

¿EL PANDAS ES UN SUBTIPO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO DE LOS NIÑOS?

Rosa Elena Ulloa*, Eduardo Arroyo*, Humberto Nicolini**

SUMMARY

Obsessive-compulsive disorder (OCD) has a frequency of 0.2%-5% in clinical population of children and adolescents. Although it shares characteristics, such as severity and response rate to treatment, with the adult disorder, the etiology and physiopathology of pediatric OCD has not been completely understood.

The word PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections) includes disorders such as OCD and Tourette syndrome produced after an streptococcal infection. The main characteristic of PANDAS is the abrupt onset or exacerbation of symptoms, and their remission after the infection is controlled. Comorbid symptoms (anxiety, hyperactivity and conduct disorders) are frequently observed and disappear with the OCD symptoms.

The evaluation of these patients requires to determine if other psychiatric symptoms are present, as well as a complete physical examination. Antibodies (antistreptococcal and D8/17) are useful for the diagnosis. PANDAS patients show little response to the traditional management of OCD; however, immunotherapies emerge as a good choice for treatment.

Key words: PANDAS, obsessive-compulsive disorder, children and adolescents, autoimmune, streptococcal infection.

RESUMEN

La prevalencia del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en la población clínica de niños y adolescentes es de 0.2% a 5%. Aunque el TOC de los niños comparte algunas características, como la severidad y la respuesta al tratamiento, con el trastorno de los adultos, su etiología y su fisiopatología no están bien establecidas.

El acrónimo PANDAS agrupa a las entidades neurológicas y psiquiátricas (el TOC y el síndrome de Tourette) que se presentan como una reacción autoinmune posterior a la infección por estreptococo. La principal característica de este grupo de enfermedades es que los pacientes presentan inicio o exacerbación de sus síntomas en forma abrupta, cuya duración coincide con la aparición de una infección por estreptococo.

Los síntomas comórbidos (ansiedad, hiperactividad, trastornos de la conducta) también se presentan en forma abrupta y desaparecen al resolverse la infección.

Para evaluar a estos pacientes se requiere determinar si presentan otros síntomas psiquiátricos, y descartar la presencia de enfermedades físicas concomitantes, y hacerles un examen físico completo. La determinación de antiestreptolisinas y el anticuerpo monoclonal, llamado D8/17, son de utilidad para hacer el diagnóstico. Los pacientes con PANDAS responden poco a los tratamientos tradicionalmente utilizados en el TOC. La inmunoterapia (plasmaféresis y aplicación de inmunoglobulina) parece ser una buena opción para controlar los síntomas.

Palabras clave: PANDAS, trastorno obsesivo compulsivo, niños y adolescentes, autoinmune, estreptococo.

La investigación acerca de la fenomenología, neurobiología y psicofarmacología del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) ha facilitado la conceptualización de esta enfermedad como neuropsiquiátrica (1). Los estudios de imagen han mostrado alteraciones en los ganglios basales, en el sistema límbico y en la corteza frontal; estas alteraciones neurológicas se asocian con factores de riesgo genéticos y ambientales que dan como resultado las manifestaciones psiquiátricas. En el caso del TOC infantil, los estudios de las características clínicas, de neuroanatomía, de neuroinmunología y de las alteraciones metabólicas han sido comparados con los del TOC de los adultos, encontrándose una mayor frecuencia de la enfermedad en los hombres que en las mujeres, diferentes trastornos comórbidos, una mayor frecuencia de alteraciones perinatales y del neurodesarrollo, una mayor frecuencia de antecedentes familiares de TOC y la participación de las hormonas, como la somatostatina, la vasopresina y el factor liberador de corticotropina, en el grupo pediátrico. Esta evidencia obtenida de estos estudios parece señalar al TOC como un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes factores de riesgo de acuerdo con los

* Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro". San Buenaventura No. 86 Tlalpan, 14080, México, D.F.

