

PANS y PANDAS

Enfermedad pediátrica neuropsiquiátrica autoinmune asociada
a infecciones por estreptococo

Dra. Jennifer Rodríguez Boock - Residente de Pediatría HPM



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Hoja de Ruta

1. Introducción
2. Áreas de controversia
3. Patogénesis
4. Rol de la Inmunidad
5. Epidemiología
6. Curso clínico
7. Síntomas
8. Criterios diagnósticos
9. Diagnóstico de infección por SGA
10. Diagnóstico diferencial
11. Tratamiento
12. Pronóstico
13. Conclusión
14. Bibliografía

Introducción

- El **PANS** (síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico) y la **PANDAS** (enfermedad pediátrica neuropsiquiátrica autoinmune asociada a infecciones por estreptococo) son formas graves de trastorno obsesivo compulsivo (TOC) de inicio súbito en niños pequeños, acompañadas por otros síntomas, que incluyen tics, restricción alimentaria, ira, depresión, e incluso tendencias suicidas.

Introducción

- La PANDAS fue identificada inicialmente por el Dr. Swedo en 1998.
- En el 2010 se agrega el concepto de PANS para abarcar los casos que no se podían relacionar directamente a infecciones estreptocócicas.
- Hoy es ampliamente aceptado que la PANDAS, como la fiebre reumática, es una respuesta inmune mal direccionada a la bacteria, que simula el tejido cardíaco o cerebral.

Áreas de Controversia

Definir si PANDAS es suficientemente diferente del TOC/tic para ser considerado una entidad separada

La naturaleza de la asociación entre infecciones estreptocócicas y PANDA (ej: causal vs incidental) y si es importante destacar el SGA entre los otros muchos precipitantes de TOC/tic

Si PANDAS es un trastorno autoinmune

Si se debería buscar evidencia de infección por SGA en niños con TOC/tic

Patogénesis

- El modelo de patogénesis de PANDAS está basado en las similitudes clínicas con la Corea de Sydenham.
- Faringitis por SGA genera una respuesta inmune inadecuada en la que anticuerpos contra antígenos de SGA tienen una reacción cruzada con autoantígenos del cerebro y otros tejidos.
- Niños entre 5 y 12 años tienen mayor susceptibilidad por su mayor exposición a infecciones y normalmente responden al SGA con mayor cantidad de anticuerpos.
- La asociación definitiva entre infección por SGA y PANDAS u otros trastornos neuropsiquiátricos pediátricos agudos todavía no se ha establecido.

Patogénesis

- **Alteraciones estructurales del SNC:**
 - a) Núcleo Caudado
 - b) Putamen
 - c) Globo pálido
 - d) Estría terminal
 - e) Núcleo lentiforme
- **Autoanticuerpos que interactúan con los ganglios basales**
- **Alteraciones de la microbiota intestinal**
- **Predisposiciones genéticas:**
 - a) Variaciones gen MBL
 - b) $\text{TNF-}\alpha$

Rol de la autoinmunidad

☒	Respuesta a terapias inmunomoduladoras	☐	☐	☐
☒	Estudios animales	☐	☐	☐
☒	Ac antineurales en pacientes con PANDAS	☐	☐	☐
☐	Falla de marcadores inmunológicos	☐	☒	☐
☐	Falla en infusión de serum de PANDAS a roedores	☐	☒	☐
☐		☐	☐	☐
☐		☐	☐	☐
☐		☐	☐	☐

Epidemiología

La incidencia y prevalencia son desconocidas

Algunos investigadores sugieren que pueden ser responsables por > 10% del TOC en la infancia

Edad promedio: 6.4 años (Tics) y 7.4 años (TOC)



Antecedente de fiebre reumática en la familia

Curso Clínico



**Patrón
en diente
de sierra**



**Inicio
Abrupto**



**Resolución
gradual**



**Concomitancia
con
infecciones
por SGA**

Síntomas

1. Tics
2. Hiperactividad
3. Urgencia miccional
4. Impulsividad
5. Ansiedad
6. Trastornos alimentarios
7. Deterioro en el rendimiento escolar
8. Deterioro de la escrita
9. Insomnio
10. Agresividad
11. Dilatación pupilar
12. Déficit atencional
13. Alucinaciones visuales y auditivas

Criterios diagnósticos PANS

Al menos 2 de los siguientes:

