

Trabajo de revisión

Hospital Pediátrico Provincial. “Octavio de la Concepción y la Pedraja”. Servicio de Neurología.

Enfermedad pediátrica neuropsiquiátrica autoinmune asociada a infección por estreptococo.

Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections.

Idolkis Fonseca Ponce¹, Tania Garnier Avila², Melba Zaldivar³.

1 Especialista de 1er grado Neurología. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico Provincial. Holguín.

2 Especialista de 1er grado Neurología. Profesor Instructor. Jefa de servicio de Neurología. Hospital Pediátrico Provincial. Holguín.

3 Especialista de 1er grado Neurocirugía. Jefa de servicio de Neurocirugía. Hospital Pediátrico Provincial. Holguín.

RESUMEN

El síndrome PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus) fue descrito recientemente con etiología incierta, pero asociado a infección por estreptococo del grupo A. Los signos clínicos clásicos de esta enfermedad son los llamados tics y alteraciones obsesivas-compulsivas los cuales se desarrollan después de alguna infección por estreptococo, probablemente por mecanismos autoinmunes. El uso de antimicrobianos y terapia inmunológica fue investigado y considerado factible en algunos pacientes. Se realizó la siguiente revisión para caracterizar una enfermedad relativamente nueva e identificar los principales aspectos de la fisiopatología, clínica y manejo de los pacientes con este diagnóstico.

Palabras clave: PANDAS, estreptococo, alteraciones neuropsiquiátricas.

ABSTRACT

Recently, a new disease was described: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus (PANDAS). The etiology of this syndrome was uncertain but it was associated with group A streptococcal infection (GAS). Tics and obsessive-compulsive symptoms are the clinical signs of this disease, which appeared after streptococcal infections, probably through autoimmune mechanisms. The use of antimicrobial and immunologic therapy was considered useful in some patients. This review was carried out aimed at knowing the most important characteristics of this disease as well as the patients' management.

Key words: PANDAS, streptococcus, neuropsychiatric disorders.

INTRODUCCIÓN

La existencia de enfermedades inflamatorias asociadas a infecciones por estreptococos, son estudiadas por ser muy frecuentes en la edad pediátrica, las más conocidas son: la fiebre reumática, artritis reactiva post-estreptocócica, eritema nodoso y glomerulonefritis post-estreptocócica, se ha encontrado recientemente un subtipo de trastorno obsesivo-compulsivo, con el acrónimo de PANDAS “pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections”¹, es la abreviatura en inglés que se utiliza para denominar a las enfermedades pediátricas autoinmunes con trastornos neuro-psiquiátricos asociados a infecciones por estreptococo beta hemolítico.

Este síndrome es descrito por primera vez en 1998¹¹. El término se usa para describir los trastornos que presentan una serie de niños con manifestaciones psiquiátricas como: alteraciones en el comportamiento de tipo obsesivo-compulsivo y tics tales como el síndrome Guille de la Tourette en los cuales los síntomas van progresando cada vez más, hasta que estos pacientes sufren infecciones como amigdalitis por estreptococo o escarlatina.

Estos niños generalmente presentan un inicio abrupto y dramático de los síntomas en las noches, que incluyen tics motores o vocales, obsesiones y compulsiones, además de mostrarse irritables si son separados de sus padres, todo esto precedido por una amigdalitis por estreptococo. Algunos autores plantean que es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino y la edad de inicio entre los 3 y 12 años de edad⁽²⁾.

Decidimos realizar la siguiente revisión para caracterizar una entidad relativamente nueva e identificar los principales aspectos de la fisiopatología, clínica y manejo de los pacientes con este diagnóstico.

DESARROLLO

La asociación de infecciones por el grupo A del estreptococo beta-hemolítico a síntomas neuropsiquiátricos con trastornos del movimiento es denominado PANDAS. Este microorganismo se ha involucrado en la génesis de diversas enfermedades, posee varias sustancias antigénicas como la proteína F, el ácido lipoteicoico, las exotoxinas pirogénicas y la proteína M, esta última se divide en 24 tipos cada una con un órgano blanco específico.

El mecanismo que desencadena este fenómeno aún se desconoce aunque existen varias hipótesis; algunos plantean que este fenómeno es muy similar al mecanismo por el que se produce en la fiebre reumática, alteración autoinmune provocada por la amigdalitis por estreptococo.