** División de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan.14370, México, D.F.

grupos de edad, por lo que la identificación de los subtipos puede proveer las vías para entender la fisiopatología y proporcionar tratamientos más adecuados (3,5). En este artículo se presenta una revisión de las evidencias anatómicas y fisiopatológicas del trastorno, y se describe al subtipo conocido como PANDAS, recientemente descrito dentro del TOC que se inicia en la infancia.

EL TOC COMO UN MODELO DE LA ENFERMEDAD DE LOS GANGLIOS BASALES

Las enfermedades que afectan a los ganglios basales, tales como el Parkinson postencefalítico y la corea de Huntington, y el daño a estas estructuras ocasionado por tumores o envenenamiento por monóxido de carbono, se han asociado con síntomas obsesivo-compulsivos. Un ejemplo claro son los pacientes con corea de Sydenham, manifestación neurológica de la fiebre reumática que se presenta como consecuencia del daño a los ganglios basales por anticuerpos antineuronales. Estos pacientes presentan síntomas obsesivo-compulsivos *de novo* o tics hasta en 75% de los casos (2,16). Frecuentemente los síntomas comienzan varias semanas antes de la aparición de los movimientos anormales, los cuales desaparecen al resolverse la corea. Los ganglios basales parecen ser particularmente vulnerables a los anticuerpos antineuronales, posiblemente debido a las alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, causadas por la infección estreptocócica. Los estudios de resonancia magnética han mostrado inflamación de la barrera hematoencefálica del núcleo caudado en los pacientes con ataques agudos de corea de Sydenham. Algunos autores han propuesto que en el TOC podría suceder lo mismo, presentándose inflamación y, posteriormente, pérdida de volumen del núcleo caudado (6,17). Asimismo, se han observado anticuerpos antineuronales durante las exacerbaciones (17), proponiéndose que el proceso autoinmune posterior a la infección por estreptococo es la causa del TOC que se inicia en la infancia. Kiessling y colaboradores indicaron que después de una epidemia de infecciones estreptocócicas aumentaron los niveles de anticuerpos contra el caudado y el putamen, en 19 pacientes con TOC, comparados con 19 pacientes con trastorno por déficit de atención(9).

EL TOC DE ETIOLOGÍA INFECCIOSA

En 1998, Susan Swedo (19) publicó la primera descripción de 50 casos de niños que habían manifestado TOC antes de la pubertad, y cuyo trastorno se había

iniciado y se había exacerbado abrupta e intensamente, y era poco sensible a los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos indicados. Este grupo se componía de 14 niñas y 36 niños. Al evaluarlos, la comorbilidad más frecuente era con el trastorno por déficit de atención, con los trastornos afectivos y con ansiedad. El curso del padecimiento se caracterizaba por un patrón intermitente de exacerbaciones y remisiones. Los pacientes presentaban frecuentemente labilidad emocional, ansiedad de separación, temores nocturnos, conductas oposicionistas e hiperactividad motora, que se presentaban en forma abrupta. Más tarde se descubrió la asociación entre las exacerbaciones y la infección por estreptococo Beta hemolítico del grupo A, postulándose que se trataba de una reacción autoinmune similar a la que origina la fiebre reumática y su correlato neurológico: la corea de Sydenham. A este tipo de trastornos se les denominó con el acrónimo PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*)(cuadro 1).

Si bien las características del trastorno y la frecuencia del TOC en sus familiares de primer grado eran similares a la del TOC que se iniciaba en la infancia (11), los niños con PANDAS se distinguieron por la aparición más temprana de los síntomas (cuadro 2), además de la instalación abrupta (a menudo descrita como “en el transcurso de la noche”) y el curso episódico de los síntomas. La frecuencia de estos síntomas comórbidos y su asociación con las exacerbaciones han hecho pensar en la posibilidad de que sean manifestaciones de la fisiopatología del PANDAS (cuadro 3).

