

Manejo clínico del síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo en niños:

Parte III: Tratamiento y prevención de infecciones

Michael S. Cooperstock, MD, MPH,¹ Susan E. Swedo, MD,²
Mark S. Pasternack, MD,³ and Tanya K. Murphy, MD⁴; for the PANS/PANDAS Consortium

Resumen

Objetivos: El síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico (PANS) y su subgrupo, los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones por estreptococos (PANDAS), son encefalopatías autoinmunes emergentes de la infancia. Se necesitan directrices para su tratamiento. Este artículo, del Consorcio PANS/PANDAS, presenta unas directrices consensuadas para el tratamiento de los componentes infecciosos. Los artículos adjuntos del Consorcio tratan el tratamiento psiquiátrico e inmunomodulador.

Métodos: Se revisó la bibliografía y se integró con la experiencia clínica de los autores para proporcionar un conjunto de directrices prácticas. Este artículo se envió a todos los miembros del Consorcio PANS/PANDAS y se añadieron sus comentarios adicionales.

Resultados: Se revisan las relaciones entre el PANS y las infecciones. Se propone un enfoque para el diagnóstico retrospectivo de la infección por estreptococos del grupo A para una definición operativa del PANDAS. Se propone un tratamiento inicial antiestreptocócico para todos los casos de PANS recién diagnosticados. Se sugiere una profilaxis antimicrobiana secundaria crónica para los niños con PANDAS que presentan síntomas neuropsiquiátricos graves o exacerbaciones recurrentes asociadas al Estreptococo del grupo A. Las directrices para los niños con PANS no estreptocócico incluyen la vigilancia de la faringitis estreptocócica o la dermatitis en el paciente y sus contactos cercanos. Todos los pacientes con PANS o PANDAS también deben ser vigilados de cerca para detectar otras infecciones intercurrentes, como sinusitis e influenza. Las infecciones intercurrentes deben diagnosticarse y tratarse rápidamente de acuerdo con las directrices estándar actuales. También se presenta una guía para la evaluación de la infección en el momento de la aparición inicial o durante las exacerbaciones neuropsiquiátricas. Se recomienda la vacunación estándar y prestar atención a la vitamina D. Se presentan datos que indican la utilidad limitada de la adenotonsilectomía y los probióticos.

Conclusión: Se proporciona una guía práctica para el tratamiento de los problemas de infección en el PANS y el PANDAS, basada en la literatura y la opinión de expertos.

Palabras clave: síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones por estreptococos, PANS, PANDAS.

Introducción

El síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo (PANS, según sus siglas en inglés) es una encefalopatía autoinmune emergente de la infancia (Swedo et al. 1998, 2012). Sus síntomas característicos incluyen una aparición notablemente abrupta de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) o restricción alimentaria acompañada de dos o más características adicionales. Estas pueden incluir síntomas psiquiátricos como ansiedad (que suele incluir ansiedad por separación), déficit de atención, hipercinesia, inestabilidad emocional y/o depresión, irritabilidad, agresividad o comportamiento oposicionista y deterioro académico. A menudo se presentan hallazgos neurológicos asociados.

Estos incluyen deterioro cognitivo, tics motores o vocales, aumento de la sensibilidad sensorial, movimientos coreiformes de los dedos, deterioro de la caligrafía y frecuencia urinaria y/o enuresis. También son característicos los trastornos del sueño. El diagnóstico definitivo también incluye un curso recidivante-remitente. El curso a largo plazo aún no se ha descrito de forma definitiva. La mayoría de los niños en tratamiento muestran una mejora general en el transcurso de meses o años. Pueden producirse recaídas tras largos periodos de remisión.

¹División de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina de la Universidad de Missouri, Columbia, Missouri.

²Departamento de Pediatría y Neurociencia del Desarrollo, Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), Rockville, Maryland.

³Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital General de Massachusetts, Boston, Massachusetts.

⁴Director y profesor de Neuropsiquiatría Pediátrica, Pediatría y Psiquiatría, Universidad del Sur de Florida, San Petersburgo, Florida.

El Consorcio de Investigación sobre el PANS (Chang et al., 2015) ha elaborado unas directrices para la evaluación diagnóstica del PANS y del trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a la infección por estreptococos (PANDAS, según sus siglas en inglés). La experiencia clínica del Consorcio, junto con los datos empíricos disponibles, respalda un conjunto de directrices basadas en la práctica para el tratamiento de los pacientes. Este artículo ofrece un enfoque práctico para el tratamiento de la infección. Los artículos que lo acompañan abordan las intervenciones neuropsiquiátricas (Thienemann et al., 2017) e inmunomoduladoras (Frankovich et al., 2017).

