

## **PANDAS: a new disease?**

### *PANDAS: uma nova doença?*

**Sheila Knupp Feitosa de Oliveira\***

#### **Resumo**

**Objetivo:** Apresentar as bases diagnósticas e analisar as evidências que têm sido apontadas para a etiopatogenia, tratamento e profilaxia de PANDAS.

**Fontes dos dados:** Revisão de literatura científica através do MEDLINE no período de 1989 a 2006.

**Síntese dos dados:** Os critérios diagnósticos para PANDAS foram estabelecidos há quase 10 anos, mas ainda há muita controvérsia sobre a real existência desta nova doença pediátrica. A escolha deste nome para uma nova doença, supostamente de origem pós-estreptocócica, baseia-se no acrônimo de P (pediátrico, porque ocorre em crianças), A (auto-imune), N (neuropsiquiátrico), D (doença), A (associada) e S (*Streptococcus*). Os tiques e os sintomas obsessivo-compulsivos são as principais manifestações clínicas da doença e surgem após infecções estreptocócicas, provavelmente por mecanismos auto-ímmunes. Apesar de estes sintomas neuropsiquiátricos serem comuns na coreia reumática, também de etiologia pós-estreptocócica, em PANDAS faltam os movimentos clássicos da coreia e as outras manifestações de febre reumática. As possibilidades de terapia antimicrobiana e imunológica estão sendo pesquisadas e demonstram viabilidade de uso em alguns casos.

**Conclusões:** Pesquisas ainda são necessárias para responder à pergunta-título. Enquanto isso não ocorre, a identificação de casos de tiques e transtorno obsessivo-compulsivo em crianças deve considerar a possibilidade de PANDAS, buscando a evidência de infecção estreptocócica precedendo os episódios.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):201-208: PANDAS, estreptococos, coreia, febre reumática, tiques, transtorno obsessivo-compulsivo.*

#### **Introdução**

A aceitação de uma nova doença é um processo lento que requer observações repetidas e análise dos dados. Assim como isso foi verdadeiro para a febre reumática (FR), tam-

#### **Abstract**

**Objective:** To establish the diagnostic criteria for PANDAS and to analyze the existing evidence regarding its etiopathogenesis, treatment and prophylaxis.

**Sources:** Review of the scientific literature through a MEDLINE search carried out between 1989 and 2006.

**Summary of the findings:** The diagnostic criteria for PANDAS were established nearly 10 years ago, but a lot of controversy still exists over the actual existence of this new pediatric disease. The name of this new disease, supposedly of poststreptococcal etiology, derives from an acronym that stands for pediatric autoimmune neuropsychiatric disease associated with streptococcal infection. Tics and obsessive-compulsive symptoms are the major clinical signs of the disease, which develop after streptococcal infections, probably through autoimmune mechanisms. Even though these neuropsychiatric symptoms are common in rheumatic chorea, whose etiology is also poststreptococcal, the classic choreiform movements and other symptoms of rheumatic fevers are absent in PANDAS. The use of antimicrobial and immunologic therapy has been investigated and considered feasible in some cases.

**Conclusions:** Further research is still necessary in order to answer the question posed in the title of this article. In the meantime, the identification of tic disorders and obsessive-compulsive disorders in children should include the possibility of PANDAS, seeking to provide evidence of previous streptococcal infection.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):201-208: PANDAS, streptococci, chorea, rheumatic fever, tics, obsessive-compulsive disorder.*

bém o é para o PANDAS, uma enfermidade pós-estreptocócica proposta que tem despertado alguma desconfiança sobre sua real existência<sup>1-4</sup>.

O nome PANDAS foi escolhido por ser o acrônimo de: P (pediátrico, porque ocorrem em crianças), A (auto-imune), N (neuropsiquiátrico), D (doença), A (associada) e S (*Strepto-*

\* Doutora. Professora adjunta, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ. Presidente, Núcleo Gerencial, Departamento Científico de Reumatologia Pediátrica, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Artigo submetido em 07.11.06, aceito em 29.11.06.

**Como citar este artigo:** de Oliveira SK. PANDAS: a new disease? *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):201-208.

doi 10.2223/JPED.1615

*coccus*)<sup>5,6</sup>. As principais manifestações clínicas de PANDAS são os tiques e os sintomas obsessivos compulsivos. Este tipo de manifestação neuropsiquiátrica também é encontrado na coréia de Sydenham<sup>7</sup>, às vezes precedendo o início dos movimentos descoordenados e involuntários. Já que a coréia de Sydenham é uma doença pós-estreptocócica, foi sugerido que, em alguns casos, estas manifestações cursariam na ausência de coréia. As pesquisas direcionadas para a verificação desta hipótese mostraram que isso poderia realmente ocorrer, levando os pesquisadores a proporem a existência de uma nova entidade, que denominaram PANDAS. Esses pacientes não apresentavam os movimentos clássicos da coréia nem outras manifestações de FR, apenas tiques e/ou sintomas obsessivos-compulsivos<sup>5</sup>.