Ansiedad de separación, pánico, otras formas de ansiedad

Regresión del comportamiento

Labilidad emocional

Irritabilidad, agresión y/o comportamiento oposicionista severo

Deterioro del rendimiento escolar

Anormalidades motoras o sensoriales

Síntomas somáticos: trastornos del sueño, enuresis y otras alteraciones urinarias

Criterios diagnósticos PANDAS

TOC y/o TICs (Tourette, tic motor o vocal crónico)

Inicio en edad pediátrica (entre los 3 años y el inicio de la pubertad)

Inicio abrupto y curso episódico de los síntomas

Relación temporal entre infecciones estreptocócicas y el inicio y/o exacerbación

Anormalidades neurológicas, como hiperactividad motora, movimientos coreicos, o TICs durante exacerbaciones

PANDAS

Previous Streptococci group
A infection
Presence of anti-
streptococcal antibodies
Neurological impairments
Children and young
adolescence affected

OCD
Tics
Rapid and acute onset
Abrupt changes in behaviour
ADHD-like behaviours
Impaired eating habits
Sleep disturbances
Dysuric syndromes
Changes in gut microbiota
Autoantibodies to dopamine D1 and D2
receptor, tubulin and lysoganglioside
Decrease of learning outcome
Lack of concentration
Difficulty with memorizing
Changes in hand writing/dysgraphia
Sensory impairments
Visual and auditory hallucinations
Hyperactivity
Aggressiveness
Behavioral regress
Oppositional behaviour
Dilated pupils
Emotional lability
Depression
Irritation

PANS

No association with
Streptococci group A infection
Lack of distortions within
central nervous system
Separation anxiety

Documentación de infección por SGA

Cultivo faringeo

Positivo

Test rápido de

Antígeno

Cultivo de piel

Positivo

Ac antiestreptocócico

ASOy/o ADB

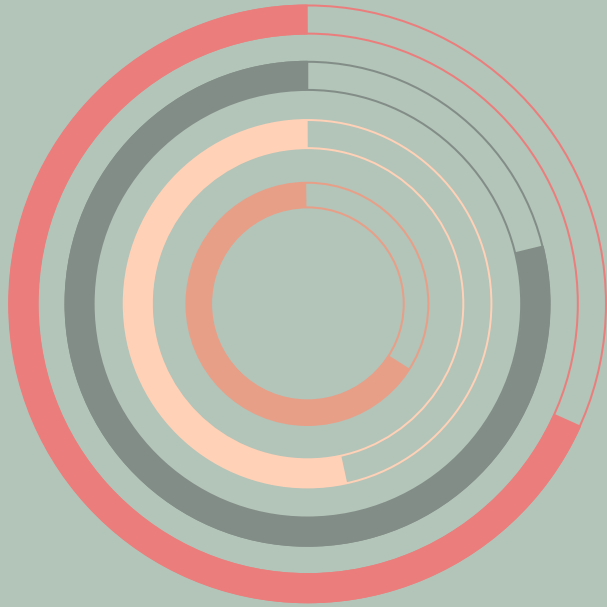
Autoanticuerpo
anti- neuronal

ELISA

CaMKII

Ensayo

Diagnóstico Diferencial



TOC 1-2% escolares
Tics 25%
SGA 15-30% faringitis

TOC/ tics

**Corea de
Sydenham**

Corea
Labilidad emocional
Hipotonía

Multidisciplinario



Infecioso

Tratamiento
antibiótico



Psicológico

Terapia
neuropsiquiátrica

Tratamiento

Tratamiento de la infección
estreptocócica comprobada

- Azitromicina 12mg/kg/d x 5d
- Cefalosporinas
- No se recomienda amoxicilina/clavulanico

Terapia farmacológica y conductual

- IRSS
- Terapia cognitivo conductual

Terapia inmunomoduladora

- Glucocorticoides
- Plasmaféresis
- Ig IV

¿Tonsilectomía?