Infecciones en el PANS

Producción de infecciones

El PANS y el PANDAS están estrechamente relacionados con las infecciones. Tanto la aparición inicial como las exacerbaciones posteriores suelen estar provocadas por diversas infecciones reconocibles (Swedo et al. 1998; Murphy et al. 2004, 2015; Frankovich et al. 2015); alternatively, estas afecciones pueden estar asociadas con estrés vital (Lin et al. 2010), mientras que en otros casos no existe un factor desencadenante claro. Aunque la atención se ha centrado principalmente en las infecciones por estreptococos, se han observado diversas infecciones desencadenantes. Los sitios de infección más comunes se encuentran en el tracto respiratorio superior, incluyendo rinitis, sinusitis y faringitis. El microbio específico más comúnmente reconocido ha sido el *Estreptococo* del grupo A (GAS, según sus siglas en inglés). Como se señala más adelante, también se ha observado Neumonía por micoplasma, así como la influenza y otros virus comunes, aunque no están tan bien descritos. La variedad y la frecuencia relativa de los desencadenantes no estreptocócicos del inicio y la exacerbación sugieren claramente que los mecanismos de activación inmunitaria no específicos también pueden contribuir de manera importante al desarrollo de los síntomas.

Evidencia de una asociación entre GAS y PANDAS Asociación clínica.

Un subconjunto propuesto de PANS son aquellos casos asociados con infección por GAS, ya sea en la aparición inicial de los síntomas neuropsiquiátricos o en una exacerbación. Este subconjunto, que constituye una fracción sustancial de los casos de PANS, se denomina PANDAS. Se han encontrado pruebas retrospectivas de una infección por GAS desencadenante en el PANS (es decir, el subconjunto PANDAS) en entre el 40 % y el 77 % de los casos (Swedo et al. 1998; Murphy et al. 2004, 2015; Frankovich et al. 2015). Un estudio prospectivo de casos confirmados identificó aumentos en los títulos de anticuerpos específicos contra el GAS, antiestreptolisina O (ASO), anti-DNAse B (ADB) o carbohidratos estreptocócicos (anti-CHO) en el 43 % y el 44 % de los casos definidos de TOC o exacerbaciones de tics, respectivamente (Murphy et al., 2004). Sin embargo, no todas las infecciones por GAS indujeron exacerbaciones (Murphy et al. 2004). En este estudio y en uno posterior, los títulos elevados o crecientes de anticuerpos contra estreptococos se asociaron con el curso recidivante-remitente característico del PANDAS (Murphy et al. 2004, 2012).

Un estudio prospectivo basado en la atención primaria, particularmente informativo, señaló que 11 de los 12 casos de PANDAS (92 %) tenían antecedentes de faringitis por GAS documentada entre 1 y 7 veces antes del episodio desencadenante.

Las infecciones iniciales mostraban un eritema faríngeo definido, pero por lo demás eran notablemente leves: generalmente afebriles, con exudado mínimo y linfadenopatía cervical (Murphy y Pichichero, 2002).

Es importante destacar que la relación entre el GAS y el PANDAS se refuerza aún más entre las personas con antecedentes de infecciones previas por GAS. Se ha observado que los casos con múltiples infecciones previas por GAS presentan recaídas más frecuentes (Swedo et al., 1998; Mell et al., 2005; Murphy et al., 2007, 2012; Murphy et al., 2015). Además, la relación parece ser cuantitativa, ya que el número de infecciones previas por GAS se correlaciona con la frecuencia y la gravedad de las recaídas (Murphy y Pichichero, 2002).

Estudios epidemiológicos. Los estudios epidemiológicos basados en la población proporcionan un respaldo adicional a la asociación entre el GAS y los síndromes neuropsiquiátricos similares al PANDAS. Uno de estos estudios demostró una asociación entre el TOC, el trastorno de tics y/o el síndrome de Tourette con una infección estreptocócica en los tres meses anteriores, con una razón de probabilidad de 2,2 (Mell et al. 2005). Un estudio poblacional similar (Leslie et al., 2008) demostró una asociación entre los síntomas neuropsiquiátricos y la infección por GAS en el año anterior (razón de probabilidad de 1,54), aunque no en los tres meses anteriores.

Estudio prospectivo sobre la adquisición del GAS. Un importante estudio prospectivo realizado en escuelas evaluó los efectos de la colonización faríngea asintomática adquirida por GAS durante 8 meses en una población de 693 niños de primaria típicos. El estudio mostró un aumento notable de los síntomas neurológicos y conductuales asociados a la adquisición de GAS (Murphy et al. 2007). Esto es digno de mención dada la alta prevalencia puntual de la colonización por GAS en la infancia, que oscila entre el 3 % y el 26 % en diversos entornos (Shaikh et al. 2010). También es digno de mención que no se observó un fenómeno similar en el seguimiento de 411 niños con faringitis aguda por GAS tratada rápidamente en un entorno de atención primaria prospectivo (Perrin et al. 2004). Ha surgido cierta confusión, ya que dos estudios prospectivos adicionales parecían mostrar poca relación entre las infecciones por GAS y las exacerbaciones de los casos propuestos de PANDAS (Kurlan et al., 2008; Leckman et al., 2011). Sin embargo, estos pacientes pueden haber representado una población distintiva (Luo et al. 2004; Kurlan et al. 2008; Leckman et al. 2011; Martino et al. 2011; discutido en Murphy et al. 2014).