En toda infección bacteriana el organismo produce anticuerpos que ayudan a eliminar la bacteria, sin embargo en la fiebre reumática estos anticuerpos reconocen y atacan erróneamente las válvulas del corazón, los huesos y algunas partes del cerebro, este fenómeno es llamado imitación molecular, esto quiere decir que las proteínas de la pared celular de la bacteria se asemejan de algún modo a las proteínas de las válvulas del corazón, huesos o cerebro, los anticuerpos compensan la reacción inmunológica con los daños de estos tejidos.

Los niños con fiebre reumática pueden presentar enfermedades del corazón (especialmente en las válvulas mitrales), artritis y movimientos anormales conocido como corea de Sydenham.

Se cree que en el PANDAS ocurre algo similar a la corea de Sydenham, se supone que una infección inicial causa la producción de anticuerpos, los cuales, por un fenómeno de reacción cruzada, actúan contra antígenos propios en sujetos susceptibles, originando los llamados anticuerpos antineuronales¹¹, en una parte del cerebro, en especial, causando un daño neuronal en los ganglios basales lo que a su vez ocasiona así trastornos del movimiento como los tics y de la conducta, estos anticuerpos interactúan con el cerebro causando tics y trastornos obsesivos- compulsivos.

Hallazgos de anticuerpos antineuronal, elevación de anticuerpos antiestreptocócico que se correlaciona con el aumento del volumen de los ganglios basales en MRI en pacientes con hiperactividad y déficit de atención o en trastornos obsesivo-compulsivos.

Se han encontrado algunos factores predisponentes, como la disposición genética en desarrollo de disfunción de neurotransmisores o en la formación de anticuerpos antiestreptocócicos que reacciona con proteínas neuronales. La elevación de D8/17 (antígeno linfocitario) es un marcador predictivo del desarrollo de síntomas obsesivos y tics después de una infección estreptocócica. Algunos autores piensan que este desequilibrio temporal está en relación con la amigdalotomía.²

Según Swedo existe una susceptibilidad individual (genética) y cuando una persona se encuentra en contacto con un evento gatillo, ocurre una respuesta inmune anormal. No se conoce como es el transporte por la barrera hematoencefálica (BHE).

Mercadante et al¹⁵ postulan que durante el proceso infeccioso el aumento de la temperatura produce una elevación de prostaglandinas y citoquinas que llevan a una alteración de la BHE dando como resultado el transporte de autoanticuerpos o la síntesis de los mismos dentro del sistema nervioso central.

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. Esto provoca un mimetismo molecular que genera reacción cruzada creando autoanticuerpos IgG, que producen una reacción inflamatoria tipo II y desencadena los síntomas clínicos¹².

Las enfermedades que afectan los ganglios basales tales como el Parkinson post- encefalitis, la corea de Huntington y el daño de estas estructuras ocasionadas por tumores o envenenamiento por monóxido de carbono se asocia con síntomas obsesivos compulsivos.

Los estudios de imagen demuestran alteraciones en los ganglios basales, en el sistema límbico y en la corteza frontal; estas alteraciones neurológicas se asocian con factores de riesgos genéticos y ambientales que dan como resultado las manifestaciones psiquiátricas⁷.

Existen síntomas que aparecen de formas súbitas, suele existir además otros síntomas asociados como ejemplo:

- Trastornos del movimiento (hiperactividad motora, movimientos anormales coreiformes, tics)
- Alteraciones psiquiátricas (ansiedad de separación, depresión, cambios en el carácter (Irritabilidad, labilidad emocional, impulsividad), trastornos del sueño, hiperactividad y déficit de atención (ADHD))

- Otras: deterioro de la destreza motora fina, anorexia, nicturia, dolores articulares.
- Presencia de corea excluye diagnóstico de PANDAS

Al evaluar al paciente podemos registrar antecedentes de infecciones faríngeas o antecedentes familiares de fiebre reumática o trastorno obsesivo-compulsivo.

A pesar que están bien definidos los criterios clínicos, se describen formas clínicas relacionadas con esta enfermedad:

- Trastorno de la Tourette, caracterizado por múltiples tics motores y vocales y puede clasificarse como simple o complejo, cursan con esta entidad el llamado trastorno de atención e hiperactividad (TDAH), se describen además síntomas obsesivos compulsivos.
- Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por obsesiones (pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan como inapropiadas que causan malestar y ansiedad) y compulsiones (pensamientos o actividades repetitivas que se realizan en respuestas a las obsesiones y que disminuyen o previenen el malestar que generan).
- Corea de Sydenham es una enfermedad que se caracteriza por movimientos desorganizados rápidos de los miembros distales y la cara, acompañando de tics vocales que generan gran incomodidad. Swedo postuló en su último criterio para PANDAS, movimientos coreiformes y a pesar de reconocer la relación fisiopatológica común, cree que es necesario excluir los pacientes con corea de Sydenham para que este subgrupo clínico sea homogéneo.
- Trastorno de déficit de atención e hiperactividad: se caracteriza por hiperactividad, impulsividad y déficit de atención, se observa una fuerte correlación entre el diagnóstico de esta enfermedad y el síndrome de la Tourette, TOC.
- Anorexia nerviosa caracterizada por resistencia del paciente a tener el peso en el límite aceptado para la edad y la talla, presenta miedo intenso a ganar peso, distorsión de la figura corporal, se ha comprobado personalidades obsesivo-compulsivas en este tipo de pacientes.
- Trastorno autista: es un trastorno del desarrollo neurológico que inicia en la infancia caracterizada por una alteración cualitativa de la interacción social, una alteración de la comunicación incluyendo comprensión del lenguaje y la capacidad de expresión y falta de flexibilidad mental, que condiciona un espectro restringido de conductas y una limitación en las actividades que requieren cierto grado de imaginación.

Hasta el momento no existen complementarios para diagnosticar esta enfermedad, sin embargo algunos autores refieren la utilización de métodos complementarios que ayuden a orientar sobre esta enfermedad como: realizar la cuantificación de los niveles de antiestreptolisina o (ASOS) pues es la de menor costo, mejor sensibilidad y fácil interpretación.

También se puede realizar la cuantificación de anticuerpos anti DNASA B, aunque esta prueba es mucho más específica y sus niveles duran más tiempo elevados, es más costosa y poco útil como prueba de tamizaje y mediante cultivos faríngeos encontrando al estreptococo del grupo A beta hemolítico (SBHGA), no obstante el diagnóstico es puramente clínico, existen criterios formulados por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) con los que se puede determinar si estamos en presencia o no de este trastorno.

Criterios diagnósticos de PANDAS:

- Presentación de trastorno obsesivo-compulsivo y de tics.
- Inicio en la infancia (entre los tres años y la pubertad).

- Curso episódico (inicio brusco de los síntomas, seguido por una remisión gradual y posterior ausencia, hasta la reaparición brusca de los síntomas).
- Presencia de infección por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (determinado por un cultivo faríngeo o elevación de títulos de anticuerpos antiestreptocócicos).
- Presencia de alteraciones neurológicas (hiperactividad motora, trastornos del movimiento tales como movimientos coreiformes).

Los pacientes que padecen el PANDAS presentan un inicio dramático con trastornos obsesivo-compulsivos y tics severos, estos síntomas se mantienen estables sin embargo pueden presentar un curso episódico, que alternan con mejorías o empeoramiento de estos síntomas que varían en días o semanas. Generalmente el inicio o el empeoramiento de los síntomas es muy abrupto seguido de un desarrollo lento y gradual, empeorando súbitamente otra vez. La severidad de estos persiste al menos por varias semanas o pueden durar varios meses o más.

Los tics o los DOC puede parecer que desaparecen gradualmente y los pacientes disfrutar semanas o meses sin problemas, pero al existir otra infección por estreptococo estos síntomas regresan tan brusca y dramáticamente como sucedió la primera vez.

En cuanto al tratamiento está encaminado hacia los signos y síntomas que predominen, en pacientes con inicio abrupto de sus síntomas neuro-psiquiátricos o exacerbaciones se debe documentar la infección por estreptococo, ya sea por cultivo faríngeo o si lleva más de una semana, con títulos seriados de ASOS.

Se pueden utilizar antibióticos como la penicilina para la infección aguda estreptocócica, sin embargo, como profilaxis en la prevención de exacerbaciones no es efectiva, pues esta enfermedad es provocada por la reacción inmunológica producida en respuesta a la infección, no por la bacteria en sí.

Por esta razón se recomienda terapias inmunomoduladora con la utilización de plasmaféresis que consiste en separar los elementos formes y solubles de la sangre del paciente, reemplazando la fracción soluble por una solución isotónica carente de anticuerpos, citoquinas, compuestos de complemento, hormonas y proteínas séricas y inmunoglobulinas EV en una mezcla de IgG provenientes de diversos donantes.

Estas terapias actúan ya sea, desviando la respuesta inmune o bloqueando la respuesta mediada por anticuerpos^(1, 3,4) No se recomienda amigdalotomía, por el importante papel que juegan las tonsilas en la lucha contra las infecciones por estreptococo.⁽²⁾

En el tratamiento del TOC se iniciará con terapias psicológicas y fármacos clásicos según los síntomas obsesivos compulsivos, se combinan los fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina (SRIS) con tratamientos psicológicos (cognitiva- conductual).