Pronóstico

- Se desconoce el pronóstico a largo plazo
- Asociado a periodos de remisión y exacerbación
 - Asociado a nuevas infecciones por SGA
- Sin tratamiento se asocia a mayor riesgo de progresión a TOC y tics permanentes
- ¿Tratamiento profiláctico?
- Remisión promedio 3.3 años
- Aprox 72% presentan al menos 1 exacerbación en la remisión

Psychiatric Syndrome	Symptoms	Changes in CNS	Changes in Microbiota	Genetic Alterations/Mutations	Presence of Antibodies	Available Treatment
PANDAS	OCD, tics, obsessions, compulsions [60], anxiety, agitation, aggression, insomnia, impulsiveness, emotional lability, depression, hyperactivity, suicidality [54], dysuric symptoms, dilated pupils, inattention, behavioral regress, dysgraphia, visual and auditory hallucinations, irritation [61]	Enlarged striatum, caudate, putamen, basal ganglia and globus pallidus [62,63], dysregulation within striatal interneurons [64], overactivation of microglia [65], increased number of antineuronal antibody titers [63]	Higher percentage of Bacteroidetes, Rikenellaceae and Odoribacteriaceae; lower of Firmicutes and Actinobacteria; absence of Saccharibacteria and Turicibacteraceae, Tissierellaceae, Gemellaceae, and Carnobacteriaceae (Bacilli class), Corynebacteriaceae and Lachnospiraceae (Clostridia class) [66]	<i>MBL2</i> [67], TNF- α -308 AA polymorphism [68]	Autoantibodies against: dopamine D1, D2 receptor, tubulin, lysoganglioside, antipyruvate kinase [69,70], calcium calmodulin dependent kinase II [71]	Penicillin V, amoxicillin, azithromycin [72,73], steroids, antipsychoactive drugs (risperidone) [74], immunotherapeutic, plasmapheresis [75], intravenous immunoglobulins [76], cognitive-behavioral therapy, SSRIs [77], vitamin D supplementation [78]
PANS	OCD, tics, impaired food intake, anxiety, separation fear, motor dysfunctions, dysgraphia, behavioral regress, regress in school outcome, emotional lability, irritability, aggression, oppositional behaviours, dysuric symptoms, insomnia	ND	Higher percentage of Bacteroidaceae, Rikenellaceae, and Odoribacteriaceae lower level of Firmicutes, absence of Turicibacteraceae, Tissierellaceae, Gemellaceae, and Carnobacteriaceae (Bacilli class); Corynebacteriaceae and Lachnospiraceae (Clostridia class); Bifidobacteriaceae (Actinobacteria) and Erysipelotrichaceae [66]	ND	Autoantibodies against: dopamine D1, D2 receptor, tubulin, lysoganglioside, calcium calmodulin dependent kinase II [71]	First-line antibiotics: penicillin, amoxicillin Alternative antibiotics: azithromycin, cefadroxil, cephalexin, cefpodoxime Other: Intravenous immunoglobulin, therapeutic plasma exchange, corticosteroids, SSRIs, non-SSRI-antidepressants, ADHD medication, antipsychotics, anxiolytics, mood-stabilizers, cognitive-behaviour therapy [79,80]

Conclusiones

- Concepto en desarrollo
- Teorías interacción cruzada inmunológica que atraviesa barrera hematoencefálica
- Autoanticuerpos antineuronales, estímulo de receptores dopaminérgicos
- Pruebas diagnósticas de evidencia de infección por SGA: cuando solicitar? Aumento del gasto en salud justificado?
- Respuesta a tratamiento antibiótico
- Recurrencia

Bibliografía

- Pichichero, M. E. (2021, 19 enero). *PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococci*. Up to Date. <https://www.uptodate.com/contents/pandas-pediatric-autoimmune-neuropsychiatric-disorder-associated-with-group-a-streptococci>
- Ehmke, R. (2020, 6 agosto). *Parents Guide to PANS and PANDAS* Child Mind Institute. <https://childmind.org/guide/parents-guide-to-pans-and-pandas/>
- Baj, J., Sitarz, E., Forma, A., Wróblewska, K., & Karakuła-Juchnowicz, H. (2020). Alterations in the Nervous System and Gut Microbiota after β -Hemolytic Streptococcus Group A Infection-Characteristics and Diagnostic Criteria of PANDAS Recognition. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1476. <https://doi.org/10.3390/ijms21041476>
- Chain, J. L., Alvarez, K., Mascaro-Blanco, A., Reim, S., Bentley, R., Hommer, R., Grant, P., Leckman, J. F., Kawikova, I., Williams, K., Stoner, J. A., Swedo, S. E., & Cunningham, M. W. (2020). Autoantibody Biomarkers for Basal Ganglia Encephalitis in Sydenham Chorea and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Streptococcal Infections. *Frontiers in psychiatry*, 11, 564. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00564>
- Macerollo, A., & Martino, D. (2013). Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 3, tre-03-167-4158-7. <https://doi.org/10.7916/D8ZC81M1>



Gracias!

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**.