Mimetismo molecular entre el GAS y los antígenos neuronales. El suero de niños con PANDAS contiene anticuerpos específicos contra los carbohidratos del estreptococo del grupo A, cuyos antígenos cognados son miméticos de los antígenos neuronales, incluidos los receptores de dopamina 1 y 2 de las neuronas humanas, el liso gangliósido y/o la tubulina. Estos sueros también muestran con frecuencia una activación funcional mediada por autoanticuerpos de una línea celular neural humana in vitro (Kirvan et al. 2003; Cox et al. 2015; Cunningham y Cox 2016). Se ha utilizado un anticuerpo monoclonal derivado de un paciente con corea de Sydenham para demostrar el mimetismo molecular de reacción cruzada entre el polisacárido del GAS y cada una de las reacciones neuronales humanas enumeradas

anteriormente que se sabe que son importantes para los pacientes con PANDAS, así como para los que padecen corea de Sydenham (Kirvan et al. 2006a, b; Kirvan et al. 2007; Cox et al. 2013; Cunningham y Cox 2016). Cada una de estas reacciones cruzadas puede bloquearse con N-acetil-b-d-glucosamina, que, por lo tanto, parece ser un epítipo clave para la reactividad cruzada del polisacárido del GAS.

Modelos animales. Se han utilizado tres modelos animales para demostrar los cambios neuropsiquiátricos mediados por autoanticuerpos tras la inmunización con GAS bruto en ratones o ratas (Hoffman et al. 2004; Brimberg et al. 2012), tras la transferencia pasiva de IgG por vía intravenosa de ratones inmunizados con GAS (Yaddanapudi et al. 2010), o tras la transferencia de IgG al estriado de ratas vírgenes (Lotan et al. 2014). En un cuarto modelo animal reciente, se demostró que las infecciones nasofaríngeas repetidas por GAS provocaban una inflamación transolfativa estéril del sistema nervioso central mediada por linfocitos Th17 (Dileepan et al. 2016).

Historia natural del PANDAS

Período latente. El período latente entre la infección por GAS y la aparición del PANDAS no se ha aclarado completamente. La aparición de los casos de PANDAS descritos por Murphy y Pichichero (2002) fue simultánea a la infección por GAS. Nuestras observaciones (no publicadas) sugieren que el TOC puede comenzar tan pronto como 1-3 días antes de la aparición de los síntomas faríngeos del GAS y tan tarde como 30 días o más después de la infección por GAS. El período de latencia postestreptocócica más prolongado observado en el corea de Sydenham (Eshel et al., 1993) parece ser poco frecuente en las exacerbaciones del PANDAS, pero podría explicar las dificultades para documentar las infecciones por GAS en el momento de la aparición de los primeros síntomas.

Adquisición asintomática de GAS. También es probable que el PANDAS pueda aparecer tras la adquisición asintomática de GAS faríngeo. La adquisición asintomática puede generar respuestas inmunitarias ASO y ADB (Johnson et al., 2010) y es capaz de generar recurrencias de fiebre reumática (Gerber et al., 2009), así como los síntomas neurológicos descritos en el estudio escolar mencionado anteriormente (Murphy et al., 2007). El GAS faríngeo asintomático puede encontrarse en niños que presentan síntomas de PANS/PANDAS. Esto puede ser relevante desde el punto de vista etiológico, especialmente si se demuestra un aumento de los títulos de anticuerpos contra el GAS.

Infección aguda por GAS

Faringitis por GAS

La faringitis por GAS se caracteriza por la aparición aguda de dolor de garganta, disfagia, eritema faríngeo con o sin exudados, fiebre y linfadenopatía cervical anterior sensible, sin tos ni congestión nasal. Cabe señalar que el dolor de garganta en la tráquea o la laringe, en lugar de en la faringe o los ganglios cervicales, no es característico de la infección por GAS. En niños más pequeños, el dolor abdominal puede ser un síntoma destacado.

Se ha descrito que la presencia de petequias palatinas o erupción escarlatiniforme en niños con faringitis tiene una especificidad del 95% y del 98%, respectivamente, para el diagnóstico de GAS (Shaikh et al. 2012). Sin embargo, para el diagnóstico se requiere generalmente un frotis de garganta para la

prueba rápida de estreptococos o un cultivo, ya que ningún síndrome clínico se considera suficientemente específico para un diagnóstico clínico (Shulman et al. 2012). Un frotis de garganta realizado correctamente requiere un frotis vigoroso que incluya ambas amígdalas y la parte posterior de la faringe. Si una prueba rápida de detección de GAS es negativa, se debe cultivar la muestra, ya que las pruebas rápidas actuales no detectan aproximadamente el 15 % de los casos de faringitis por GAS (Lean et al. 2014).