CONCLUSIONES

La existencia de enfermedades inflamatorias asociadas a infecciones por estreptococos, es estudiada por ser muy frecuentes en la edad pediátrica.

La asociación de infecciones por el grupo A del estreptococo beta-hemolítico a síntomas neuropsiquiátricos con trastornos del movimiento se denomina PANDAS.

Existen algunos factores predisponentes tales como: la existencia de una susceptibilidad individual (genética) y cuando una persona se encuentra en contacto con un evento gatillo, ocurre una respuesta inmune anormal desencadenando la formación de anticuerpos contra ganglios basales.

El tratamiento está encaminado hacia los signos y síntomas que predominen. En pacientes con inicio abrupto de sus síntomas neuropsiquiátricos o exacerbaciones, previo diagnóstico, se debe evaluar la utilización de antibióticos, inmunomoduladores o amigdalotomía.

Ante esta nueva enfermedad se debe considerar un estudio más profundo en cuanto a la conducta y como realizar un diagnóstico más preciso. En nuestro medio las infecciones post-estreptocócicas son muy frecuentes por lo que al realizar una adecuada anamnesia y examen físico no debemos descartar este diagnóstico en pacientes con trastornos psiquiátricos y del movimiento en la edad pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. OLiveira SK. PANDAS : una nueva enfermedad?[Documento en línea].2007
2. J Pediatr (Rio J). 2007 May-Jun; 83(3):201-8. Epub 2007 May 4. [Consulta 19 noviembre 2007].
3. Aróstegui S, Agüero JA, Escar C. PANDAS following amygdalectomy [Documento en línea].2007
4. An Sist Sanit Navar. 2003 May-Aug;26(2):287-90.
5. Beirolu L, Ağargün MY, Ozbebit O, Sözen M, Dilek I, Güleç M. Therapeutic response to plasmapheresis in four cases with obsessive-compulsive disorder and tic disorder triggered by streptococcal infections. [Documento en línea].2007
6. Turk Psikiyatri Derg. 2007 Fall; 18(3):270-6. [Consulta 19 noviembre 2007].
7. Nicolson et al: An Open Trial of Plasma Exchange in Childhood Onset Obsessive-compulsive Disorder Without Poststreptococcal Exacerbations. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000, 39[10]: 1313-1315
8. Dale RC, Heyman I, Giovannoni G, Church AW. Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder. [Documento en línea].2007
9. Br J Psychiatry. 2005 Oct; 187:314-9. [Consulta 19 noviembre 2007].
10. Catarina Prior A, Tavares S, Figueiroa S, Temudo T. Tics in children and adolescents: a retrospective analysis of 78 cases[Documento en línea].2007
11. An Pediatr (Barc). 2007 Feb;66(2):129-34. [Consulta 19 noviembre 2007].
12. Ulloa RE, Arroyo E, Nicolini H: ¿El PANDAS es un subtipo de trastorno obsesivo compulsivo de los niños? Salud mental, /vol.24, No.2, abril 2001. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Distrito Federal, México, pp.50-55
13. 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) AN Acad Child Adolesc Psychiatry, 39(9):1120-1126, 2000.
14. Swedo SE., Leonard HL, Rapoport JL. The Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection (PANDAS) Subgroup: Separating Fact from Fiction. PEDIATRICS Official journal of the american academy of pediatrics / Vol. 113, No. 4 April 2004., pp. 907-911.

15. Kurlan R, Kaplan E. The Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection (PANDAS) Etiology for Tics and Obsessive-Compulsive Symptoms: Hypothesis or Entity? Practical Considerations for the Clinician. PEDIATRICS Official journal of the American Academy of Pediatrics / Vol. 113, No. 4 April 2004: 883-886.
16. Fernández Ibieta M, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococo. An Pediatr (Barc) 2005;62(5):475-8
17. Cadena LP, Toloza CR, Rueda GE. PANDAS: un modelo autoinmune de trastorno cerebral. MedUNAB /Vol.7, No. 20 Agosto 2004: 106-114.
18. Mercadante MT, Hounie AG, Diniz JB, Lombroso PJ. The basal ganglia and immune-based neuropsychiatric disorders. Psychiatric disorders Ann 2001; 31: 534-40.

Correspondencia: Dra. Idolkis Fonseca Ponce. Servicio de Neurología. Hospital Pediátrico Provincial Holguín. Dirección particular: Edificio 22-B apartamento 11, Reparto Lenin. Holguín. Correo electrónico: ifonseca@hpuh.hlg.sld.cu

[Indice Anterior Siguiente](#)