

Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococo

M. Fernández Ibieta^a, J.T. Ramos Amador^b, I. Auñón Martín^c, M.A. Marín^b, M.^aI. González Tomé^b y R. Simón de las Heras^d

^aServicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. ^bUnidad de Inmunodeficiencias. Servicio de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. ^cMedicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario de Getafe. ^dServicio de Neurología (Neuropediatría). Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Los trastornos neuropsiquiátricos compulsivos son frecuentes en la infancia, siendo el más común el síndrome de Gilles de la Tourette. Recientemente ha sido descrito el síndrome PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci*), de etiología incierta, pero asociado a infección reciente por estreptococo del grupo A (SGA).

Niño de 3 años y 9 meses que inició bruscamente, tras un episodio de faringitis, un cuadro de tics consistentes en inclinación de la cabeza y elevación del hombro, junto con muecas faciales, coprolalia y posteriormente compulsiones como golpear objetos de manera compulsiva. Se realizó estudio bioquímico completo, incluyendo cobre y ceruloplasmina (normales), antiestreptolisina O y anti-DNAse, que resultaron elevadas, y se realizó cultivo faríngeo, que fue positivo para SGA. Fue inicialmente tratado con ácido valproico, aunque su mejoría posterior coincidió con el tratamiento durante 10 días con penicilina. A los 3 meses, los valores de antiestreptolisina O (ASLO) disminuyeron, y en su seguimiento a los 6 meses se comprobó una mejoría mantenida, incluso tras la suspensión del ácido valproico. Se solicitaron estudios de inmunohistoquímica.

El síndrome PANDAS fue descrito en 1998 en niños que presentaban: *a*) trastornos obsesivo-compulsivos y/o trastorno de tics; *b*) curso episódico con exacerbaciones bruscas; *c*) alteraciones neurológicas (movimientos coreiformes), y *d*) relación temporal entre infección por SGA y exacerbación de los síntomas. La etiología se discute actualmente, se postula la existencia de reacciones cruzadas entre antígenos del SGA y proteínas presentes en los ganglios de la base, encontrándose cierta evidencia serológica a favor de varios antígenos proteicos implicados (B8/17 y otros). Está recomendado tratar con penicilina en cada exacerbación en la que se demuestre SGA, e incluso utilizar tratamientos más agresivos (inmunoglobulina intravenosa o plasmátesis) en caso de tics graves y discapacitantes. Creemos que es un caso interesante de posible síndrome PANDAS, y sería el primero descrito en España.

Palabras clave:

PANDAS. Estreptococo del grupo A. Tic.

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCI: A CASE REPORT

Compulsive neuropsychiatric disorders are common in children and the most frequent is Gilles de la Tourette syndrome. Recently, a new disease has been described: the PANDAS syndrome (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci*). The etiology of this syndrome is uncertain but it has been associated with recent group A streptococcal infection (GAS).

After an episode of pharyngitis, a boy aged 3 years and 9 months showed abrupt onset of a variety of neurobehavioral problems such as tics (consisting of elevation of the head and ipsilateral shoulder, winking, and grimaces) and compulsions (such as repeatedly hitting objects). A complete biochemical study was performed, including Cu and ceruloplasmin (which had normal values), anti-streptolysin O (ASLO) and anti-DNAse (showing elevated values). Pharyngeal culture revealed GAS. The child was initially treated with valproic acid, but his subsequent improvement coincided with penicillin treatment for 10 days. Three months afterwards, ASLO values were reduced and at the 6-month follow-up the improvement was maintained even after suspension of valproic acid. Immunohistochemical studies were requested.

PANDAS syndrome was first described in 1998 in a group of children who presented 1) obsessive compulsive disorders and/or tics, 2) episodic course with abrupt exacerbations, 3) abnormal results of neurologic examination (choreiform movements), and 4) temporal relation between GAS infection and onset of symptoms. The etiology of this syndrome is unclear, and it has been postulated that certain streptococcal antigens trigger antibodies which, through a process of molecular mimicry, cross-react with epitopes on the basal ganglia of susceptible hosts,

Correspondencia: Dra. M. Fernández Ibieta.
San Nicomedes, 19, 4.º C. 28026 Madrid. España.
Correo electrónico: mfnandezIbieta@hotmail.com

Recibido en mayo de 2004.
Aceptado para su publicación en enero de 2005.

such as the B8/17 antigen, among others. Current recommendations include penicillin treatment of each exacerbation with positive throat culture, and more aggressive therapies (intravenous immunoglobulin or plasmapheresis) when symptoms are severe. We believe that the case presented herein is a probable PANDAS syndrome, which would be the first case described in Spain.