Es importante señalar que la faringitis estreptocócica auténtica, es decir, la adquisición de GAS con aumento de los anticuerpos séricos, puede producirse en ausencia de síntomas clínicos (Johnson et al. 2010).

Otras infecciones por GAS

El PANDAS se ha descrito en casos de dermatitis perianal causada por GAS (Toufexis et al. 2014). La dermatitis perianal y otras infecciones perineales por GAS se producen principalmente en niños de entre 2 y 7 años, pero también pueden aparecer en niños mayores y adultos. Estas infecciones son a veces familiares y suelen estar asociadas a la adquisición o infección faríngea del paciente o de un miembro de la familia. La infección suele reaparecer en las semanas siguientes a un tratamiento antimicrobiano oral estándar (Clegg et al., 2015). También se sospechan otras infecciones extrafaríngeas por GAS, como vulvovaginitis, impétigo o diversas formas de enfermedad invasiva, aunque aún no se han descrito casos asociados a PANDAS.

Evaluación del GAS al inicio del PANS y en las exacerbaciones

Frotis de garganta. Se recomienda realizar un frotis de garganta para detectar GAS durante la evaluación diagnóstica inicial del PANS, especialmente si el niño no está recibiendo tratamiento antiestreptocócico. Se recomienda realizar la prueba de GAS independientemente de la presencia de faringitis clínica o de la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos en ese momento. También se debe realizar un frotis de garganta tanto durante las exacerbaciones de los síntomas neuropsiquiátricos como durante los episodios de faringitis, especialmente en niños que no reciben un antibiótico adecuado o si se duda del cumplimiento del régimen profiláctico. Se deben inspeccionar de forma rutinaria el perineo y otras zonas extraorales, y se deben obtener cultivos de las zonas sospechosas de infección.

Si es posible, también se debe tomar una muestra de la garganta de los familiares asintomáticos y otros contactos íntimos en el momento del diagnóstico inicial y en cualquier momento en que presenten síntomas de faringitis. Cuando los pacientes presentan exacerbaciones del PANS, se debe preguntar a los contactos cercanos no tratados sobre los síntomas de faringitis o dermatitis, y se debe realizar un cultivo y tratar si el resultado es positivo.

Serología para GAS. El ASO comienza a aumentar aproximadamente una semana después de la infección y alcanza su máximo nivel entre las 3 y las 6 semanas (McCarty, 1954; Kaplan et al., 1974); el ADB comienza a aumentar entre la primera y la segunda semana y alcanza su máximo nivel entre las 6 y las 8 semanas (Ayoub y Wannamaker, 1962). Estas pruebas se realizan mejor en el momento de la infección o cerca de él y luego se repiten para demostrar un aumento serológico. Cabe señalar que, incluso con ensayos seriados realizados en el momento adecuado, no se ha podido demostrar un aumento en hasta el 38% de los nuevos casos de GAS faríngeo (Johnson et

al. 2010) o en el 57% de los niños con faringitis estreptocócica aguda (Kaplan et al. 1971).

Los títulos únicos tienen una utilidad limitada, ya que son muy frecuentes los valores falsos positivos y falsos negativos (Johnson et al., 2010). Sin embargo, como se ha observado en la fiebre reumática, un único anticuerpo estreptocócico puede tener valor diagnóstico si está elevado en el momento del inicio (Gerber et al., 2009), aunque estos resultados deben interpretarse con precaución (Johnson et al., 2010).

Los actuales ensayos inmunoenzimáticos o turbidimétricos para ASO y ADB proporcionan valores continuos en lugar de títulos de dilución en serie. Lamentablemente, no se dispone de normas establecidas para definir un aumento significativo de anticuerpos. De forma provisional, aceptamos un aumento o una disminución del 50% en ASO o ADB como un cambio significativo. Esto es cuantitativamente similar al cambio de 0,2 log₁₀ establecido en estudios anteriores que utilizaron métodos de dilución en serie. Si se dispone de valores basales previos, también puede ser útil analizar el ASO y el ADB durante las exacerbaciones de los síntomas neuropsiquiátricos. Los niveles de ASO y ADB también pueden obtenerse de forma electiva a intervalos de 3 a 4 meses para ayudar al reconocimiento clínico de una infección subclínica o una profilaxis antimicrobiana subóptima. Es importante utilizar un único laboratorio fiable para las pruebas seriadas, a fin de maximizar la fiabilidad de los resultados.

No se recomienda la prueba Streptozyme (Wampole Laboratories), un ensayo de hemaglutinina que emplea glóbulos rojos recubiertos con cinco antígenos estreptocócicos, hasta que se logre una mejor estandarización (Kaplan y Huew 1980; Kaplan y Kunde 1981; Gerber et al. 2009).

