybko zużywana
- Aminokwasy w osoczu
- Test kwasów organicznych w moczu
- Kwas moczowy w surowicy
- Amoniak
- Poziom B-12 w surowicy lub jej metabolity w moczu

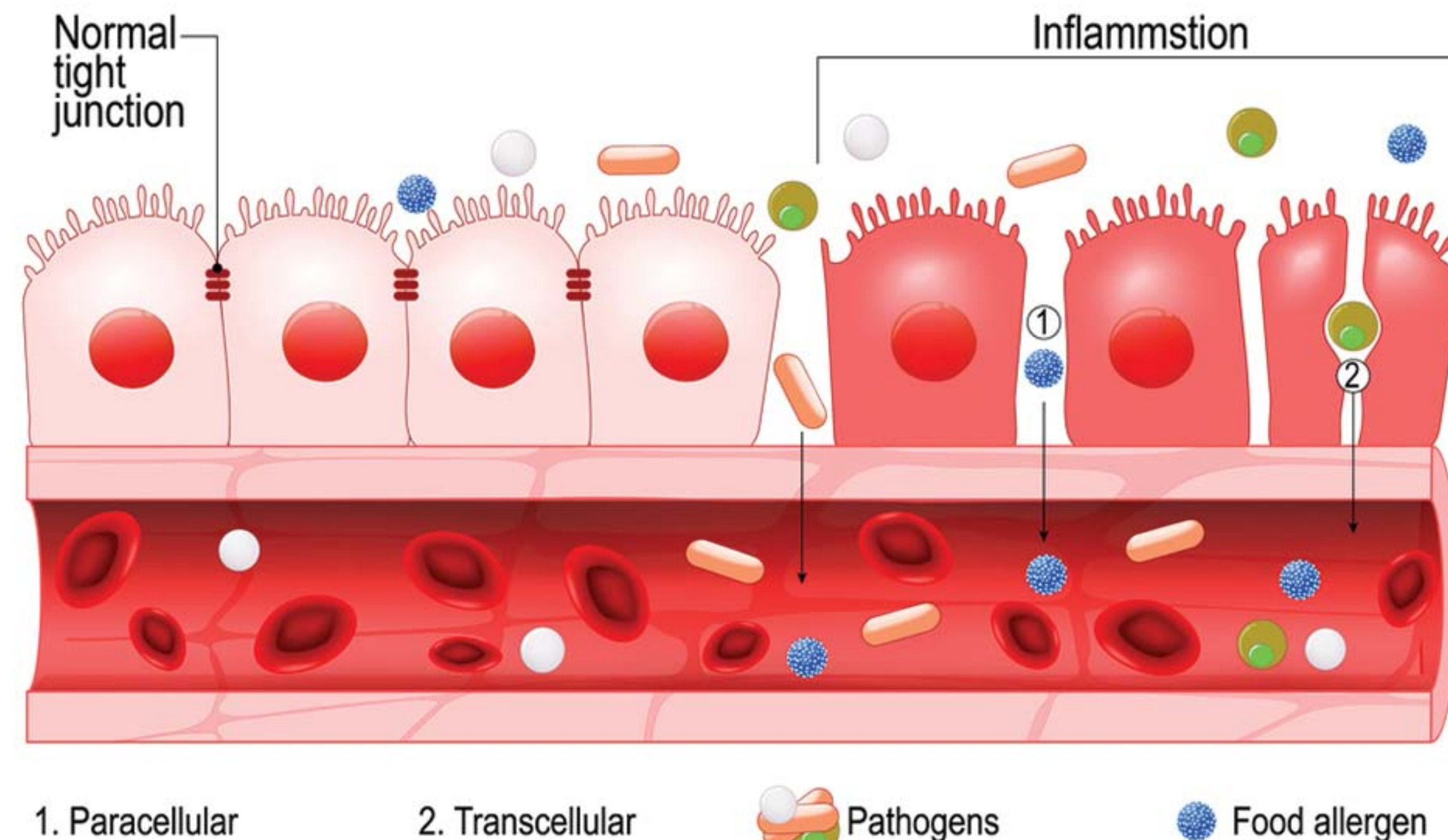


# UKŁAD POKARMOWY

Choroby ogólnoustrojowe, neurologiczne, autoimmunologiczne są związane z gastroparezą. Substancje wytwarzane przez bakterie jelitowe mogą przyczynić się do powstania choroby autoimmunologicznej.

