

Pandas (*Pediatric Autoimmune Neurosychiatric Disorder Associated with Streptococcus*)

Nicolás Laza

RESUMEN

Se trata de un grupo de trastornos neuropsiquiátricos asociados a una infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A, entre ellos la corea de Sydenham, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de Gilles de la Tourette. Swedo postuló la existencia de una susceptibilidad genética individual, de transmisión autonómica dominante con penetrancia completa, desencadena al entrar en contacto con la infección por el estreptococo que produce una respuesta inmune anormal. Se dispone de evidencia en lo relacionado con susceptibilidad y respuestas serológica, infecciosa y autoinmune. EL DSM propone categorías diagnósticas que tienen un criterio descriptivo más que etiológico, lo cual hace que varios trastornos allí descritos puedan tener una etiología común. Una vez realizado el diagnóstico por los criterios del NIMH, se debe detectar la presencia del estreptococo por cuantificación de los niveles de antistreptolisinas y de anticuerpos antiDNAsa B.

PALABRAS CLAVE: Corea de Sydenham, DSM (*Acta Neurol Colomb 2006;22:159-162*).

SUMMARY

We reviewed a group of neuropsychiatry disorders associated with an infection for beta-hemolytic streptococci A group, among them Sydenham's chorea, obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's disorder. Swedo postulated the existence of an individual genetic susceptibility, with dominant autosomic and complete transmission, who initiate when infection for the beta-hemolytic streptococci A group take place, producing an abnormal immune response. There is evidence as for susceptibility, serologic and infectious evidence and to autoimmune response with regard to the exposed hypothesis. The classification DSM proposes diagnostic categories with a descriptive more than etiologic criterion, which does that several disorders could have a common etiology. Once realized the diagnosis with NIMH's criteria, one must detect the presence of the streptococcus by levels of ASOs and antiDNAsa B antibodies quantification.

KEY WORDS: sydenham's chorea, DSM (*Acta Neurol Colomb 2006;22:159-162*).

INTRODUCCIÓN

Grupo de trastornos neuropsiquiátricos asociados a una infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A, entre ellos se relacionan la corea de Sydenham, el trastorno obsesivo compulsivo y el síndrome de Gilles de la Tourette (1-5). Se ha intentado incluir, aunque todavía sin evidencia, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención, el trastorno autista, la ansiedad-depresión y la anorexia nerviosa (6-7). En los últimos años se está estudiando la asociación temporal existente entre la aparición de clínica obsesiva o tics en niños con infecciones por estreptococo β -hemolítico del grupo

A, denominándosele PANDAS2 (*Pediatric Autoimmune Neurosychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*), trastorno estudiado por Susan Swedo, quien en 1998 describió 50 menores que presentaban: trastorno obsesivo compulsivo o trastorno de tics, curso episódico con exacerbaciones bruscas, alteraciones neurológicas (movimientos coreiformes) y relación temporal entre infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A y exacerbación de los síntomas (4-8).

Aún se desconocen muchos aspectos sobre la patogénesis de PANDAS, sin embargo, basada en el modelo propuesto para la corea de

Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.

Nicolás Laza, neuropediatra. Barranquilla. Hospital Universidad del Norte.

Correspondencia: neuropediatra@hotmail.com

Revisión

Sydenham, Swedo ha postulado la existencia de una susceptibilidad genética individual, de transmisión autonómica dominante con penetrancia completa, disparada cuando la persona entra en contacto con el evento gatillo, o sea la infección por el estreptococo Beta hemolítico del grupo A, produciendo una respuesta inmune anormal, que dirige autoanticuerpos contra los ganglios basales para desarrollar la clínica de la enfermedad (4, 5, 9).