Determinación de infección estreptocócica para el diagnóstico de PANDAS

La determinación de una infección previa por GAS suele ser difícil de llevar a la práctica por varias razones. La información retrospectiva suele ser incompleta o no estar disponible. En una proporción desconocida de casos, el GAS identificado en un cultivo de garganta representa una colonización incidental. Por el contrario, pueden producirse falsos negativos en los frotis de garganta debido a una técnica defectuosa o a una infección secuestrada en el tejido profundo de las amígdalas (Saslaw et al. 1962; Gul et al. 2007). Una infección por GAS inmunogénica puede pasarse por alto clínicamente cuando es leve o asintomática. Es posible que no se disponga de ASO y ADB en serie en el momento adecuado, o que estos den falsos negativos, como se ha señalado anteriormente. A menudo no se puede determinar el aumento de anticuerpos contra el estreptococo, ya que los síntomas ya están presentes desde hace varias semanas en el momento de la primera evaluación. En tales casos, se puede obtener un único conjunto de niveles de ASO y ADB, pero deben interpretarse con precaución, ya que un valor positivo puede reflejar una infección por GAS que se produjo en un pasado remoto, sin relación con los síntomas actuales, mientras que se obtienen títulos negativos en hasta el 40 % de las infecciones por GAS. (Johnson et al. 2010). Dadas estas incertidumbres, a menudo es difícil establecer "una relación temporal entre el GAS y la aparición o exacerbación de los síntomas", como se requiere para un diagnóstico definitivo de PANDAS. Para abordar esta cuestión, hemos considerado útil identificar el nivel de evidencia de la infección por GAS como «adecuado» o «no adecuado» para justificar un diagnóstico provisional de PANDAS, basándonos en la evidencia disponible (Cuadro 1).

Manejo de las infecciones estreptocócicas en PANDAS

Tratamiento antimicrobiano primario de infecciones agudas por estreptococos.

Se recomienda el tratamiento antimicrobiano primario para todos los pacientes con GAS faríngeo, con penicilina oral o intramuscular como primera opción (Gerber et al. 2009). En la práctica actual, la amoxicilina se utiliza a menudo en forma de suspensión para los niños más pequeños debido a su mejor palatabilidad (Academia Americana de Pediatría 2015a). El tratamiento antibiótico inyectable se considera el más fiable, aunque en la práctica suele reservarse para los niños que no responden al tratamiento oral o que no pueden tolerarlo. El objetivo del tratamiento antimicrobiano de la infección estreptocócica aguda es erradicar la infección por GAS actual para minimizar las secuelas no supurativas, como la fiebre reumática (Shulman et al. 2012).

Para los niños alérgicos o intolerantes a la penicilina, se recomiendan la cefalexina, el cefadroxilo, la clindamicina, la azitromicina o la claritromicina, de acuerdo con la guía de 2012 de la IDSA para el tratamiento de la faringitis aguda por GAS (Shulman et al. 2012) (Cuadro 2). Los niños con faringitis persistente o de rápida recaída también pueden ser tratados con estos agentes, que pueden ser más eficaces clínicamente que la penicilina o la amoxicilina (Casey et al. 2008).

El uso de azitromicina como alternativa para el tratamiento de la infección faríngea por GAS puede ser menos eficaz, debido a las tasas regionales de resistencia al GAS, que alcanzan entre el 5% y el 10% o más (Silva-Costa et al., 2015), con un potencial asociado de desarrollo de secuelas (Logan et al., 2012). Las ventajas teóricas de la azitromicina incluyen su facilidad de administración, su actividad contra la mayoría de las Neumonía por micoplasma y sus posibles actividades inmunomoduladoras (Obregon et al. 2012). Las desventajas incluyen su potencial para promover la resistencia a la azitromicina tanto del GAS como del *M. pneumoniae*. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos recomienda que se utilice con precaución en pacientes con un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, y puede estar contraindicado en pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT, entre los que se incluyen algunos inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS), así como medicamentos antipsicóticos y otros fármacos psicoactivos.

El uso de clindamicina oral en suspensión puede ser problemático en niños debido a su sabor desagradable. Datos recientes sugieren que también puede estar surgiendo resistencia a la clindamicina, aunque con una frecuencia menor que a la azitromicina, en América del Norte y en todo el mundo (Villasen or-Sierra et al. 2012; O'Dwyer et al. 2013), apareciendo notablemente en brotes localizados de tipos específicos de GAS emm (Smit et al. 2015). También es preocupante que la clindamicina parezca alterar la

CUADRO 1. DETERMINACIÓN PROVISIONAL DE INFECCIÓN ESTREPTOCÓCICA PREVIA PARA UNA DEFINICIÓN OPERATIVA DE PANDAS

Adecuado para el diagnóstico de PANDAS

Aumento del nivel de anticuerpos en serie, independientemente del resultado de la prueba rápida o del cultivo. Esta definición no requiere faringitis clínica.

