

Desorden Neuropsiquiátrico Pediátrico Asociado con Infecciones Estreptocócicas

Pediatric Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections

Octavio Chavez Herbas¹, Karol Paola Crespo Vargas², Rafael de Acha Torrez¹, Ariane Nataly Flores Mercado¹

¹Estudiantes de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba Bolivia

Correspondencia a:
Rafael de Acha Torrez
ko2_36@hotmail.com

Palabras claves: Desórdenes neuropsiquiátricos, Pediátrico, Streptococcus, Autoinmune.

Keywords: Neuropsychiatric disorders, Pediatric, Streptococcus, Autoimmune.

RESUMEN

El síndrome PANDAS pone en manifiesto la explicación para una serie de trastornos neuropsiquiátricos, basándose en un modelo de afección autoinmune explicando como un agente causal de un cuadro infeccioso como es el estreptococo beta hemolítico del grupo A, aunque se consideran a otros agentes posibles causantes, sea el desencadenante de una reacción con serias consecuencias en el desenvolverse de la persona. Viendo un nuevo enfoque de ciertas afecciones neuropsiquiátricas como el trastorno de déficit de atención por hiperactividad o el trastorno autista. Siendo un modelo de posibilidades innumerables para futuros estudios.

ABSTRACT

PANDAS syndrome puts on a attend explanation for a sort of neuropsychiatric affections, based on an autoimmune model affection explaining how a casual agent like Streptococci B-Hemolitic of the A group, or others infection possibilities, being the triggering factor of some serious consequences in persons development. Showing a new perspective of some neuropsychiatric illness such as the attention deficit by hyperactivity or the autism disorder. Being a model of countless searches possibilities in the future.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos neuropsiquiátricos compulsivos son frecuentes en la infancia, un ejemplo claro es el síndrome de Gilles de la Tourette. Pero además una serie de afecciones han encontrado una mayor significancia desde hace más de una década. Es en 1998 cuando el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos define los criterios de diagnóstico para los trastornos neuropsiquiátricos asociados a infecciones por estreptococo beta hemolítico del grupo A¹. A partir del cual se desglosa una serie de cuestiones en tanto a los modelos y conocimientos de la autoinmunidad mediada por estos microorganismos, es amplia la lista de afecciones de interés relacionadas a éste, entre las que destacan trastorno obsesivo compulsivo, corea de Sydenham y con menor evidencia el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno autista y anorexia nerviosa. Siendo un amplio campo de investigación psiquiátrica, neurológica, pedagógica y psicológica el que abre este síndrome denominado bajo el acrónimo PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neurosychiatric Disorder Associated with Streptococcus*).

El PANDAS es un síndrome el cual es precedido por un cuadro de infección por Streptococcus Beta-hemolítico del grupo A (SBHGA). Generalmente

el cuadro empieza con una infección estreptocócica "fuerte" como la faringitis estreptocócica o la escarlatina. Es en los trabajos de Sir William Osler donde se evidencia por primera vez, se notifica una serie de comportamientos perseverantes en pacientes con Corea de Sydenham la manifestación neuropsiquiátrica por excelencia de la fiebre reumática². Es en posteriores trabajos con el paso del tiempo que se denota una mayor relación de TOC y tics post infecciones del tipo estreptocócica, de referencia sobretodo en los trabajos de Kiessling². Es hasta el advenimiento de los estudios de Susan Swedo que se plantean los cinco criterios del NIMH de Estados Unidos (tabla 1).