- Kompleksowe badania mikroflory jelitowej; bakterie, grzyby, pasożyty
- Badania szczelności i stanu zapalnego jelit; sIgA, laktoferyna, kalprotektyna, LPS, zonulina, EPX
- SCFA wytwarzane podczas procesu beztlenowej fermentacji węglowodanów złożonych, które nie zostały strawione we wcześniejszych odcinkach przewodu pokarmowego, prowadzonej przez bakterie zasiedlające jelito grube.

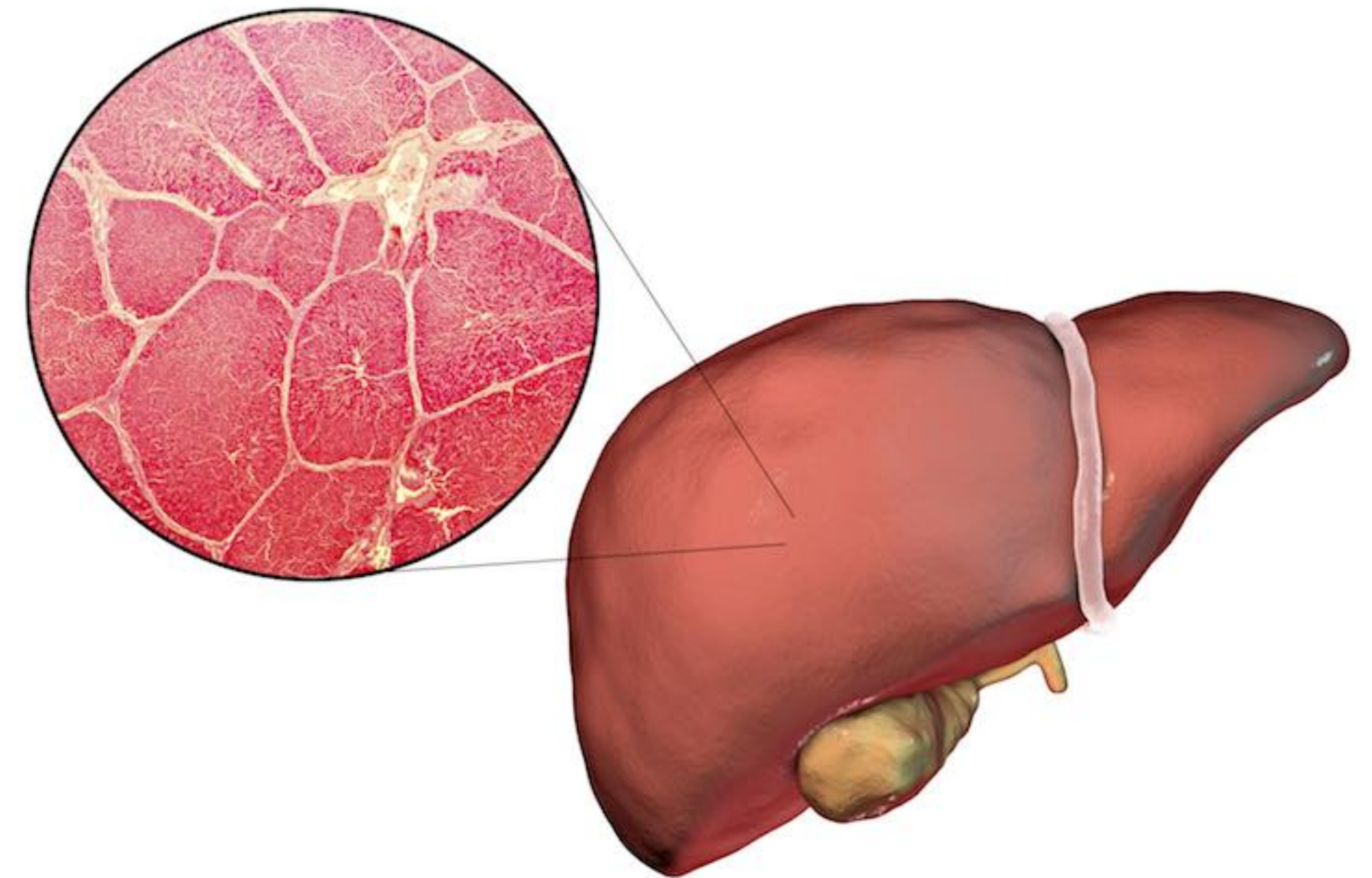
- Alfa-1-antytrypsyna
- Beta - defensyny
- Nietolerancje pokarmowe
- Test wydechowy SIBO
- Enzymy trawienne