Faringitis aguda con cultivo de garganta positivo para GAS, con o sin aumento del nivel de anticuerpos.^a
 Faringitis con Petequias palatinas características.^b
 Faringitis con erupción cutánea característica en forma de escarlatina.^b
 Faringitis sin frotis de garganta ni serología, pero con exposición íntima (normalmente doméstica) a un caso confirmado de GAS.^c
 Colonización faríngea asintomática documentada tras una exposición íntima.
 Colonización faríngea asintomática tras un frotis de garganta negativo documentado en los 3-4 meses anteriores.
 Un nivel único de anticuerpos ASO o ADB en los 6 meses posteriores a la aparición inicial de los síntomas neuropsiquiátricos puede aceptarse como positivo si es >95 % del percentil, utilizando el estándar normal del laboratorio para niños de edad comparable, o provisionalmente ASO $\geq$ 1:480 o ADB $\geq$ 1:1280.^d
 Tanto el ASO como el ADB están elevados por encima del percentil 80 para la edad en la misma muestra de suero en los 6 meses posteriores a la aparición inicial de los síntomas neuropsiquiátricos.^e
 Dermatitis estreptocócica documentada mediante cultivo.

Las pruebas sugerentes no son suficientes para diagnosticar PANDAS

GAS cultivado a partir de una faringe de aspecto normal, sin aumento de los títulos de anticuerpos.^f
 Faringitis sin frotis.^g
 ASO o ADB, pero no ambos, elevados en >80 % del percentil de las normas para la edad en los 6 meses posteriores a la aparición inicial de los síntomas neuropsiquiátricos, y cultivo negativo o no disponible.^h
 Exposición doméstica a un caso confirmado de GAS sin faringitis clínica ni dermatitis sugestiva, y sin hisopo diagnóstico.^c
 Intertrigo o dermatitis perianal sin cultivo confirmatorio.

^aUna gran parte de los nuevos casos de GAS asintomáticos y de faringitis aguda por GAS se producen sin aumento de los niveles de ASO ni de anti-ADNasa B (véase el texto adjunto).

^bUna revisión sistemática demostró que las Petequias palatinas tienen una especificidad del 95 % y la erupción escarlatini-forme, del 98 % para la faringitis por GAS (Shaikh et al. 2012).

^cDanchin et al. (2007).

^dEl límite superior de lo normal para el GAS se ha fijado convencionalmente en el percentil 80 en lugar del 95 para ajustarse a la alta frecuencia de exposición a estreptococos en niños de control normales. Por definición, esta norma da lugar a un 20% de falsos positivos para un solo título por mera casualidad. Los valores aquí indicados son el doble de los valores del percentil 80 encontrados en un amplio estudio nacional (Kaplan et al. 1998).

^eWannamaker y Ayoub (1960), Kaplan et al. (1998). El límite superior del percentil 80 de lo normal para el ASO en este último estudio fue de 1:240, y para el ADB fue de 1:640.

^fLa frecuencia de portadores verdaderos frente a infecciones auténticas en este grupo no está clara (Johnson et al. 2010).

^gAproximadamente entre el 20 % y el 40 % de todas las faringitis infantiles se deben al GAS (Shaikh et al. 2010; Shulman et al. 2012; Kronman et al. 2014).

^hWannamaker y Ayoub (1960); Johnson et al. (2010).

ⁱClegg et al. (2015).

ADB, anti-ADNasa B; ASO, antiestreptolisina O; PANDAS, trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica; GAS, Etreptococo del grupo A.

En niños alérgicos o intolerantes a las penicilinas, el consorcio prefiere la cefalexina (dos o tres veces al día) o el cefadroxilo (una vez al día), en ausencia de hipersensibilidad inmediata a la penicilina. Entre los pacientes con hipersensibilidad confirmada a la amoxicilina, existe una alergia cruzada particular con el cefadroxilo, que, a diferencia de la cefalexina, comparte una cadena lateral R idéntica a la amoxicilina (Miranda et al. 1996; Sastre et al. 1996); por lo tanto, la cefalexina puede ser preferible en este caso. Algunos investigadores administran este tratamiento inicial durante 3 semanas, a la espera de que desaparezcan los síntomas neuropsiquiátricos.

protección de la garganta y la microbiota fecal en un grado mucho mayor y más prolongado que otros agentes antimicro-

CUADRO 2. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA FARINGITIS ESTREPTOCÓCICA AGUDA

Agente, vía, duración	Dosis, frecuencia	Calificación ^a
Penicilina V por vía oral · 10 días	Niños: 250 mg/dosis dos o tres veces al día; adolescentes o adultos: 500 mg/dosis dos veces al día	Fuerte, alto
Amoxicilina por vía oral · 10	50 mg/kg una vez al día, máximo 1 g	Fuerte, alto
Penicilina G benzatínica por vía intramuscular una vez	27 kg (60 lb): 600 000 U >27 kg (60 lb): 1,2 M U	Fuerte, alto
Cefalexina por vía oral · 10 días	Si es alérgico a la 20 mg/kg/dosis dos veces al día, máximo 500 mg/dosis	Fuerte, alto
Cefadroxilo por vía oral · 10 días	30 mg/kg una vez al día, máximo 1 g	Fuerte, alto
Clindamicina por vía oral · 10	7 mg/kg/dosis tres veces al día, máximo 300 mg/dosis	Fuerte, moderado
	12 mg/kg una vez, máximo 500 mg, luego 6 mg/kg al día, máximo 250 mg, durante 4 días	Fuerte, moderado
Claritromicina por vía oral · 10	7,5 mg/kg/dosis dos veces al día, máximo 250 mg/dosis	Fuerte, moderado

Asociación Americana del Corazón, Academia Americana de Pediatría (adaptado de Shulman et al. ²⁰¹²).