EVIDENCIAS EN PANDAS

- **Susceptibilidad:** Pauls et al (5) analizaron la comorbilidad entre trastorno de la Tourette y trastorno obsesivo compulsivo, postulando una transmisión autosómica que apoyaría el modelo de susceptibilidad genética en los pacientes PANDAS.
- **Serológica:** se ha demostrado mediante anticuerpos frente al núcleo caudado y las proteínas de 83, 67 y 60 Kda del cuerpo estriado, así como los anticuerpos antineuronales. Y los anticuerpos frente a los linfocitos B, los D8/17 que se han encontrado elevados en la corea de Sydenham, en el PANDAS e incluso en el autismo. Aunque no se conoce la función biológica del antígeno, es útil como marcador para identificar patologías del espectro PANDAS ya que está presente entre el 60.6 - 100 por ciento de los pacientes con esta entidad y sólo entre el 1 - 5 por ciento de la población normal o con patologías no psiquiátricas (10-12).
- **Infeciosa:** el estreptococos beta hemolítico del grupo A es un microorganismo involucrado en la génesis de diversas patologías entre ellas las del espectro PANDAS (1, 13, 14). Posee varias sustancias antigénicas como la proteína F, el ácido lipoteicoico, las exotoxinas pirogénicas y la proteína M, la cual se divide en 24 tipos, cada una con un órgano blanco específico (13, 15). Bronze y Dale estudiaron de forma experimental, si los tipos M5, 6, 19 y 24, identificados como cepas reumatogénicas, estaban implicados en los síntomas neurológicos observados en la fiebre reumática, demostrando que existe reacción cruzada principalmente con el tipo 6 y de forma parcial con el tipo 5 y 19 (14, 15). Más

tarde Müller et al analizaron los tipos de la proteína M que estuvieran relacionados con el desarrollo de trastorno de la Tourette e identificaron que los tipos M12 y 19 presentan más reacciones cruzadas con tejido de ganglios basales que los otros tipos. Varios autores demostraron que los pacientes con PANDAS tienen títulos más elevados de anticuerpos antiestreptolisina O (ASOs) y de anticuerpos antiDNAsa tipo B (antiDNAsa B) que los pacientes control, lo que apoya la hipótesis que existe un proceso autoinmune desencadenado por el estreptococos que puede generar los síntomas observados en los pacientes con PANDAS (16-18). No obstante, se han descrito casos de PANDAS secundarias a infección por *Borrelia burgdorferi* y *Mycoplasma pneumoniae*; con esto queda la hipótesis alterna de si existe una vía común para la génesis de PANDAS a partir de infecciones de cualquier agente bacteriano (4, 19).

- **Respuesta autoinmune:** se ha identificado que los epítopes de la proteína M son similares a los de la miosina, troponina y con algunas partes del citoesqueleto, el núcleo y la membrana de las neuronas de los ganglios basales (15). Esto produce un mimetismo molecular que genera reacción cruzada creando autoanticuerpos IgG, que producirían una reacción inflamatoria tipo II que desencadenaría los síntomas clínicos (19, 20).

No está claro si el nivel de autoanticuerpos está relacionado con la severidad de los síntomas (19) o si su presencia sea secundaria a los niveles de ASOs o antiDNAsa B (20, 21).

Queda la controversia de si PANDAS sólo incluye pacientes pediátricos o si esta entidad también se presenta en edad adulta, tanto de *novo* como lo describió Bodner et al o como una expresión continuada de la patología pediátrica pues Church y Eisen encontraron títulos altos de ASOs, anticuerpos antiganglios basales y antígeno D8/17 en población adulta con TT y TOC (2, 22). Lo cierto es que la presentación adulta de PANDAS es rara, Fishetti postuló una posible explicación a este fenómeno al demostrar la presencia de anticuerpos que proveen protección contra infección estreptocócica en el 98 por ciento de los sujetos mayores de 12 años.

CLASIFICACIÓN

El DSM propone categorías diagnósticas con un criterio descriptivo más que etiológico, lo cual hace que varios trastornos allí descritos puedan tener una etiología común.

CRITERIOS PARA PANDAS, SEGÚN EL NIMH

1. Presencia de un trastorno obsesivo-compulsivo o tics (por criterios del DSM-IV)
2. Edad de comienzo entre los tres años y la adolescencia
3. Presentación abrupta de síntomas o evolución caracterizada por una acentuación dramática de los síntomas
4. Exacerbación de síntomas temporalmente relacionada con la infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (SBHGA).
5. Examen neurológico anormal (hiperactividad, movimientos coreiformes y tics) durante la recaída

TRATAMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico por los criterios del NIMH, se debe detectar la presencia del estreptococo por cuantificación de los niveles de ASOs y de anticuerpos antiDNasa B. El uso de antibióticos sólo está indicado en el manejo de la infección aguda por estreptococo beta hemolítico del grupo A. Según la guía de manejo de pacientes con faringitis se utiliza como primera opción penicilina V oral, 250 mg cada seis horas por 10 días o su equivalente en dosis de amoxicilina para niños; también se utiliza penicilina benzatínica 1'200.000 UI única dosis. Esta última opción es la más recomendada en nuestro país por la seguridad del cumplimiento del tratamiento (28).