# WĄTROBA

Cichy bohater

- **ALT, AST, ALP, GGTP, LDH**
- **Bilirubina całkowita**
- **Albumina**
- **Cholinoesteraza**
- **Test Elf**
- **ASMA, anty-SLA/LP, anty-LKM, anty-LC1**
- **Trzustka; 5-nukleotydaza, amylaza, lipaza**

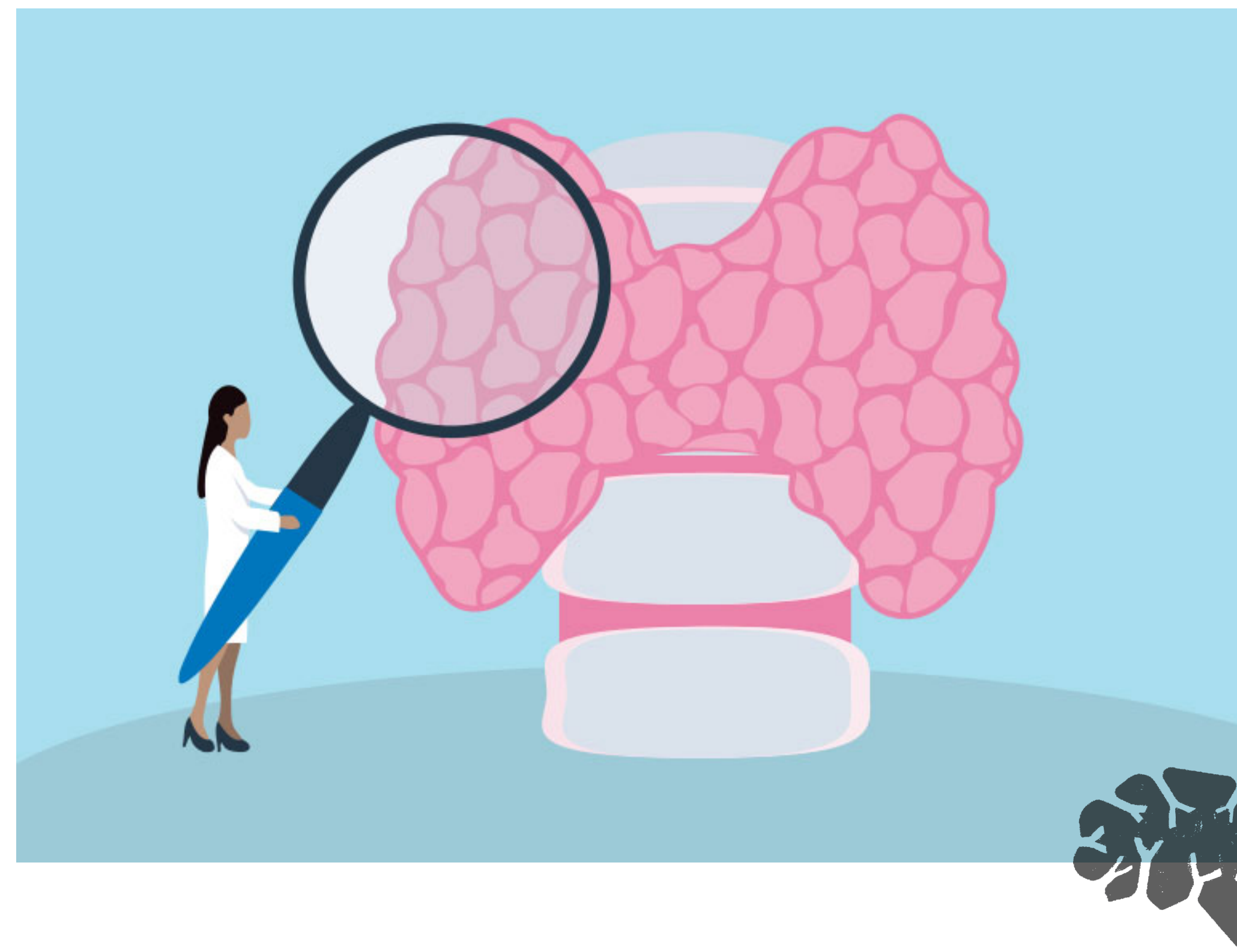


# Tarczycyca

## PANDAS, czy encefalopatia Hashimoto?

- Encefalopatia reagująca na steroidy z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (SREAT) jest rzadką, ale prawdopodobnie niedodiagnozowaną chorobą, charakteryzującą się objawami neurologicznymi lub neuropsychologicznymi, która jest związana z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciw-tarczycowych przeciwko peroksydazie. Dzieci mają zwykle eutyreozę lub łagodną niedoczynność tarczycy.
- U 50% początek jest nagły lub podostry, z klinicznymi objawami głównie napadów padaczkowych, po których następuje encefalopatia ze splątaniem i omamami. U 30% przebieg jest bardziej podstępny i postępujący, z pogorszeniem funkcji poznawczych i depresją trwającą od kilku miesięcy do kilku lat.
- Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest rzadkim objawem SREAT w dzieciństwie, opornym na leki i reagującym tylko na steroidy.