Este conceito de uma nova doença descrita no final do século XX certamente foi recebido com alguma desconfiança e, apesar de várias pesquisas publicadas e outras em desenvolvimento, ainda há muita discussão a respeito de sua real existência. Alguns dos mecanismos patogênicos sugeridos para a FR têm sido analisados em PANDAS, buscando-se evidências de que ambas têm a mesma etiologia, mas expressões clínicas diferentes.

### **Métodos**

Uma revisão de literatura científica através do MEDLINE, no período de 1989 a 2006, foi feita com o objetivo de relatar em que se baseia o diagnóstico e quais as evidências que têm sido apontadas quanto à etiopatogenia, tratamento e profilaxia.

### **Etiopatogenia**

A etiologia dos tiques e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é desconhecida, embora pareça que ambas possam surgir de fatores genéticos e ambientais.

### **O estreptococo**

Dentre os fatores ambientais, a infecção é uma possibilidade etiológica. A mais antiga correlação entre tiques e infecção data de 1929, reiterada posteriormente em 1957, também em pacientes com sinusite<sup>8,9</sup>. Somente em 1989, quando os critérios de TOC estavam estabelecidos, Swedo et al. identificaram TOC e tiques em 2/3 dos pacientes com coréia de Sydenham, uma doença sabidamente relacionada com estreptococos<sup>7</sup>. No Brasil, em um estudo de 30 pacientes com coréia, TOC e/ou tiques, foram observados em 70% dos casos<sup>10</sup>. Estudos comparando crianças com TOC e/ou tiques e grupo controle normal mostraram que os primeiros apresentavam maior associação com infecções estreptocócicas, sugerindo que os sintomas poderiam ser o resultado de fenômenos auto-ímmunes infecciosos<sup>11,12</sup>.

Tivemos a oportunidade de examinar dois irmãos com tiques associados à estreptococcia prévia, sendo que o diagnóstico de PANDAS foi feito em um, e o de coréia reumática em outro. Esta associação pode refletir uma predisposição genética a distúrbios de movimentos causados por estreptococos ou então fala a favor de determinados tipos de cepas associadas a manifestações neuropsiquiátricas.

A seleção dos 50 pacientes que ajudaram a estabelecer os critérios diagnósticos de PANDAS baseou-se em história de infecção prévia de orofaringe, cultura positiva e aumento de anticorpos anti-estreptocócicos. Nunca foi estudada nenhuma associação entre PANDAS e estreptococcias em outros sítios, como a pele, e nem se algum subtipo particular de estreptococo seria o responsável pelos sintomas. O diagnóstico baseado na elevação de antiestreptolisina O (ASO) também é falho, pois pode ocorrer após infecção por estreptococos beta-hemolítico dos grupos A, C e G.

### **A predisposição genética**

Infecções estreptocócicas são comuns em crianças, mas não as manifestações neuropsiquiátricas. Isso sugere que somente alguns pacientes estão predispostos a desenvolver PANDAS após infecção estreptocócica. Uma investigação sobre a presença de tiques e TOC em 157 familiares de primeiro grau (100 pais e 57 irmãos) de 54 crianças diagnosticadas com PANDAS mostrou que a frequência desses sintomas era bem superior do que na população normal, mas semelhante entre aqueles referidos anteriormente para tiques e TOC<sup>13</sup>.

Há 2 décadas, alguns estudos se dedicaram a buscar evidências de predisposição genética para a FR, encontrando um marcador em células B, identificado posteriormente por um anticorpo monoclonal denominado D8/17. O teste consiste na verificação da porcentagem de células B marcadas positivamente com o anticorpo monoclonal, e o resultado positivo seria caracterizado pelo reconhecimento de uma determinada quantidade de células B marcadas com esse anticorpo (em torno de 12%). Os primeiros resultados mostraram positividade de 90% nos pacientes reumáticos e apenas 15% na população normal<sup>14</sup>. Pais e irmãos de pacientes com FR também tinham número aumentado de células marcadas, sugerindo suscetibilidade genética para FR<sup>15</sup>. Esses achados obtidos com D8/17 na FR não foram reproduzidos na mesma proporção em todas as populações estudadas<sup>16</sup>.