DIAGNÓSTICO DEL PANDAS

Para diagnosticar el PANDAS se debe cumplir con los siguientes criterios:

- TOC o trastorno por tics.
- Aparición de los síntomas entre los tres años de edad y la pubertad.
- Curso episódico del trastorno, caracterizado por el inicio abrupto de los síntomas o exacerbaciones frecuentes y dramáticas.
- Asociación temporal con infección por estreptococos (típicamente estreptococo Beta hemolítico del grupo A) ya sea al principio o durante la exacerbación aguda de los síntomas (idealmente esto debe identificarse en forma prospectiva al reconocer el fenómeno en dos exacerbaciones diferentes). La identificación puede hacerse mediante un exudado faríngeo positivo que muestre la elevación al doble de los títulos de anticuerpos antiestreptococo (antiestreptolisina O y desoxirribonucleasa B antiestreptococo) o anticuerpos elevados, y una historia

CUADRO 1
Características demográficas de 50 niños con PANDAS

Característica	Media (Desviación Estándar)	
	N°	%
Edad a la que se hizo la evaluación basal	9.3	(2.6)
Edad a la que se iniciaron los tics (años)	6.3	(2.7)
<hr/>		
<i>Presentación de obsesiones o compulsiones</i>	43	86
<i>Presentación de tics motores</i>	40	80
<i>Diagnóstico del DSM-III R o DSM-IV</i>		
Diagnóstico primario de TOC	24	48
Diagnóstico primario de tics	26	52
<i>Comorbilidad</i>		
TDAH*	20	40
Trastorno desafiante oposicionista	20	40
Trastorno de conducta	20	40
Depresión mayor	18	36
Distimia	6	12
Ansiedad de separación	10	20
Trastorno por evitación	4	8
Trastorno de ansiedad generalizada	14	28
Fobia específica	8	16
Trastorno de la alimentación	1	2
Enuresis	6	12
Encopresis	5	10

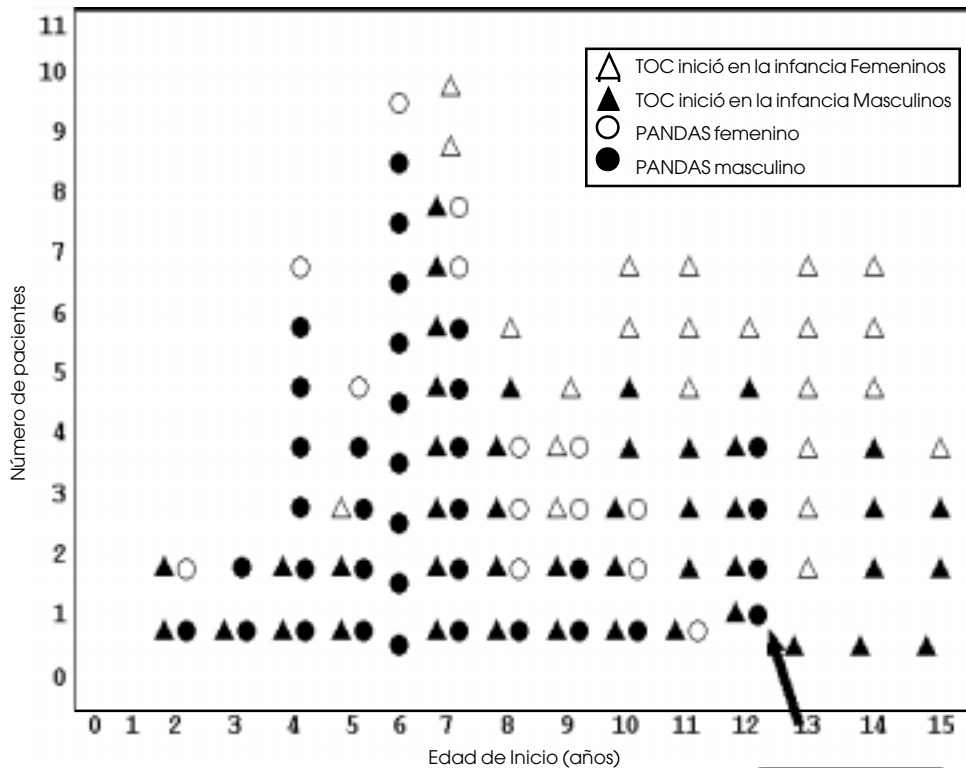
* TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
 Tomado de: Swedo (20)