El primer estudio clínicamente determinativo del síndrome cumplió con criterios de observación retrospectiva de 50 niños con diagnósticos de tics y TOC, bajo los cinco preceptos planteados por el NIMH. Donde los resultados demostraron que los niños desarrollaban de forma aguda los síntomas tras una infección, por agentes estreptocócicos, a una temprana edad. La aparición de síntomas asociados a la infección por SBHGA se presentó en menos del 50% de los pacientes, presentando de los 50 niños en total unos 144 cuadros de exacerbaciones. Dentro de estas se incluían otros trastornos como el trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad por separa-

Abreviaciones y acrónimos utilizados en este artículo:

NIMH = Instituto Nacional de Salud Mental

PANDAS = *Pediatric Autoimmune Neurosychiatric Disorder Associated with Streptococcus* [Desorden neuropsiquiátrico pediátrico asociado con infecciones estreptocócicas]

SBHGA = Streptococcus Beta-hemolítico del grupo A

TOC = Trastorno obsesivo compulsivo

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:

1 de Septiembre de 2010

Aceptado para publicación:

26 de Noviembre de 2010

Citar como:

Rev Cient Cienc Med 2010;13(2): 86-9

ción, trastorno oposicional desafiante, y trastorno de déficit de atención con hiperactividad³.

DESARROLLO

Fisiopatología

La fisiopatología de la afección es planteada según el mismo modelo considerado para la corea de Sydenham, explicando la presencia de una susceptibilidad genética al problema, el que se desencadena tras la acción de un "evento gatillo".

Respecto a la susceptibilidad se considerada como un evento autosómico dominante con penetrancia incompleta según los criterios de Pauls et al⁴. Los trabajos de Chapman et al, destacan la función del antígeno D8/17 linfocitario en la detección laboratorial del espectro PANDAS, mencionando la citometría de flujo, la microscopia por inmunofluorescencia y los métodos con anticuerpos monoclonales como métodos de diagnósticos⁵. Es en los experimentos de Taylor et al, que se cuantifica una relación entre la afección y la presencia del antígeno D8/17⁶.

El componente infeccioso aplicado a los estudios fueron los estreptococos, analizando muchos de sus múltiples componentes antigénicos. Estudios experimentales sobre las proteínas M5, 6, 19 y 24, cepas reconocidas como reumatogénicas, están implicadas en la aparición de sintomatología neurológica debido a reacción cruzada con el tejido cerebral. Esto en postulados de Bronze y Dale⁷. Otros estudios demostraron mayor reacción con los elementos M12 y 19 con los ganglios basales, actualmente considerados como los de mayor afección por el síndrome. Demostraciones de Muller et al⁸ y Peterson et al⁹. Ubican a anticuerpos antiestreptolisina O y anticuerpos antiDNAsa B como los principales en valores séricos, sin embargo esto es dependiendo la evolución natural del proceso. Debido a la existencia de un período de tiempo natural entre la infección y elevación de títulos, a diferencia de la abrupta presencia de estos en las exacerbaciones.

Estos factores juegan un papel en la errada formación de autoanticuerpos contra células de los ganglios basales, al parecer elementos de la proteína M presentan una mimética reconocible con elementos estructurales como la miosina, la troponina o partes del esqueleto celular de las neuronas de esta región así como de ciertas regiones corticales. La hipótesis inmunitaria encuentra justificación en las alteraciones cuantitativas séricas del Factor de Necrosis Tumoral Alfa), Interleucinas 1 y 6. Estudios ecotomográficos valvulares no encuentran o definen el paralelismo entre las afecciones de espectro PANDA y de la Corea de Sydenham. Sin embargo al parecer no solo los agentes estreptocócicos son causales del Síndrome

Criterios para PANDAS, según el NIMH

1. Presencia de un trastorno obsesivo-compulsivo y/o tics (por criterios del DSM-IV)
2. Edad de comienzo entre los 3 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

Tabla 1: Criterios para diagnóstico de PANDAS

PANDA también se han aislado agentes bacterianos como la *Borrelia Burgdorferi* y ciertos *Mycoplasmas*¹⁰.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones todavía no se encuentran englobadas en categorías distintivas como otros trastornos por el sistema del DSM, sin embargo las manifestaciones notariadas dentro del Síndrome PANDA son:

El trastorno de la Tourette caracterizado por la presencia e rápidos, súbitos estereotipados y arrítmicos movimientos o vocalizaciones con complejidad variable, dentro de este se encuentra también la relación con el trastorno de déficit de atención con hiperactividad. Imágenes obtenidas mediante resonancia nuclear magnética encontraron aumento de tamaño del núcleo caudado, putamen y globus pallidus, demostrando la parte autoinmune¹¹.