Baseados nas semelhanças entre coréia (manifestação da FR) e PANDAS, alguns trabalhos procuraram verificar se este marcador também era mais freqüente em pacientes com tiques, TOC e PANDAS<sup>17,18</sup>. A presença deste marcador foi investigada em 27 meninos com PANDAS, nove com coréia e 24 controles saudáveis: 85% dos PANDAS foram positivos, 89% das coréias e 17% dos controles<sup>5</sup>. Esses dados apóiam a

idéia que deve haver um grupo de crianças susceptíveis, em que D8/17 serviria como marcador para desenvolverem PANDAS ou FR.

Em relação aos tiques, associados ou não a estreptocócias, a presença de D8/17 também foi investigada. Um grupo de 31 crianças com síndrome de Tourette e TOC sem relação com estreptococcia e um grupo com 21 crianças saudáveis mostraram positividade em todos os pacientes com tiques e TOC e em apenas um (5%) paciente do grupo controle<sup>17</sup>.

Ainda com a intenção de avaliar a importância do D8/17 em identificar a susceptibilidade genética para PANDAS, procurou-se identificar a presença de tiques e TOC em crianças não selecionadas, previamente classificadas como D8/17 positivo e negativo. Do total de 2.681 crianças mexicanas que haviam sido tipadas, 240 ainda estavam em acompanhamento e puderam ser investigadas. Destas, 108 foram positivas e 132 negativas para o D8/17, mas não se encontrou nenhuma associação significativa entre D8/17 positivo e presença de tiques e TOC<sup>19</sup>.

Pesquisas mais recentes não comprovam a utilidade de se determinar a presença de D8/17 em FR ou síndrome de Tourette<sup>19,20</sup>. Concluindo, o significado funcional deste marcador ainda não é conhecido, não é um teste disponível comercialmente e a positividade do D8/17 não é suficiente para indicar susceptibilidade imune anormal ao estreptococo. Portanto, atualmente, D8/17 não é considerado de utilidade prática para o diagnóstico de PANDAS.

### **Auto-imunidade**

#### *Semelhanças clínicas*

As manifestações clínicas de tiques e TOC estão presentes tanto na coréia quanto em PANDAS, e ambas as doenças podem estar associadas a outros sintomas, como déficit de atenção e hiperatividade. Isso sugere que um processo auto-imune acometendo gânglios da base poderia ser desencadeado por estreptococos em paciente geneticamente suscetível.

#### *Anticorpos antineuronais*

As comparações entre coréia reumática e PANDAS continuaram nos últimos 10 anos. Além das manifestações clínicas, foram investigadas alterações auto-ímmunes. A hipótese sugerida baseava-se no mimetismo molecular, no qual a infecção estreptocócica em indivíduos suscetíveis desencadearia anticorpos de reação cruzada com componentes celulares dos gânglios da base<sup>21</sup>.

A hipótese de que tanto PANDAS quanto coréia reumática seriam enfermidades auto-ímmunes desencadeadas por estreptococos foi sugerida pela demonstração de anticorpos antineuronais com a mesma reatividade nas duas doen-

ças<sup>11,22</sup>. Já em 1993, Kissiling publicou um estudo mostrando a relação entre a presença de anticorpos antineuronais em pacientes com tiques sem coréia, assim como havia sido encontrado previamente na coréia (44 *versus* 46%)<sup>23</sup>.

Ainda hoje faltam evidências que confirmem o mecanismo auto-imune proposto para PANDAS. A presença de anticorpos dirigidos a secções de gânglios da base foi observada em 64% de um grupo de 22 pacientes com PANDAS e em apenas 9% dos 22 do grupo controle composto de crianças com estreptococcia não associada a manifestações neuropsiquiátricas, sugerindo que estes anticorpos não poderiam ser explicados apenas pela história de infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A<sup>24</sup>. Outro estudo em 48 pacientes com PANDAS, 46 com síndrome de Tourette e 43 pacientes normais da mesma faixa etária avaliou a presença de anticorpos antineuronais através dos métodos de ELISA e *Western immunoblotting* contra uma variedade de epitopos de tecido nervoso, mas não mostrou diferenças entre os grupos, nem da imunorreatividade com os antígenos supostamente patológicos. A repetição dos testes após a pré-absorção com estreptococos também não mostrou perda de reatividade, não suportando a hipótese de que PANDAS e síndrome de Tourette sejam secundárias a anticorpos<sup>25</sup>.