^aFuerza de la recomendación, nivel de evidencia (según se detalla en Shulman et al. 2012).

^bEvitar en caso de hipersensibilidad inmediata (tipo I) a la penicilina.

bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; po, por vía oral; im, intramuscular.

Tratamiento del GAS en niños con PANS o PANDAS

Con un nuevo diagnóstico de PANS, nuestra práctica habitual ha sido administrar un tratamiento antimicrobiano inicial para la infección estreptocócica aguda, tal y como se ha descrito anteriormente, independientemente de si se identifica o no el GAS en el momento del diagnóstico, de forma similar a las recomendaciones para el tratamiento inicial de la fiebre reumática (Gerber et al. 2009). Aunque se carece de datos de ensayos clínicos controlados, el diagnóstico y el tratamiento agresivos de la infección por GAS parecen prudentes como medio para mitigar el riesgo de lesión neuronal. En la práctica, la mayoría de los niños con PANDAS de aparición reciente experimentan una reducción de los síntomas neuropsiquiátricos en los días o semanas siguientes al tratamiento antimicrobiano activo contra la infección aguda por GAS (Murphy y Pichichero, 2002; Murphy et al., 2004; Snider et al. 2005; Falcini et al. 2013).

En el cuadro 3 se presenta un protocolo para el tratamiento recomendado de la infección en PANDAS.

Profilaxis antimicrobiana secundaria para niños con PANDAS

Actualmente no hay pruebas suficientes que respalden la profilaxis a largo plazo contra el estreptococo en niños con PANDAS. Se han realizado dos ensayos en niños con PANDAS. En uno de ellos, la profilaxis con penicilina V 250 mg dos veces al día no redujo ni las infecciones por GAS ni los síntomas neuropsiquiátricos (Garvey et al. 1999). Sin embargo, en un segundo ensayo, la penicilina V o la azitromicina administrada durante un año redujeron la frecuencia de infecciones por GAS en comparación con el año anterior en un 95% y un 96%, respectivamente, con las correspondientes reducciones de las exacerbaciones neuropsiquiátricas en un 75 % y un 56 % (Snider et al. 2005).

El beneficio potencial de la profilaxis antimicrobiana secundaria en niños con PANDAS bien definido radica en la posibilidad de prevenir lesiones neuronales derivadas de futuras exacerbaciones asociadas al GAS. Las evaluaciones prospectivas de 50 niños de la cohorte original de PANDAS demostraron que el 77 % de las 144 exacerbaciones estaban asociadas a GAS definitivo o probable (Swedo et al. 1998). Un estudio de seguimiento reciente de pacientes con PANS con o sin asociación demostrable con GAS al inicio (Frankovich et al. 2015) identificó una o más exacerbaciones asociadas al GAS en 14 de 19 (74%) casos. Estos grupos muestran que el GAS puede estar asociado temporalmente, si no causalmente, a aproximadamente 3 de cada 4 exacerbaciones de los síntomas en pacientes con PANDAS. Por lo tanto,

la prevención de las infecciones por GAS puede prolongar la remisión de los síntomas y disminuir el número de exacerbaciones de PANDAS.

Con este fin, los miembros del Consorcio suelen instaurar una profilaxis estreptocócica a largo plazo para los niños más gravemente afectados y para aquellos con múltiples exacerbaciones neuropsiquiátricas asociadas al GAS. La justificación del uso de medidas profilácticas secundarias es prevenir la recurrencia de síntomas intolerables y debilitantes, así como minimizar el posible riesgo a largo plazo secuelas o síntomas crónicos.

CUADRO 3. MANEJO DE LA INFECCIÓN EN EL PANDAS

1. Descartar causas infecciosas coexistentes mediante una historia clínica y una exploración física exhaustivas, respaldadas por pruebas de laboratorio adecuadas. Se han propuesto diversas infecciones que estimulan los síntomas del PANS, y estas deben diagnosticarse y tratarse según las prácticas habituales.
2. La guía provisional del cuadro 1 puede utilizarse para determinar la asociación con la infección por GAS. A los pacientes con pruebas "adecuadas" de asociación con una infección estreptocócica se les puede dar un diagnóstico provisional de PANDAS.
3. Para aquellos con PANDAS, se sugiere un tratamiento inicial para el GAS, que incluye un nuevo cultivo y un seguimiento según el "Tratamiento antimicrobiano primario para las infecciones estreptocócicas agudas" y el cuadro 2 anterior. A continuación, se puede iniciar una profilaxis continuada (véase el texto).
4. En los casos con faringitis por GAS documentada, es prudente realizar un frotis de garganta de seguimiento entre 2 y 7 días después del tratamiento, tal y como se recomienda actualmente para los niños con fiebre reumática. Se recomienda repetir el tratamiento si el resultado sigue siendo positivo.
5. También se recomienda una vigilancia continua de la infección estreptocócica en el paciente y en todos los miembros de la familia. Si aparece algún síntoma sospechoso en cualquier miembro de la familia u otra persona en contacto cercano, se indica un estudio diagnóstico precoz, seguido de un tratamiento inmediato para aquellos con infección por GAS documentada.