Trastornos obsesivos compulsivos refiriéndose a la aparición de obsesiones y compulsiones que causan gran discapacidad en los pacientes debido a su absorción temporal, no hay forma correcta de diagnosis diferencia entre pacientes PANDA y no PANDA con TOC salvo quizás la aparición abrupta y la edad menor en tres años para el paciente PANDAS.

Trastorno de déficit de atención e hiperactividad denotando hiperactividad, falta de concentración de atención e impulsividad, aun la prematuridad de su inserción dentro el espectro PANDAS es notoria.

Corea de Sydenham es el modelo de mayor asociación entre trastornos neuropsiquiátricos e infecciones por agentes estreptococos B-hemolíticos del grupo A.

Anorexia nerviosa, con características notables de dimorfismo corporal, trabajos de Sokol y Gray plantearon la existencia de grupos afectados por anorexia nerviosa relacionados con el fenómeno PANDA, debido a la observación de grupos que tras infecciones estreptocócicas por B-hemolíticos grupo A demostraban desarrollo de anorexia y TOC en quienes además se observo niveles séricos elevados de ASOs y antiDNAsa B¹².

Además están destacados dentro el espectro pandas el trastorno autista y un sinfin de posibilidades

neuropsiquiátricas.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE PANDAS

En el paradigma del tratamiento de esta amplia diversidad de problemas relacionados se plantean una serie de medidas, el empleo de antimicrobianos para las afecciones muestran presentar variantes notorias, tomando en cuenta que solo está indicado para el tratamiento de las infecciones agudas por agentes infecciosos, la eficacia sobre la signo sintomatología neuropsiquiátrica no está evidenciada. Estudios de Murphy demostraron la reducción de la sintomatología o duración de esta mediante el empleo de una serie de antimicrobianos¹³. El manejo de síntomas neuropsiquiátricos se inicia con terapias psicológicas y fármacos asociados en base a las complicaciones experimentadas.

Dentro las formas de manejo de las exacerbaciones mediante la terapéutica inmunomoduladora sea por la administración de inmunoglobulinas intravenosa o por plasmaferésis (reemplazo de de la fracción soluble del plasma por una isotónica carente de elementos formes inmunitarios)¹⁴. Los estudios de Perlmutter determinaron la supremacía del tratamiento con plasmaferésis por encima de los otros tratamientos inmunomoduladores.

La sociedad americana de Aféresis recomienda el empleo de la plasmaferésis como segunda opción terapéutica¹⁵. Generalmente la terapia inmunomoduladora se recomienda para terapia aguda en casos severos.

Con respecto a la amigdalectomía como medida profiláctica no se reporto ninguna información por de mas comprobada. Existiendo dos reportes de eficacia de empleo de esta cirugía como tratamiento¹⁶.

Aspectos a Futuro de las investigaciones y aplicaciones en el campo productivo

El espectro de los trastornos autoinmunes y el conocimiento de sus mecanismos, acciones, evolución y repercusiones es una creciente carrera en el campo de la investigación génica y molecular. Parece contradictorio que avances en materia de técnicas moleculares emprendan búsquedas a la solución de una serie de trastornos “convencionales” hoy en día, presentes. Por esto sale a destacar la labor en el mapeo de Genes relacionados con afecciones conductuales como lo retrata el trabajo de Fisher et al¹⁷. Es un gran campo innovador el de detectar formas de estudiar el comportamiento de la susceptibilidad implicada en el campo de la autoinmunidad en los trastornos de la atención. Son recientes las evidencias de susceptibilidad ge-