#### *Imagem*

Tanto a coréia como PANDAS mostram alterações de neuroimagem à ressonância magnética. Em um primeiro estudo com 24 casos de coréia e 48 controles e um segundo com 34 casos de PANDAS e 82 controles, verificou-se que o núcleo *caudatum*, *globus pallidus* e putâmen apresentavam volumes maiores, o que poderia ser compatível com inflamação restrita aos núcleos da base, já que estas alterações não eram observadas no cérebro total ou no tálamo. A presença de inflamação seria consistente com a hipótese de resposta auto-imune ao estreptococo<sup>26,27</sup>.

#### *Resposta terapêutica*

Duas modalidades de tratamento imunomodulador – plasmaferese (PMF) e imunoglobulina endovenosa (IGEV) – abreviaram o curso dos sintomas e ajudaram na recuperação de pacientes com PANDAS, sugerindo que um processo auto-imune estaria envolvido na gênese da doença<sup>28</sup>.

### **Critérios diagnósticos de PANDAS**

Os critérios diagnósticos de PANDAS foram estabelecidos em 1998, baseados nas informações obtidas da análise de 50 casos com 144 episódios isolados de exacerbações dos sintomas<sup>6</sup>.

#### **Critério 1: idade**

PANDAS é uma doença pediátrica que afeta ambos os sexos, sendo predominante no masculino (2,6:1). A idade dos pacientes variou de 3 anos à puberdade: tiques (6,3 anos) e

TOC (7,4 anos), o que corresponde a quase 3 anos antes da média de idade destes sintomas por etiologia não estreptocócica. É possível que adolescentes e adultos tenham tiques e TOC mediados por infecções, mas isso ainda não foi estudado, portanto não deve ser chamado de PANDAS.

### **Critério 2: tiques e TOC**

O diagnóstico de tiques e TOC é baseado na classificação das doenças mentais pela Academia Americana de Psiquiatria (DSM-IV). No grupo de pacientes estudado, observou-se a mesma porcentagem de pacientes com tiques e TOC (48 e 52%, respectivamente), porém 80% apresentavam os dois tipos de sintomas.

A prevalência de PANDAS entre crianças que apresentam tiques e TOC não é conhecida, mas há um relato de que 11% de um grupo de pacientes com tiques mostrou exacerbação dos sintomas dentro de 6 semanas de um episódio de infecção estreptocócica<sup>29</sup>.

### **Critério 3: início e curso**

O mais importante é o início dramático dos sintomas. Frequentemente, o paciente recorda-se de como e quando os sintomas começaram, às vezes com a precisão de saber dia e hora. A resolução é lenta e gradual em semanas, meses ou mais tempo. A criança recupera-se e passa semanas ou meses sem problemas, até que uma nova infecção estreptocócica desencadeia novo surto de tiques e TOC, caracterizando o curso clínico de remissões e recidivas.

### **Critério 4: estreptococcia**

Quando o estreptococo foi apontado como fator etiológico da FR, houve muita controvérsia. Da mesma forma, muitas discussões têm surgido sobre o conceito de tiques e TOC desencadeados por estreptococcias. A recomendação é verificar se o estreptococo ainda está colonizando a orofaringe ou se ocorreu elevação dos níveis de anticorpos anti-estreptocócicos. Os anticorpos anti-estreptocócicos usados são a ASO, que alcança o máximo depois de 3 a 6 semanas da estreptococcia, e a anti-DNase após 6 a 8 semanas. O nível de elevação não importa, pois não significam quadros mais graves. Entretanto, somente títulos elevados destes anticorpos não são suficientes para o diagnóstico de infecção, já que estes títulos podem se manter altos meses depois da infecção. Então, a melhor conduta é pedir uma dosagem inicial e, depois de algumas semanas, repetir o exame para verificar se os títulos estão subindo, significando infecção recente.

Deve-se ter em conta que, se PANDAS é de algum modo similar a FR como resposta auto-imune a estreptococos, nem todo surto de infecção estreptocócica se seguirá de exacerbação, e a exposição variará de ano a ano. Já que tanto as faringites como os tiques são comuns em crianças, o método correto de se confirmar a associação entre eles pode ser so-

mente através do acompanhamento da criança, observando-se pelo menos dois episódios em que se comprove a presença do estreptococcia.

O estreptococo seria o agente causador da auto-imunidade inicial, e exacerbações subsequentes poderiam ser desencadeadas por novas infecções estreptocócicas. Entretanto, não se pode descartar a hipótese de que outros estímulos possam desencadear um surto, como ocorre na coreia.

### **Critério 5: manifestações neuropsiquiátricas associadas**

Durante um surto de PANDAS, outras manifestações neuropsiquiátricas diferentes de tiques e TOC podem aparecer. As mais comuns são: dificuldade no aprendizado, déficit de atenção e hiperatividade, depressão, ansiedade, alteração do humor (irritabilidade, tristeza, labilidade emocional), distúrbio do sono, alterações motoras finas ou grosseiras (escrita)<sup>30</sup>.