- TSH, FT4, FT3
- ATPO, ATG
- USG tarczycy



# Nadnercza

## Fabryka utylizująca stres

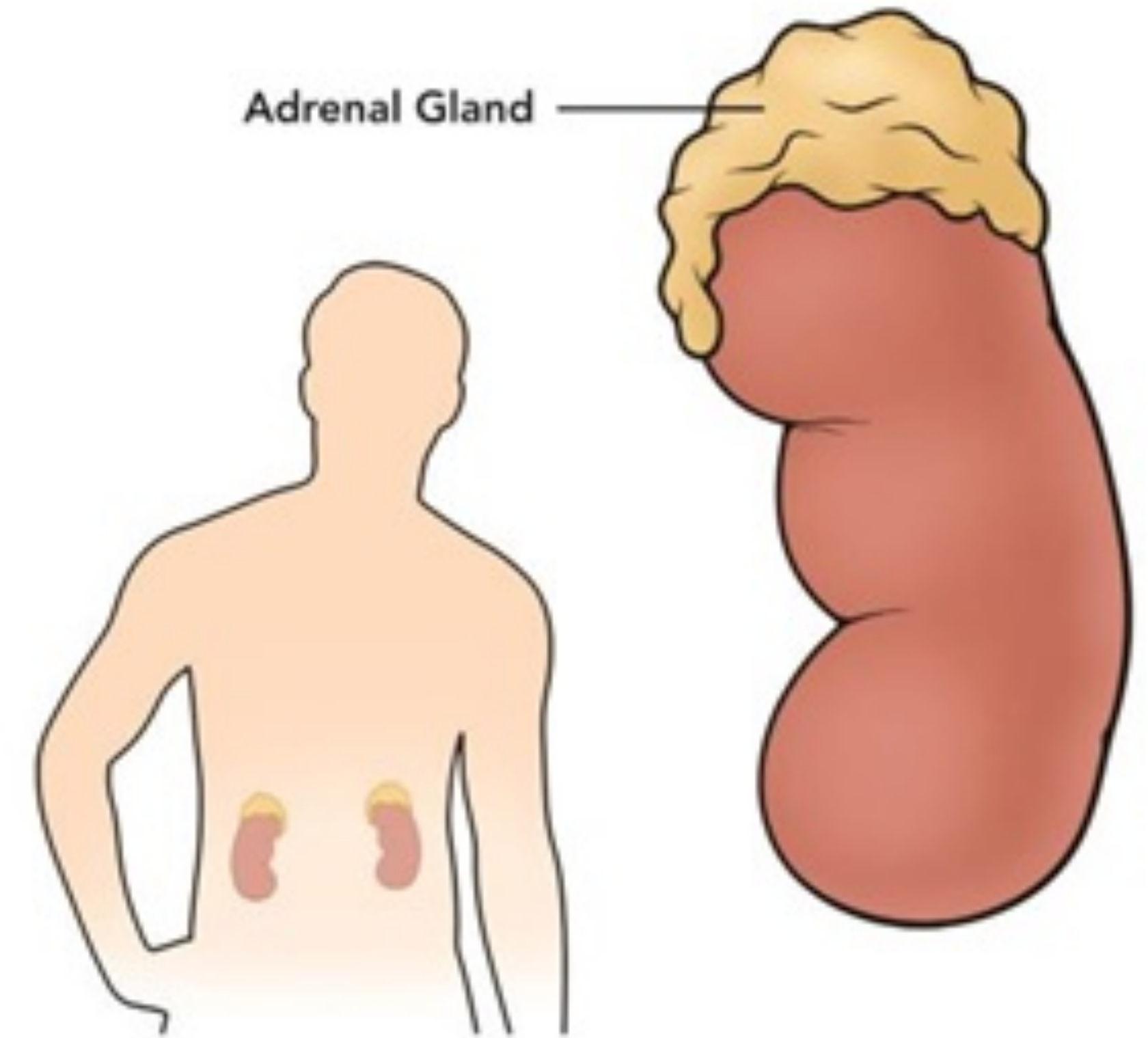
- Kortyzol jest uwalniany, gdy doświadczamy stresu, w celu przeciwdziałania zmianom zachodzącym w organizmie.
- Kortyzol kontroluje poziom cukru we krwi, metabolizm tłuszczów, białek i węglowodanów, odpowiedzi immunologiczne, działanie przeciwzapalne, ciśnienie krwi, napięcie i skurcz serca i naczyń krwionośnych oraz aktywację ośrodkowego układu nerwowego.
- Kortyzol jest silną substancją przeciwzapalną w organizmie. Jednak w chorobach autoimmunologicznych poziom kortyzolu jest nieadekwatny do stopnia reakcji zachodzącej w zaatakowanych tkankach. Jest to jeden z powodów, dla których silne kortykosteroidy (prednizon, prednizolon itp.) są stosowane w chorobach przebiegających z procesami zapalnymi, w tym chorobach autoimmunologicznych. Leki te naśladują przeciwzapalne działanie kortyzolu.