nética a modificaciones del metabolismo de glucosa cerebral, las que abren las puertas a un universo de posibilidades¹⁸. Pero existen ciertos impedimentos pertinentes en toda investigación, el hecho de que los métodos de estudio incluyen procedimientos no aplicables por ética en niños, por el empleo de dosis de radiación no recomendables, dificulta la comprensión de la población mas afectada por los trastornos¹⁸, es el síndrome de déficit de atención con o sin asociación a hiperactividad una de las principales causas que hasta hace poco pasaba desapercibida de mal rendimiento académico, “de acuerdo con las estadísticas oficiales, en México el trastorno por déficit de atención afecta a 1,5 millones de niños de entre 6 y 12 años, aunque la cifra se podría elevar hasta 5 millones, señaló Adriana Legaspi, presidenta de la Asociación Mexicana de Déficit de Atención.” “Según el neurólogo Dr. Baughman, se diagnosticaron 500 000 niños en Estados Unidos con Déficit de Atención en 1985. Hoy hay entre 5 a 7 millones con el problema. Estos números también crecen aceleradamente en Inglaterra y Australia.” Lo que es mas alarmante aun estas cifras no presentan una relación de decremento con nuevas medidas para el tratamiento. La relación con los modelos de autoinmunidad crea cada vez mas conciencia en nuevas medidas y programas de salud.

Además las nuevas teorías que remueven ciertos conceptos actualmente adoptados, como la posibilidad de que el PANDAS transgreda a una afección física con síntomas mentales.

CONCLUSIONES

El conjunto de trastornos compulsivos dentro del espectro del síndrome PANDAS, incluye una serie de trastornos actualmente de interés para la comunidad debido a las complicaciones de inserción del individuo en la sociedad, las complicaciones y el desenvolverse de la enfermedad, los conocimientos de modelos autoinmunitarios todavía pese a su larga data desde su planteamiento siguen innovando acerca de las posibilidades diagnosticas y en tratamiento. Muchas de las falencias neuropsiquiátricas antes de causa inaparente actualmente pueden hallar respuesta en el porvenir de la investigación de estas.

REFERENCIAS

1. Cadena LP, Toloza CR, Rueda GE. **PANDAS: un modelo autoinmune de trastorno cerebral.** *MedUNAB* 2004; 7: 106-14
2. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. **Antineural antibodies: tics and obsessive-compulsiv symptoms (Tics y síntomas obsesivos compulsivos).** *J Dev Behav Pediatr* 1994; 15: 421-2
3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. Taylor JR, Morshed SA, Parveen S, Mercadante MT, Scahill L, Peterson BS, et al. **An animal model of tourette's syndrome.** *Am J Psychiatry* 2002; 159: 657-60.

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

8. Müller N, Kroll B, Schwarz MJ, Riedel M, Straube A, Lütticken R, et al. **Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome.** *Psychiatry Res* 2001; 101:187-93.

9. 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.

10. Marconi D, Limpido L, Bersani I, Giordano A, Bersani G. **PANDAS: a possible model for adult OCD pathogenesis.** Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica (Departamento de Psiquiatría y medicina Psicológica), Sapienza Università di Roma. *Riv Psichiatr* 2009 Sep-Oct;44(5):285-98.

11. 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

12. Sokol SM, Gray NS. **Case Study: an infection-triggered, autoimmune subtype of anorexia nervosa.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1128-33.

13. Murphy T, Goodman W. **Genetics of childhood disorders: XXXIV. Autoimmune disorders, part 7: D8/17 reactivity as an immunological marker of susceptibility to neuropsychiatric disorders.** *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002; 41: 98-100.

14. Cabo López I, García Ruiz Espiga PJ, Herranz Bárcenas A, Bustamante de Garnica I. **PANDAS: adult variant.** Servicio de Neurología, Fundación Jiménez Díaz, Clínica de la Concepción, Madrid, España. *Neurología* 2010 Jan;25(1):63-65.

15. Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X, Mittleman BB, Giedd J, Rapoport JL, et al. **A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections.** *Am J Psychiatry* 1998;155:1592-8.

16. Heubi C, Shott SR. **PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections – an uncommon, but important indication for tonsillectomy.** *Institute of Journal Pediatric Otorhinolaryngology* 2003; 67: 837-40.

17. Fisher, S. E., Francks, C., McCracken, J. T., McGough, J. J., Marlow, A. J., MacPhie, I. L., Newbury, D. F., et al. **A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder.** *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1183-1196.

18. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. **Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset.** *N Eng J Med* 1990; 323: 1361-1366.