## **Tratamento**

### **Imunossuppressores**

Se PANDAS é uma doença auto-imune, a terapia imunossupressora poderia ser uma opção razoável para o tratamento dos sintomas persistentes. Nós, como reumatologistas, pensamos em esteróides, imunossuppressores, PMF e IGEV quando queremos tratar doenças auto-imunes.

O tratamento com esteróides não foi a primeira opção a ser testada, porque uma publicação de 1993 referia piora de TOC em uma criança submetida a essa droga<sup>31</sup>. Apesar disso, existem relatos de melhora de movimentos na síndrome de Tourette e em um caso de PANDAS submetido ao uso de esteróides<sup>32-34</sup>.

A IGEV e a PMF foram as opções escolhidas inicialmente, tendo por base a segurança e eficácia em algumas enfermidades imunes. Os pacientes com PANDAS foram randomizados em três grupos: um recebeu IGEV (1 g/kg/dia/2 dias), outro recebeu PMF e o terceiro recebeu placebo (10 PMF, nove IGEV e 10 placebo). Todos apresentavam sintomas severos no início do estudo, baseando-se em um sistema de pontuação dos sintomas. A avaliação depois de 1 mês, tanto em crianças com IGEV quanto em crianças com PMF, mostrou melhora dos tiques e TOC, da ansiedade e da função geral, diferente do grupo controle, que se manteve inalterado. Depois de 1 ano, 20% dos pacientes do grupo de PMF tiveram recorrências, e a metade deles ainda necessitava medicações de base em doses iguais ou maiores, não deixando claro se a terapia imunomoduladora tivesse sido benéfica. Não se pode

excluir a hipótese de que algumas crianças tenham melhorado espontaneamente depois de 1 ano, principalmente em relação aos tiques<sup>28</sup>.

Outro estudo avaliou a eficácia da PMF por 2 semanas em cinco pacientes com TOC crônica não associada a estreptococos. Nenhum dos pacientes se beneficiou com essa terapia, sugerindo que não era adequada em TOC de etiologia não-estreptocócica<sup>35</sup>.

No momento, na ausência de estudos controlados randomizados, essas modalidades terapêuticas não estão preconizadas, já que é necessário avaliar o real valor dessas terapias caras, não isentas de risco e de resultados questionáveis.

### **Amigdalectomia**

Embora exista o relato de caso de dois irmãos, um com TOC e outro com tiques, que melhoraram após amigdalectomia<sup>36</sup>, existe outro em que a amigdalectomia precedeu o quadro de TOC<sup>37</sup>.

### **Antibióticos**

Considerando que PANDAS é uma nova doença relacionada a uma infecção, questiona-se se alguma terapêutica antibiótica deveria ser instituída. Antibióticos eliminam bactérias, mas PANDAS não é uma doença infecciosa, e sim pós-infecciosa, em que o mecanismo de doença seria auto-imune.

Na fase aguda da FR, usamos antibióticos para a possibilidade de ainda existir alguma bactéria viável na orofaringe que precise ser eliminada. O tempo de latência da coreia reumática pode ser longo, de alguns meses, e freqüentemente é difícil comprovar a presença de estreptococcia por cultura ou teste sorológico. Em PANDAS, o período de latência parece ser muito menor (poucos dias a 1 semana) e é possível que a orofaringe ainda esteja colonizada.

O primeiro estudo prospectivo mostrando que PANDAS estava associado à infecção estreptocócica foi publicado em 2002. Antibióticos foram administrados a 12 pacientes que preenchem os critérios de PANDAS e cujos sintomas se seguiram à infecção por estreptococo beta-hemolítico na orofaringe depois de um período de latência curto, de dias a 1 semana (episódio sentinela). Todas as crianças responderam ao tratamento com rápida melhora (em quase todos com erradicação dos sintomas de tiques e TOC). Durante o acompanhamento, reinfecção e novo episódio de PANDAS (nenhum caso de PANDAS ocorreu sem infecção) ocorreram em seis pacientes. A resposta ao antibiótico ocorreu em média após 14 dias de tratamento (sendo mais rápida com cefalosporina que com penicilina e amoxicilina), sustentando a premissa de que esses pacientes não eram meros portadores<sup>38</sup>.