- de faringitis dentro de los tres meses previos a la aparición de los síntomas.
- Durante el período de remisión de los síntomas psiquiátricos, el paciente ya no tiene infección por estreptococo ni títulos altos de anticuerpos.
- El paciente presenta anomalías neurológicas (hiperactividad motora, movimientos coreiformes o tics) cuya intensidad fluctúa exacerbándose, al igual que los síntomas del TOC, en relación temporal con la infección por estreptococo.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y EXÁMENES DE LABORATORIO PARA LOS PANDAS

Si un niño con TOC presenta una exacerbación aguda e inexplicable de sus síntomas habrá que evaluar otros síntomas psiquiátricos y hacer un examen detallado para descartar las enfermedades físicas concomitantes, incluyendo las infecciones de las vías respiratorias altas. Durante el examen físico es importante recordar que la presentación predominante y franca de movimientos coreiformes lleva a diagnosticar corea de Sydenham

CUADRO 2
Edad de inicio de los síntomas de PANDAS y de TOC en la infancia



Tomado de Swedo (20)

Interrupción de PANDAS
 (Inicio de la pubertad)

CUADRO 3**Fenomenología del subgrupo de PANDAS y los casos no seleccionados de TOC iniciado en la infancia**

	PANDAS (N = 50)	Inst. infantil TOC (N = 70)
Edad promedio a la que se inició	7.4 ± 2.7	13.7 ± 2.67
Proporción masc. / fem.	2.6 : 1	2.04 : 1
Escala TOC NIMH	5.9 ± 3.5	8.5 ± 1.3
Obsesiones más comunes	Contaminación (67%) Somáticas (46%) Otras (46%) Daño a otros (42%)	Contaminación (40%) Daño a sí mismo o a otros (24%) Escrupulosidad (17%)
Compulsiones más comunes	Lavado, limpieza, escupir (63%) Repetir (58%) Checar (50%) Ordenar, acomodar lugar en la mesa (50%) Otros (71%)	Lavado excesivo, acicalamiento (85%) Repetir (51%) Checar (46%) Rituales para remover contaminantes (23%) Tocar (20%)
Comorbilidad	TDAH (40%) Trastorno desafiante opositor (40%) Depresión mayor (36%) Ansiedad de separación (20%) Fobia específica (16%)	Depresión mayor (33%) Fobia simple (17%) Trastorno de ansiedad excesiva (16%)

Tomado de: SWEDO (20)

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

y no de PANDAS. Como la corea de Sydenham es una conocida variante de la fiebre reumática, se debe evaluar la función cardíaca del paciente. Los pacientes PANDAS no requieren de esta evaluación debido a que esta entidad no se asocia directamente con la fiebre reumática (10).

Los estudios de laboratorio, como la determinación de los títulos de antiestreptolisinas, pueden ayudar en el diagnóstico y resultan particularmente importantes cuando se cuenta con estas pruebas en algunas de las etapas de la enfermedad (durante las remisiones y las exacerbaciones de los síntomas del TOC).

Por otro lado, Khanna y colaboradores indicaron que se puede identificar los sujetos en riesgo de desarrollar fiebre reumática por un marcador de superficie en los linfocitos B, que reconoce el anticuerpo monoclonal llamado D8/17. La frecuencia relativa con la que aparecen células positivas para D8/17 parece ser un rasgo heredado, ya que de 5 a 15% de los sujetos sanos son positivos para el D8/17, en comparación con el 90-100% de los sujetos que padecen fiebre reumática, independientemente de si su enfermedad está o no activa (7,8). Esto hace que este marcador sea sensible y específico para identificar a los sujetos con fiebre reumática. También se le ha estudiado como un identificador potencial de los pacientes jóvenes con PANDAS (13,18). En un estudio de 27 niños con PANDAS, 9 con corea de Sydenham y 24 controles, se encontró que el D8/17 era positivo en 85% de los pacientes con PANDAS, en 89% de los pacientes con corea de Sydenham y en 17% de los controles. Comparados con la población general, los pacientes con

PANDAS tienen una posibilidad 28.8 veces mayor de presentar este marcador. Estos datos demostraron que puede utilizarse un marcador de rasgo asociado con fiebre reumática para identificar a los niños con PANDAS (18).