Fe de erratas

Incidencia de Enfermedades Diarreicas Agudas, 2010 (Enero-Junio), del Centro de Salud Lacma. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2:9-10. Bajo el título de introducción (página 9), en el segundo párrafo, tercera oración, usted debió haber leído: Por lo que este estudio pretende establecer la frecuencia de casos en un centro de salud de Cochabamba, Bolivia.

Valores Espirométricos en Estudiantes de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón (Junio-Diciembre 2009) Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2: 14-18. Bajo el título de resultados (página 16), primer párrafo y segunda oración usted debió haber leído: El 32,6% (n=72) son estudiantes con patología pulmonar y/o cardiaca, que fuman o no realizan deporte.

Valor normal de los Signos Vitales en Adultos de la Provincia Cercado debido a la Altura. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2:19-21. Bajo el título de resultados (página 20) en el quinto párrafo, primera oración usted debió haber leído: La respiración..., tiene valores ligeramente elevados tanto en varones como en mujeres, aunque más elevados en éstos últimos. En la figura 3 (página 20) el título que usted debió haber leído es: Valores de frecuencia cardiaca, según sexo.

Estudio microbiológico de la calidad de agua suministrada a la población de Sebastián Pagador en el año 2008. Revista Ciencia Médica 2009, volumen 12. Número 1:10-3—Bajo el título de "Resumen" (página 10), en la tercera oración debió haber leído, "-mediante cultivo de las muestras de agua de dos redes privadas y otra de carro cisterna". En el texto, en la tercera oración del segundo párrafo (página 10), usted debió haber leído, "-malas condiciones higiénicas de los tanques de almacenaje y las cisternas de distribuidores y/o consumidores^{13r}".

Valor normal de los Signos Vitales en Adultos de la Provincia Cercado debido a la Altura. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2:19-21. Bajo el título de resultados (página 20) en el quinto párrafo, primera oración usted debió haber leído: La respiración..., tiene valores ligeramente elevados tanto en varones como en mujeres, aunque más elevados en éstos últimos. En la figura 3 (página 20) el título que usted debió haber leído es: Valores de frecuencia cardiaca, según sexo.

Trasplante Renal: una mejor alternativa para los nefrópatas crónicos. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2:25-28. Bajo el título de introducción (página 25), en el primer párrafo y primera oración usted debió haber leído: El trasplante Renal ha sido desde que empezó a realizar, y continúa siendo la mejor alternativa para los pacientes que tienen enfermedad renal crónica avanzada. En el sexto párrafo primera oración debió haber leído: Lastimosamente la realidad de Bolivia (espejo de la realidad de muchos países en vías del desarrollo)... Bajo el título inmunología del trasplante (página 26), segundo párrafo, segunda oración, debe obviar la apertura innecesaria de un paréntesis. Bajo el título selección del donante-receptor (página 27), punto número 3, debió haber leído: Aterosclerosis y calcificaciones vasculares: es una importante causa de muerte en el paciente trasplantado, la isquemia de cualquier territorio de etiología aterosclerótica... Bajo el subtítulo complicaciones agudas, punto número 1, debió haber leído: Necrosis tubular aguda: ésta se resuelve espontáneamente en días y a veces semanas.

Síndrome de Peutz-Jeghers y Obstrucción Intestinal Baja, Reporte de un caso. Revista Ciencia médica 2010, volumen 13. Número 2: 35-37. Bajo el título de resumen (página 35) segunda oración usted debió haber leído: ...el diagnóstico diferencial y sus complicaciones deben ser mejor estudiadas para así poder ser tratada de forma más oportuna. Bajo el título presentación del caso (página 35), primer párrafo, segunda oración, usted debió haber leído: Dicho cuadro se exacerbó hace más o menos 10 días antes... Bajo el título discusión (página 37), sexto párrafo, primera oración, debió leer: ... en este paciente la intususcepción produjo una obstrucción completa, presentándose además como doble invaginación. En el doceavo párrafo (página 37), primera oración usted debió leer: Si bien esta patología no es muy bien estudiada en nuestro medio...