### **Profilaxia**

Já que a penicilina benzatina é eficaz na prevenção da FR, foi desenhado um estudo para verificar se os antibióticos poderiam prevenir surtos de PANDAS. O primeiro estudo em PANDAS foi muito pequeno, comparado com os estudos sobre eficácia da prevenção da FR com penicilina e que envolveram centenas de pacientes por vários anos.

Este estudo piloto, duplo-cego, cruzado, de profilaxia de PANDAS acompanhou 37 crianças por um período de 8 meses, avaliando penicilina oral *versus* placebo. Os pacientes receberam 4 meses de placebo ou 4 meses de penicilina oral (Pen-Ve 250 mg x 2). No quarto mês, os grupos trocaram de tratamento. Durante todo o estudo, os pacientes foram submetidos a monitorização clínica, culturas mensais e pesquisa de anticorpos anti-estreptocócicos. Um número idêntico de infecções foi observado nas fases ativa e de placebo, e não houve alterações na gravidade dos sintomas. A duração do estudo foi limitada e falhou em demonstrar a eficácia deste tipo de profilaxia com a penicilina oral. A falha da profilaxia não permite que se tirem conclusões favoráveis, e estudos posteriores com maior número de pacientes, observação por tempo maior ou utilização de drogas mais eficazes são necessários<sup>39</sup>.

Outro estudo, publicado em 2005, comparou a eficácia da profilaxia com penicilina oral (250 mg duas vezes por dia) com duas doses de 250 mg de azitromicina (uma vez por semana). Ambas as drogas demonstraram respostas favoráveis quanto ao número de infecções estreptocócicas e das recidivas de sintomas neurológicos quando comparadas com os dados do ano anterior, sem profilaxia. Entretanto, existem alguns problemas com este estudo, pois os dados no ano anterior foram retrospectivos e de história, o número de pacientes estudados foi pequeno e, além disso, não havia um grupo controle<sup>40</sup>.

Até o momento, a profilaxia com antibióticos, eficaz na FR, permanece questionável e ainda está em investigação nos pacientes com PANDAS.

Em coreia reumática, um recente trabalho brasileiro demonstrou que as recorrências de coreia apareciam mesmo em pacientes em profilaxia secundária regular. De 85 casos de coreia, Terreri observou uma ou mais recorrências em 25 (29%); destes, 17 foram acompanhados para posterior análise, observando-se 14 recorrências de coreia, sendo que, em 71% dos pacientes, não houve falha de profilaxia secundária<sup>41</sup>. Pode ser que, em PANDAS, assim como ocorre na coreia, pacientes em profilaxia possam exibir novos surtos desencadeados por estímulos diferentes da infecção estreptocócica<sup>42</sup>.



### Conduta atual

Ainda não existe um estudo que mostre como deve ser o tratamento de PANDAS. As normas atuais enfatizam a comprovação da estreptococcia através de cultura, tratamento de casos positivos com 10 dias de penicilina por via oral ou outro antibiótico apropriado. Se a cultura for negativa e os sintomas de TOC e/ou tiques começaram há menos de 4 a 6 semanas, a dosagem de anticorpos anti-estreptocócicos deve ser feita na tentativa de documentar a infecção estreptocócica recente e fazer a avaliação longitudinal.

A avaliação prospectiva de infecções estreptocócicas através de culturas deve ser feita em toda criança com tiques e TOC para comprovar a real associação com esses sintomas.

A validade da profilaxia com antibióticos ainda não está esclarecida, mas deve ser decidida pelo médico a cada caso, pesando-se os riscos e benefícios.

O tratamento com terapias imunomoduladoras não é isenta de riscos e só está recomendada em protocolos de pesquisa. Com base nos achados disponíveis, a primeira linha de tratamento deveria ser com a terapêutica convencional utilizada em tiques e TOC: os inibidores da recaptação da serotonina (SRI) (resposta 50 a 75%) e terapia cognitiva comportamental (67 a 100%)<sup>43,44</sup>.

### Espectro PANDAS

Nos últimos anos, além de tiques e TOC, outras condições neuropsiquiátricas, tais como anorexia nervosa (AN), transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), encefalomielite disseminada aguda (ADEM), autismo e transtorno de ansiedade de separação, têm sido sugeridas como variantes de PANDAS, mas as evidências apontadas são muito fracas, baseadas principalmente em presença de estreptococos, elevação de anticorpos anti-estreptocócicos e positividade de D8/17.