- Podczas „zmęczenia” nadnerczy jest mniej prawdopodobne, że mogą wytwarzać wystarczającą ilość kortyzolu, aby odpowiednio przeciwdziałać autoimmunologicznym reakcjom zapalnym.
- Kortyzol działa moczopędnie, co prowadzi do wydalania wody i potasu oraz zatrzymywania sodu, zmniejsza również wychwyt wapnia w nerkach, więc jest uwalnianie z moczem, zamiast zostać wykorzystane, co może powodować niedobór wapnia i kamienie nerkowe.



# Nadnercza

## Fabryka utylizująca stres

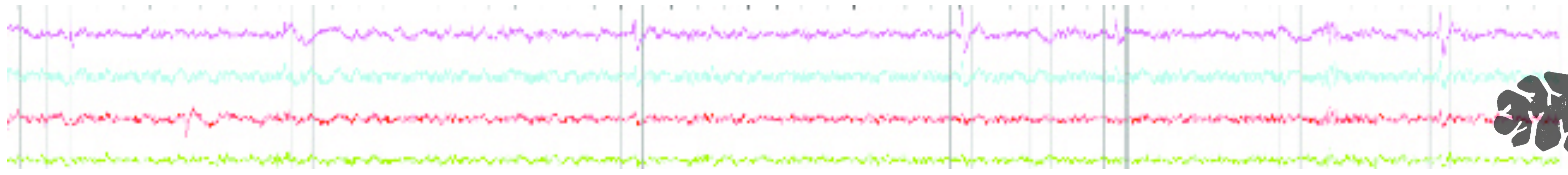
- Badanie kortyzolu w moczu i ślinie
- Dzienna zbiórka kortyzolu. Poziom kortyzolu jest zwykle wysoki rano, gdy budzimy się z długiego snu, ze wzrostem nawet o 50% w ciągu pierwszej pół godziny po przebudzeniu. W miarę upływu dnia poziom kortyzolu w naturalny sposób zaczyna spadać w dość stały i regularny sposób, nazywany rytmem dziennym, kończąc na niskim poziomie późnym wieczorem. We wczesnej fazie snu jest już bardzo nisko, co pozwala organizmowi na utrzymanie regularnego rytmu snu.
- DHEA-S
- Test stymulacji ACTH