El manejo de síntomas neuropsiquiátricos se iniciará con terapias psicológicas y fármacos clásicos según los síntomas asociados del paciente.

Dentro del esquema terapéutico de las exacerbaciones de los PANDAS se encuentran la terapia inmunomoduladora con la utilización

de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y plasmaféresis. La recomendación de la Sociedad Americana de Aféresis propone utilizar la plasmaféresis como terapia de segunda línea. Swedo recomienda la terapia inmunomoduladora en casos agudos y severos de PANDAS (23).

REFERENCIAS

1. **Fernández I, Ramos JT.** Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococos. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:475-8, www.doyma.es
2. **Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al.** Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-71.
3. **Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L.** Antineural antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms. *J Dev Behav Pediatr* 1994; 15:421-2.
4. **Leonard HL, Swedo SE.** Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 191-8.
5. **Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ.** Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1180-2. (Abstrac Medline).
6. **Castellanos FX, Acosta MT.** Síndrome de Tourette: análisis de la comorbilidad y sus tratamientos específicos. *Rev Neurol* 2004; 38: S124-30.
7. **Mell L, Davis R, Owens D.** Association between Streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's Syndrome, and Tic Disorder. *PEDIATRICS*, vol. 116 N° 1, July 2005, 56-60.
8. **Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, Lewis MH, Goodman WK.** Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 61-8.
9. **Goldman S, Amrom D, Szliwowski HB, Detemmerman D, Goldman S, Bidaut LM, et al.** Reversible striatal hypermetabolism in a case of Sydenham's chorea. *Mov Disord* 1993; 8: 355-8.
10. **Sokol SM, Gray NS.** Case Study: an infection-triggered, autoimmune subtype of anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1128-33.
11. **Diniz J, Alvarenga PG, Hounie A, Miguel EC.** Marcador D8/17: implicações para a neuropsiquiatria. *Arg Neuropsiquiatr* 2000; 58: 366-70.
12. **Chapman F, Visvanathan K, Carreno-Manjarrez R, Zabriskie JB.** A flow cytometric assay for D8/17 B cell marker in patients with Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. *J Immunol Methods* 1998; 219: 181-6.
13. **Murphy TK, Benson N, Zaytoun A, Yang M, Braylan R, Ayoub E, et al.** Progress toward analysis of D8/17 binding to B cells in children with obsessive compulsive disorder and/or chronic tic disorder. *J Neuroimmunol* 2001; 120: 146-51.
14. **Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK,**

Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997; 159: 2994-9.

14. Aróstegui S, Agüero JA, Éscar C. PANDAS tras amigdalectomía, An. sis. sanit. Navar. 2003; 26: 287-290.

16. Bronze MS, Dale JB. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol* 1993; 151: 2820-8.

17. Muller N, Riedel M, Straube A, Gunther W, Wilske B. Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2000; 94: 43-9.

18. Church AJ, Dale RC, Lees AJ, Giovannoni G, Robertson MM. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 602-7.

19. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 364-72.

19. Vojdani A, Campbell AW, Anyanwu E, Kashanian A, Bock K, Vojdani E. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, Chlamydia pneumoniae and Streptococcus group A. *J Neuroimmunol* 2002; 129: 168-77.

20. Mercadante MT, Hounie AG, Diniz JB, Miguel EC, Lombroso PJ. The basal ganglia and immune-based

neuropsychiatric disorders. *Psychiatr Ann* 2001; 31: 534-40.

21. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 1998; 50: 1618-24.

22. Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 107-10.

23. Anderluh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Treasure J. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adults women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 242-7.

24. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM IV-TR. Editorial Masson, Barcelona, 2000.

25. Swedo S, Leonard H, Rapoport J. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004; 113: 907-11.

26. Bisno A, Gerger M, Gwaltney J, Kaplan E, Schwartz R. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-25.

Cadena AL, Toloza GC, Rueda JG. PANDAS: un modelo autoinmune de trastorno cerebral, MedUNAB, Vol. 7 Número 20 - Agosto de 2004; 7:30-33.