### Anorexia nervosa

Os quatro primeiros pacientes (11 a 15 anos) com possível AN relacionada a PANDAS apresentavam pelo menos quatro dos cinco critérios de PANDAS, todos com cultura ou evidência sorológica (ASO/anti-DNase) de infecção estreptocócica prévia. Dois deles teriam como comorbidade o diagnóstico de TOC. Todos exibiam positividade para o D8/17 (> 12% de células B positivas). O tratamento com terapia convencional e antibióticos foi capaz de trazer ganho de peso<sup>45</sup>. Dois anos depois, os mesmos autores estudaram 16 casos de AN, com idade entre 7 a 21 anos, e denominaram de PANDAS anorexia nervosa, já que 81% dos 16 apresentavam > 12% dos linfócitos B marcados positivamente com o D8/17, diferente do grupo controle, sem distúrbio de alimentação, no qual a positividade esteve presente em apenas 12%. Nestes casos, o diagnóstico de estreptococcia prévia foi inconsis-

tente porque se apoiava somente na sorologia e em história de sinusite. A validade desse estudo também é questionada, pois os autores não estudaram a porcentagem de pacientes com anorexia nervosa sem PANDAS<sup>46</sup>.

### Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

Pode ser uma comorbidade com síndrome de Tourette e TOC, mas a literatura recente postula que o TDAH "puro", sem a associação de tiques ou TOC, poderia pertencer também ao espectro de PANDAS, já que crianças podem mostrar títulos aumentados de ASO e anti-DNase<sup>47,48</sup>.

### Encefalomielite disseminada aguda

É uma doença inflamatória imune afetando principalmente a substância cinzenta. Vírus, bactérias e vacinas são implicados como fatores etiológicos. Recentemente, 10 casos manifestando-se com movimentos distônicos, distúrbios de comportamento e ocorrendo em associação com estreptococos beta-hemolítico do grupo A mostraram aumento de anticorpos antinúcleo da base quando comparados com os casos não associados a estreptococos<sup>49</sup>.

### Autismo

A evidência de autismo como parte de PANDAS permanece circunstancial com base somente na presença de D8/17. Dezoito pacientes com autismo mostraram presença de D8/17 com maior frequência do que no grupo controle. As crianças D8/17 positivo tiveram mais comportamentos repetitivos e maior pontuação de compulsão, sugerindo que, no autismo, poderia existir uma base auto-imune em um subgrupo de pacientes, muito embora isso ainda permaneça muito controverso<sup>50</sup>.

### Referências

1. Singer HS, Loiselle C. [PANDAS: a commentary](#). *J Psychosom Res.* 2003;55:31-9.
2. Hoekstra PJ, Kallenberg CG, Korf J, Minderaa RB. [Is Tourette's syndrome an autoimmune disease?](#) *Mol Psychiatry.* 2002;7:437-45.
3. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. [The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection \(PANDAS\) subgroup: separating fact from fiction](#). *Pediatrics.* 2004;113:907-11.
4. Kurlan R, Kaplan EL. [The pediatric autoimmune psychiatric disorders associated with streptococcal infection \(PANDAS\) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician](#). *Pediatrics.* 2004;113: 883-6.
5. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. [Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever](#). *Am J Psychiatry.* 1997;154:110-2.