TRATAMIENTO DEL PANDAS

El tratamiento para el PANDAS es muy complejo. Se han creado varios esquemas terapéuticos que comprenden tanto el tratamiento tradicional para el TOC como la penicilina profiláctica y la inmunoterapia.

La penicilina constituye el tratamiento de elección para prevenir las recurrencias de fiebre reumática y corea de Sydenham. Dado que la fisiopatología del PANDAS parece ser similar a la de la fiebre reumática, la penicilina parece ser una herramienta adecuada para combatir el trastorno neuropsiquiátrico, por reducir las exacerbaciones al evitar las infecciones por estreptococo. Para comprobar esto, Garvey y colaboradores (4) reclutaron a 37 niños de 4 a 15 años, que cumplían con los criterios diagnósticos del PANDAS, y en los que se habían documentado dos períodos de exacerbación ligada a estreptococos. En un estudio con diseño de brazos cruzados, la mitad de los sujetos se sometió a un curso de 4 meses con 250 mg/día de penicilina V, seguidos de cuatro meses de placebo, y la otra mitad siguió el mismo tratamiento en orden inverso. Los resultados de este estudio no señalaron diferencias significativas entre los dos tratamientos, en el número de infecciones por estreptococos ni en la pre-

sentación de síntomas obsesivos, por lo que los autores sugirieron que el uso de penicilina V puede no ser una profilaxis efectiva.

Asimismo, se ha sugerido que la terapia inmunomodulatoria puede ser eficaz para manejar este trastorno. Los resultados preliminares de un estudio en el que se hizo plasmaféresis y se aplicó inmunoglobulina intravenosa, mostraron que estos tratamientos pueden ser efectivos para acelerar la recuperación de los pacientes. En 1999, Perlmutter hizo un estudio controlado con placebo en 30 sujetos, para determinar si las terapias inmunomodulatorias eran superiores al placebo en el manejo de las exacerbaciones; los resultados preliminares mostraron que mientras el placebo no había cambiado los síntomas, la plasmaféresis y la aplicación de inmunoglobulina intravenosa los disminuyeron en forma significativa, y mejoraron el funcionamiento global de los niños afectados. La mejoría se mantuvo durante todo el año de seguimiento (15). Posteriormente, Nicolson y cols. (14) le hicieron plasmaféresis a 5 sujetos de 7 a 18 años, con TOC, que no tenían historia de exacerbaciones abruptas relacionadas con la infección por estreptococo, y que no habían respondido a dos esquemas de tratamiento farmacológico ni a la terapia conductual. En franco contraste con los pacientes que sufrían PANDAS, ninguno de éstos respondió favorablemente a la terapia. Este hallazgo ayudaría a confirmar el origen autoinmune del PANDAS, y a establecerlo como un subtipo del TOC de inicio temprano.

CONCLUSIONES

El trastorno obsesivo compulsivo ha demostrado ser una entidad compleja, que con gran frecuencia responde parcialmente, y que, aparentemente, tiene etiologías diferentes de acuerdo con la edad del sujeto. En un estudio sobre la validación de una entrevista diagnóstica en población clínica de niños mexicanos de 6 a 13 años, se indicó que la frecuencia de síntomas obsesivo-compulsivos era de 10.9% (12), y dada la frecuencia con la que se presentan las infecciones por estreptococos, es importante evaluar la frecuencia con la que aparece el PANDAS en esta población, a fin de brindarles un tratamiento más apropiado. El estudio del marcador D8/17 podría confirmar la existencia de una vulnerabilidad genética a contraer PANDAS, y ayudar a identificar a los sujetos con este subtipo de TOC.

AGRADECIMIENTOS

Al señor Lino Hernández Ramírez por su participación.