Key words:

PANDAS. Group A Streptococcus. Tic.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos neuropsiquiátricos compulsivos son frecuentes en la infancia y generan una gran ansiedad. Dentro de ellos, el más común es el síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno de etiología desconocida y habitualmente autolimitado. Dentro de los trastornos obsesivo-compulsivos, recientemente se ha descrito el síndrome PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci*). Este cuadro, de patogenia incierta, se ha relacionado con la infección reciente por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo del grupo A (SGA).

Presentamos el caso de un niño de 3 años con un cuadro compatible con un posible síndrome PANDAS, ocurrido tras una infección estreptocócica. En la revisión realizada, sería el primer caso descrito en nuestro país.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niño de 3 años y 9 meses, que, tras un episodio de faringitis que no habría sido tratada con antibióticos, presentó un cuadro de tics consistente en inclinación de la cabeza y elevación del hombro ipsolateral, de manera brusca, estereotipada y repetitiva, sin ritmo fijo. El comienzo de los síntomas fue brusco, el día antes de acudir a urgencias donde el neurólogo de guardia observó además guiños y muecas faciales sin ritmo fijo. Los padres refirieron que aparecían con más frecuencia cuando el niño estaba distraído, y que lo encontraban más nervioso y agitado que de costumbre (aunque normalmente era "inquieto y nervioso"). Presentaba además coprolalia. No había ingesta previa de fármacos, fiebre, cefalea o malestar general (tampoco existían fármacos accesibles que pudieran hacer sospechar intoxicación).

Como antecedentes personales, destaca una enfermedad celíaca diagnosticada el año previo al inicio de los síntomas, sin otros datos de interés. Entre los antecedentes familiares, cabe destacar: *a)* padre con lupus eritematoso sistémico; *b)* madre con psoriasis, y *c)* trastornos de personalidad y depresión en algunos familiares de segundo grado.

Fue visto en consulta a los 10 días, y se apreció una leve mejoría de sus tics. Se solicitan: hemograma, bioquímica sanguínea, cobre y ceruloplasmina, sienta todo normal.

Fue visitado de nuevo en consulta un mes después de la aparición de los síntomas, el paciente presentaba ruidos de carraspeo y chasquido de lengua junto con polilalia y coprolalia, con compulsiones como golpes repetidos, tocar puertas, ecolalia, etc. En ese momento se decide iniciar tratamiento con ácido valproico, y se solicitó antiestrepolisina O (ASLO).

En la tercera visita, se apreciaba escasa mejoría y se observaron valores de ASLO elevados (700-valor normal < 200), por lo que se pidió una prueba rápida y un cultivo faríngeo para *S. pyogenes*, que resultaron positivos. Se inició tratamiento con penicilina oral 10 días, comprobándose al mes siguiente una clara mejoría de los síntomas. A los 3 meses, se mantenía la mejoría, con desaparición de los tics y se repitió el frotis faríngeo, que en esta ocasión fue negativo.

DISCUSIÓN

Presentamos un niño diagnosticado de un trastorno obsesivo-compulsivo en quien se puso de manifiesto una infección reciente por SGA, apoyada por la existencia de un cultivo positivo y valores elevados de ASLO. Aunque no había pruebas de relación causal, pensamos que podía tratarse de un PANDAS, síndrome descrito por Swedo en 1998¹, en un grupo de 50 niños que, tras un episodio de faringitis reciente, presentaban tics y/o trastornos obsesivo-compulsivos (rituales de contaminación-limpieza, daño-protección, orden, repetición, coprolalia, rituales vespertinos o diurnos, etc.).