# Badania neurologiczne

## Diagnostyka obrazowa, EEG

- MRI: Średnie rozmiary jądra ogoniastego, skorupy i gałki bladej, były istotnie większe w grupie dzieci z OCD i / lub tikami związanymi z paciorkowcami niż u dzieci zdrowych. Odkrycia te są zgodne z hipotezą odpowiedzi autoimmunologicznej na zakażenie paciorkowcami. MRI mózgu wykazuje zmiany w zwojach podstawy mózgu odpowiadające stanom zapalnym.
- U niektórych dzieci stwierdzono nieregularne EEG, na to badanie należy szczególnie zwrócić uwagę, jeśli dziecko doświadcza zaburzeń snu.
- PET - możliwy test diagnostyczny w przyszłości dla PANS. Zwoje podstawy działają jako droga komunikacyjna do innych części mózgu i są częściowo odpowiedzialne za ruch naszego ciała, są zaangażowane w zapamiętywanie, przetwarzanie poznawcze i emocjonalne oraz ponownie inicjowanie ruchu.
- Zwoje podstawy nie są trudne do wykrycia na skanie MRI. W rzeczywistości to duże struktury. Jednak rezonans magnetyczny nie jest przydatny do wykrywania nieprawidłowego mikroskopowego, neurologicznego funkcjonowania zwojów podstawnych, ponieważ badania MRI dotyczą anatomii, tj. gęstości i uszkodzeń tkanek, wypierania wody, stanu zapalnego tkanki (a nie funkcji neurologicznej tej części mózgu). Skany PET powinny być stosowane, bo daje to informacje anatomiczne i funkcjonalne. Niektóre skany PET u dzieci z PANDAS identyfikują stan zapalny w zwojach podstawy mózgu, który po podaniu IVIG był niewidoczny w kolejnym badaniu.



# SERCE

## ZAPOMNIANY CEL MIMIKRY MOLEKULARARNEJ

- Wiadomo, że infekcje Streptococcus odgrywają rolę w etiologii wielu chorób, w tym m.in. płasawicy Sydenhama i gorączce reumatycznej.
- W wybranej populacji pediatrycznej PANDAS znaczna liczba dzieci wykazywała zajęcie zastawki mitralnej, szmery skurczowe i wady elektrokardiograficzne.
- Zaleca się pełną ocenę kardiologiczną tych dzieci, które spełniają kryteria diagnostyczne PANS / PANDAS.