REFERENCIAS

1. APIQUIAN R, NICOLINI H: Bases biológicas del TOC. *Psicología Iberoamericana*, 8:19-29; 2000.
2. ASBAHR FR, NEGRAO AB, GENTIL V, ZANETTA D, DA PAZ JA, MARQUES-DIAS MJ, KISS MH: Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: A prospective 6-Month study. *Am J Psychiatry*, 155:1122-1124, 1998.
3. FITZGERALD KD, MCMASTER FP, PAULSON LD, ROSENBERG DR: Neurobiology of childhood obsessive-compulsive disorder. *Child Adolescent Psychiatric Clinics North America*, 8(3):533-576, 1999.
4. GARVEY M, PERLMUTTER SJ, ALLEN AJ, HAMBURGER S, LOUGEE L, LEONARD HL, WITOWSKI ME, DUBBERT B, SWEDO SE: A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biological Psychiatry*, 45:1564-1571, 1999.
5. GELLER D, BIEDERMAN J, JONES J, PARK K, SCHWARTZ S, SHAPIRO S, COFFEY B: Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37:420-427, 1998.
6. GIEDD J, RAPOPORT JL, GARVEY MA, PERLMUTTER S, SWEDO S: MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry*, 157:281-281, 2000.
7. HERDY GVH, ZABRISKIE JB, CHAPMAN F, KHANNA A, SWEDO S: A rapid test for the detection of a B-cell marker (D8/17) in rheumatic fever patients. *Brazilian J Med Biol Res*, 25:789-794, 1992.
8. KHANNA AK: Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest*, 83:1710, 1989.
9. KIESSLING LS, MARCOTTE AC, CULPEPPER L: Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics*, 92:39-43, 1993.
10. LEONARD HL, SWEDO SE, GARVEY M, BEER D, PERLMUTTER S, LOUGEE L, KARITAN M, DUBBERT B: Postinfectious and other forms of obsessive-compulsive. *Child Adolescent Psychiatric Clinics North America*, 8(3):497-511, 1999.
11. LOUGEE L, PERLMUTTER SJ, NICOLSON R, GARVEY M, SWEDO SE: Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(9):1120-1126, 2000.
12. MENDIZABAL A, NOGALES I, COELLO F: Diseño y confiabilidad temporal de la entrevista semiestructurada para escolares (ESE). Tesis para obtener el título de especialista en psiquiatría infantil. Universidad Nacional Autónoma de México, México, 1999.
13. MURPHY TK, GOODMAN WK, FUDGE MW, WILLIAMS REC, AYOUB EM, DALAL M, LEWIS MH, ZABRISKIE JB: B-lymphocyte antigen D8/17: A peripheral marker for childhood-onset obsessive compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry*, 154:402-407, 1997.
14. NICOLSON R, SWEDO SE, LENANE M, BEDWELL J, WUDARSKY M, GOCHMAN P, HAMBURGER SD, RAPOPORT J: An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:1313-1315, 2000.
15. PERLMUTTER SJ, LEITMAN SF, GARVEY M, HAMBURGER S, FELDMAN E, LEONARD HL,

- SWEDO SE: Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, 254:1153-1158,1999.
16. SWEDO SE, RAPOPORT JL, LEONARD HL, LENANE H, CHESLOW D: Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry*, 46:335-341, 1989.
 17. SWEDO SE, LEONARD HL, KIESSLING LS: Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics*, 93:323-326,1994.
 18. SWEDO SE, LEONARD HL, MITTLEMAN BB, ALLEN AJ, RAPOPORT JL, DOW SP, KANTER ME, CHAPMAN F, ZABRISKIE J: Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry*, 154:110-112, 1997.
 19. SWEDO SE, LEONARD HL, GARVEY M, MITTLEMAN B, ALLEN AJ, PERLMUTTER S, DOW S, ZAMKOFF J, DUBBERT BK, LOUGEE L: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155:264-271, 1998.
 20. SWEDO SE, PEKAR M: PANDAS: A new "species" of childhood-onset obsessive-compulsive disorder? En: Rapoport J (ed). *Childhood Onset of Adult Psychopathology, Clinical and Research Advances*. American Psychiatric Press, Washington, 1999.