Se establecieron entonces cinco criterios (tabla 1), debiendo cumplirse todos para que pudiera considerarse un PANDAS. Una proporción significativa (¿20%? ¿40?) del síndrome de Gilles de la Tourette podría deberse a este fenómeno²; aunque no existen estudios controlados.

Se ha observado que al síndrome PANDAS se asocian otros trastornos de la conducta¹ que se detallan en la tabla 2.

La teoría más aceptada sobre la patogenia del síndrome PANDAS supone que una infección inicial por *S. pyogenes* causa la producción de anticuerpos, los cuales, por un fenómeno de reacción cruzada, actuarían contra antígenos propios en sujetos susceptibles, originando los llamados anticuerpos antineuronales^{3,4}. Dicho fenómeno causaría un daño neuronal en los ganglios de la base^{5,6}.

A favor del mecanismo expuesto, se encuentran:

TABLA 1. Criterios del síndrome PANDAS

Inicio antes de la pubertad
Presencia de trastornos obsesivo-compulsivos y/o trastorno de tics (según el DSM-IV)
Curso episódico con exacerbaciones bruscas
Alteraciones neurológicas (presencia de movimientos coreiformes) en las exacerbaciones
Relación temporal entre infección por estreptococo del grupo A y la exacerbación de los síntomas

DSM-IV: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4ª ed.

TABLA 2. Trastornos de conducta asociados al síndrome PANDAS

	Porcentaje
Síndrome por déficit de atención con hiperactividad	40
Conducta desafiante y hostil	40
Depresión o distimia	48
Trastorno de hiperansiedad	28
Enuresis o encopresis	22
Trastorno de ansiedad por separación	20
Otros: fobias, etc.	15

1. *Pruebas de imagen*: diferencias en el tamaño de los núcleos de la base según se trate de episodios recientes o antiguos tics⁷⁻⁹.

2. *Evidencia inmunológica*: como se verá más adelante, el tratamiento con gammaglobulina, plasmaféresis o corticoides reduce los síntomas y los tics^{10,11}.

3. *Evidencia serológica*: se proponen marcadores serológicos para definir un PANDAS, entre ellos destacan:

– Anticuerpos frente al núcleo caudado y las proteínas de 83, 67 y 60 kDa del cuerpo estriado, así como anticuerpos antineuronales^{12,13}.

– Anticuerpos frente a linfocitos B, los D8/17, elevados en la corea de Sydenham y en el PANDAS (85% frente a 17%)^{14,15}. Posiblemente sea el más específico, aunque también se encuentra elevado en pacientes con autismo^{16,17}.

El tratamiento más aceptado es la antibioterapia frente a *S. pyogenes* durante el episodio agudo^{18,19}, aunque también se han ensayado corticoides^{10,11}, amigdalectomías²⁰, e incluso se recomienda tratamiento inmunomodulador bien mediante plasmaféresis o gammaglobulina intravenosa en casos discapacitantes²¹. Un trabajo prospectivo demostró una efectividad del 100% en 12 niños tratados con penicilina o cefalosporinas, pero sin embargo no se eliminó la posibilidad de recurrencias¹⁸. Por otro lado, el mismo equipo de autores no consiguió resultados satisfactorios mediante la profilaxis continua con penicilina, como se propone en la corea de Sydenham²². Recientemente se ha publicado un consenso de tratamiento del PANDAS¹⁹ que se detalla en la tabla 3.

Cabe mencionar por último el amplio abanico de síntomas y fenómenos autoinmunes postestreptocócicos, hallándose en la literatura médica casos de parkinsonismo transitorio en niños tras episodios de faringitis estreptocócica²³.

Se ha investigado la posibilidad de extrapolar el síndrome y sus características serológicas a adultos con tics y con trastornos obsesivo-compulsivos, con poco éxito en la actualidad, ya que se ha comprobado que los trastornos obsesivo-compulsivos de larga evolución en adultos tienen poca relación con la autoinmunidad^{24,25}.