# Czynniki środowiskowe

## ZATRUCIE METALAMI

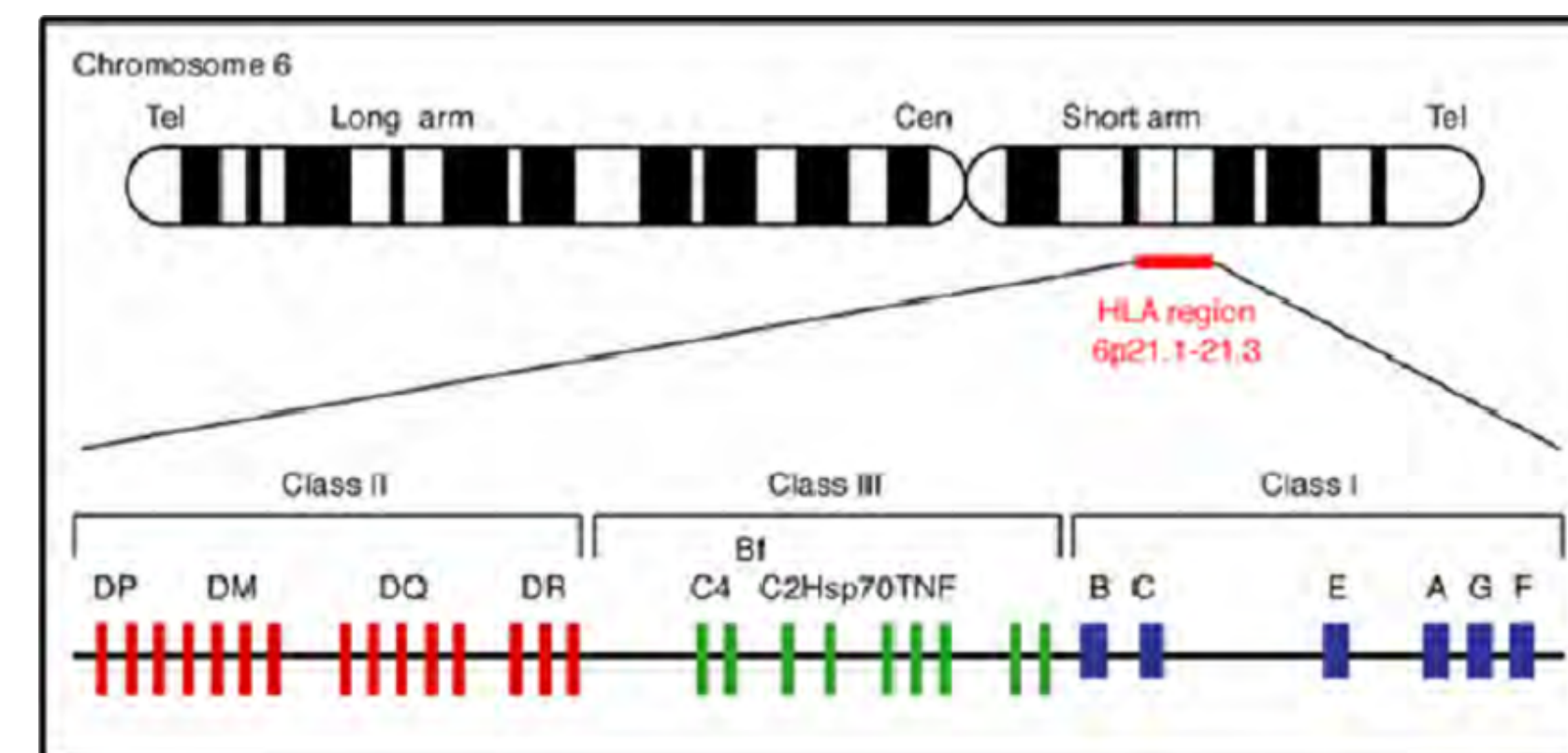
- Wysokie poziomy miedzi i inne zaburzenia równowagi mineralnej, a także obecność metali ciężkich są często obserwowane u dzieci z objawami PANS.
- Badania włosów mogą być badaniem pomocniczym w określeniu obciążenia.
- Poziom porfiryn we krwi, moczu lub stolcu. Specyficzne profile porfiryn w wynikach zostały powiązane z bardzo wysokimi poziomami metali toksycznych, takich jak rtęć, ołów i arsen.



# Badania genetyczne

## Wszystkiemu winne geny?

- Większy wskaźnik chorób autoimmunologicznych u matek dzieci z zespołem PANS/PANDAS.
- Lektyna wiążąca mannozę (MBL) odgrywa ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej. Stwierdzono, że GAS wykazują dużą podatność na wiązanie MBL. Każdy wariant w eksonie 1 genu MBL2 zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia PANDAS. Co ciekawe, nawracające infekcje mogą być związane z polimorfizmem kodonu 54 genu MBL2.
- Polimorfizm TNF- $\alpha$  -308 AA jest jednym z molekularnych wskaźników PANDAS. Zmienione poziomy TNF- $\alpha$  mogą być związane z zaostrzeniem objawów PANDAS i powstawaniem odpowiedzi autoimmunologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.
- WES
- Badanie polimorfizmów



# INFEKCJE

- ↓ BAKTERIE
- ↓ WIRUSY
- ↓ GRZYBY
- ↓ PASOŻYTY

IMMUNIZACJA

PROCEDURY STOMATOLOGICZNE

## NADMIAR PRZECIWCIAŁ

- ↓ PLEŚŃ
- ↓ METALE
- ↓ ALERGIA

# STAN ZAPALNY JĄDER PODSTAWY MÓZGU