6. 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.
7. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL. [High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea.](#) *Am J Psychiatry.* 1989;146:246-9.
8. Selling L. The role of infection in the etiology of tics. *Arch Neurol Psychiatry.* 1929;22:1163-71.
9. Brown EE. [Tics \(habit spasms\) secondary to sinusitis.](#) *Arch Pediatr.* 1957;74:39-46.
10. Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DM, da Paz JA, Marques-Dias MJ, et al. [Obsessive compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study.](#) *Am J Psychiatry.* 1998;155:1122-4.
11. 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.
12. Mell LK, Davis RL, Owens D. [Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder.](#) *Pediatrics.* 2005;116:56-60.
13. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, 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.* 2000;39:1120-6.
14. Patarroyo ME, Winchester RJ, Vejerano A, Gibofsky A, Chalem F, Zabriskie JB, et al. [Associations of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever.](#) *Nature.* 1979;278:173-4.
15. Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabriskie JB. [The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease.](#) *J Rheumatol Suppl.* 1991;30:1-5.
16. Ganguly NK, Anand IS, Koicha M, Jindal S, Wahi PL. [Frequency of D8/17 B lymphocyte alloantigen in north Indian patients with rheumatic heart disease.](#) *Immunol Cell Biol.* 1992;70(Pt 1):9-14.
17. Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, Williams RC Jr., Ayoub EM, Dalal M, et al. [B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome.](#) *Am J Psychiatry.* 1997;154:402-7.
18. 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.
19. Inoff-Germain G, Rodriguez RS, Torres-Alcantara S, Diaz-Jimenez MJ, Swedo SE, Rapoport JL. [An immunological marker \(D8/17\) associated with rheumatic fever as a predictor of childhood psychiatric disorders in a community sample.](#) *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44:782-90.
20. Weisz JL, McMahon WM, Moore JC, Augustine NH, Bohnsack JF, Bale JF, et al. [D8/17 and CD19 expression on lymphocytes of patients with acute rheumatic fever and Tourette's disorder.](#) *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:330-6.
21. Sneider LA, Swedo SE. [PANDAS: current status and directions for research.](#) *Mol Psychiatry.* 2004;10:900-7.
22. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abidin ZH, Williams RC Jr. [Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever.](#) *J Exp Med.* 1976;144:1094-110.
23. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. [Antineuronal antibodies in movement disorders.](#) *Pediatrics.* 1993;92:39-43.
24. 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.
25. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. [Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls.](#) *Neurology.* 2005;65:1701-7.
26. Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, Parker C, Schapiro MB, Allen AJ, et al. [Sydenham's chorea; magnetic resonance imaging of the basal ganglia.](#) *Neurology.* 1995;45:2199-202.
27. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. [MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection.](#) *Am J Psychiatry.* 2000;157:281-3.
28. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, 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.
29. Singer HS, Giuliano JD, Zimmerman AM, Walkup JT. [Infection: a stimulus for tic disorders.](#) *Pediatr Neurol.* 2000;22:380-3.
30. Betancourt YM, Jimenez-Leon JC, Jimenez-Betancourt CS, Castillo VE. [Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a la infección estreptocócica en la edad pediátrica: PANDAS.](#) *Rev Neurol.* 2003;36 Suppl. 1:S95-107.
31. Jonasson G, Wilkinson SR. [Prednisolone-induced obsessive-compulsive behavior in a child.](#) *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1993;113:3162-6.
32. Kondo K, Kabasawa T. [Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy.](#) *Ann Neurol.* 1978;4:387.
33. Matarazzo EB. [Tourette's syndrome treated with ACTH and prednisone; report of two cases.](#) *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1992;2:215-26.
34. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. [Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype pediatric OCD and Tourette's syndrome.](#) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:307-11.
35. Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, Bedwell J, Wudarsky M, Gochman P, et al. [An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations.](#) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39:1313-5.
36. Orvidas LJ, Slaterry MJ. [Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist.](#) *Laryngoscope.* 2001;111:1515-9.
37. Arostegui S, Aguero JA, Escar C. [PANDAS tras amigdalectomia.](#) *An Sist Sanit Navar.* 2003;26:287-90.
38. Murphy ML, Pichichero ME. [Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection \(PANDAS\).](#) *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:356-61.
39. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, et al. [A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections.](#) *Biol Psychiatry.* 1999;45:1564-71.
40. Snider LA, Lougee L, Slaterry M, Grant P, Swedo SE. [Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders.](#) *Biol Psychiatry.* 2005;57:788-92.

41. Terreri MT, Roja SC, Len CA, Faustino PC, Roberto AM, Hilario MO. [Sydenham's chorea-clinical and evolutive characteristics](#). *Sao Paulo Med J*. 2002;120:16-9.
42. Berrios X, Quesney F, Morales A, Blazquez J, Bisno AL. [Are all recurrences of "pure" Sydenham chorea true recurrences of acute rheumatic fever?](#) *J Pediatr*. 1985;107:867-72.
43. Arnold PD, Richter MA. [Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease?](#) *CMAJ*. 2001;165:1353-8.
44. Snider LA, Swedo SE. [Childhood-onset obsessive-compulsive disorder and tic disorders: case report and literature review](#). *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13 Suppl 1:S81-8.
45. Sokol MS. [Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases](#). *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10:133-45.
46. Sokol MS, Ward PE, Tamiya H, Kondo DG, Houston D, Zabriskie JB. [D8/17 expression on B lymphocytes in anorexia nervosa](#). *Am J Psychiatry*. 2002;159:1430-2.
47. 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.
48. Waldrep DA. [Two cases of ADHD following GABHS infection: a PANDAS subgroup](#). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:1273-4.
49. Dale RC, Church AJ, Cardoso F, Goddard E, Cox TC, Chong WK, et al. [Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies](#). *Ann Neurol*. 2001;50:588-95.
50. Hollander E, DeGiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cartwright C, DeCaria CM, et al. [B Lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism](#). *Am J Psychiatry*. 1999;156:317-20.

**Correspondência:**

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira  
Av. Sernambetiba 2940/202, Bloco F  
CEP 22620-172 – Rio de Janeiro, RJ  
Tel.: (21) 2567.9743, (21) 2493.6407  
E-mail: sheila\_knupp@hotmail.com