TABLA 3. Tratamiento del síndrome PANDAS

Inicio agudo síntomas más cultivo positivo para SGA: antibiótico (penicilina)
Si inicio de síntomas en las últimas 4-6 semanas más cultivo + más ASLO alto: antibiótico
En cada exacerbación de síntomas, es obligado demostrar SGA para tratamiento antibiótico
La profilaxis de larga duración con penicilina se decidirá en cada paciente de manera individual
Se indicará inmunoglobulina por vía intravenosa o plasmaféresis si síntomas graves o discapacitantes

SGA: estreptococo del grupo A; ASLO: antiestreptolisina O.

En conclusión, existe una gran controversia sobre esta entidad de reciente descripción, ya que hasta ahora el mecanismo patogénico se basa en hipótesis difícilmente demostrables de manera reproducible, como los fenómenos autoinmunes parainfecciosos (como en el caso de la corea de Sydenham, entidad aceptada como un fenómeno autoinmune asociado a *S. pyogenes* y que muestra un sorprendente paralelismo con el PANDAS, que podría ser incluso una variante menor de dicha entidad). Hasta que sepamos más sobre el síndrome PANDAS, parece apropiado tratar con penicilina cada exacerbación de los síntomas en la que se demuestre presencia de *S. pyogenes*.

BIBLIOGRAFÍA

- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psych*. 1998;155:264-72.
- Church AJ, Dale RC, Lees AJ, Giovanni G, Robertson MM. Tourette's syndrome: A cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis *J Neurol, Neurosurg Psych*. 2003;74:602-7.
- Bottas A, Richter M. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Ped Inf Dis J*. 2002;21:67-71.
- Singer HS, Loiselle C. Pandas: A commentary. *J Psychos Res*. 2003;55:31-9.
- Müller N, Riedel M, Straube A, Günther W, Wilske B. Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psych Res*. 2000;94:43-9.
- 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. *Psych Res*. 2001;101:187-93.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorders or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psych*. 2000;157:281-3.
- Giedd JN. Sydenham's chorea: Magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995;45:199-202.
- Dale RC, Church AJ, Benton S, Surtees R. Post-streptococcal autoimmune dystonia with isolated bilateral striatal necrosis. *Dev Med Child Neur*. 2002;44:485-93.

10. Matarazzo EB. Tourette's syndrome treated with ACTH and prednisone: Report of two cases. *J Child Adolesc Psychopharm.* 1992;2:215-26.
11. Allen AJ, Leonard HL. Case study: A new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psych.* 1995;34:307-11.
12. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology.* 1998;50:1618-24.
13. Morshed SA, Parveen S. Antibodies against neural, nuclear, cytoskeletal, and streptococcal epitopes in children and adults with Tourette's syndrome, Sydenham's chorea and autoimmune disorders. *Biol Psych.* 2001;50:566-77.
14. 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 Neuroimmun.* 2001;120:146-51.
15. Hoekstra PJ, Bijzet J, Steenhuis MP. Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. *Am J Psychiatry.* 2001;158:605-11.
16. Hamilton CS, Garvey M, Swedo S, Sokol M. Sensitivity of D8/17 assay: Dr Sokol replies. *Am J Psych.* 2003;160:1193-5.
17. Hollander E. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry.* 1999;156:317-20.
18. Murphy ML, Pichichero MD. Prospective Identification and Treatment of Children with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Group A Streptococcal Infection (PANDAS). *Arch Ped Adolesc Med.* 2002;156:356-61.
19. Sneider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Op Neurol.* 2003;16:359-65.
20. Heubi C, Shott SR. PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections- an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Ped Otorr.* 2000;67:837-40.
21. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MJ, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet.* 1999;354:1153-8.
22. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger LL, Leonard HL, Wtowski ML, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1564-71.
23. Ben-Pazi H, Livne A, Shapira Y, Dale RC. Parkinsonian features after streptococcal pharyngitis. *J Pediatr.* 2003;143:267-9.
24. Bodner SM, Morshed SA, Peterson BS. The question of PANDAS in adults. *Biol Psych.* 2001;49:807-10.
25. Black JL, Lamke, GT, Walikonis JE. Serologic survey of adult patients with obsessive-compulsive disorder for neuron-specific and other autoantibodies. *Psych Res.* 1998;81:371-80.