PANS, síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico; PANDAS, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones por estreptococos.

Para sopesar estos beneficios teóricos frente a los riesgos conocidos de la administración prolongada de antibióticos, es necesario considerar cuidadosamente los antecedentes y el estado clínico del paciente. Creemos que la decisión de instaurar una profilaxis antimicrobiana a largo plazo debe tomarse, preferiblemente, tras consultar con un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas o con un miembro del Consorcio de Investigación Clínica PANS/PANDAS. Cuando se opta por la prevención secundaria del GAS, los regímenes antimicrobianos deben basarse en las directrices elaboradas para la prevención de la fiebre reumática (Gerber et al. 2009).

Duración de la profilaxis antimicrobiana. La recomendación sobre la duración de la profilaxis dependerá de la experiencia que se vaya adquiriendo con las recaídas tardías durante el seguimiento prolongado de niños y adultos jóvenes con PANDAS. Las experiencias anecdóticas con recaídas tardías sugieren que el régimen preventivo debe continuar durante al menos uno o dos años después de que los síntomas hayan remitido. En el caso de los niños en remisión, algunos médicos optan por suspender la profilaxis con antibióticos durante los meses de verano, cuando se espera que la exposición al GAS sea menos frecuente. La profilaxis se reanuda en otoño, cuando el niño vuelve al colegio. Si el niño permanece sin síntomas durante el año escolar, los antibióticos pueden suspenderse por completo el verano siguiente. Parece razonable continuar la profilaxis hasta los 18 años en los casos más graves, pero debe individualizarse en función de la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones neuropsiquiátricas, el tiempo transcurrido desde la última exacerbación y el riesgo de exposición al GAS (por ejemplo, condiciones de hacinamiento, hermanos menores en el hogar o brotes de GAS en la escuela).

Tratamiento antimicrobiano del PANS no estreptocócico

Entre los pacientes con PANS sin evidencia de inicio de GAS, nuestra práctica habitual ha sido administrar un tratamiento antimicrobiano inicial como para la infección estreptocócica aguda, tal y como se ha descrito anteriormente, aunque no se identifique GAS en el momento del diagnóstico, ya que los estudios negativos no descartan por completo una fuente oculta de infección, como se ha descrito anteriormente. Esto es similar a las recomendaciones para el tratamiento inicial de la fiebre reumática (Gerber et al. 2009). Sin embargo, en los casos sin una relación clara con la infección por GAS, actualmente no se recomienda la profilaxis antimicrobiana a largo plazo. El riesgo de exacerbación de los síntomas puede ser independiente de las infecciones por GAS y la profilaxis antibiótica no ofrecería protección contra futuras recidivas. Para estos pacientes, se recomienda una estrecha vigilancia y el tratamiento precoz de la infección por GAS en el paciente y sus familiares (Cuadro 4). Se deben obtener cultivos de GAS durante los brotes de síntomas. Los cultivos positivos deben tratarse como se ha descrito anteriormente, en "Tratamiento antimicrobiano primario para las infecciones por estreptococos". Los brotes repetidos provocados por el GAS cambiarían el diagnóstico de PANS no estreptocócico a PANDAS.

Enfermedad estreptocócica en contactos de pacientes con PANDAS o PANS

En el momento de la primera manifestación, se debe prestar atención a los antecedentes familiares de faringitis, impétigo, dermatitis perianal y otros signos y síntomas de infecciones por GAS. Si es posible, se debe realizar un cultivo de GAS en un frotis de garganta a los familiares.

Es importante mantener una vigilancia continua frente a las infecciones por GAS en cualquier contacto cercano del paciente, ya que se han descrito exacerbaciones de los síntomas tras la exposición a un hermano con GAS, incluso cuando el paciente con PANDAS no presentaba signos evidentes de infección.

En familias con hermanos no afectados de entre 3 y 12 años, se debe acudir al médico de inmediato ante la aparición de síntomas que sean sugestivo de infección por estreptococo, es importante proteger no solo al paciente inicial, sino también a los hermanos, que pueden tener un mayor riesgo genético de padecer PANDAS (Dranitzki y Steiner, 2007; Lewin et al., 2011; observaciones personales no publicadas).

CUADRO 4. MANEJO DEL PANS NO ESTREPTOCÓCICO

1. Aunque en este documento se recomienda un tratamiento antimicrobiano inicial para los casos, tanto con evidencia de infección estreptocócica como sin ella, no se recomienda la profilaxis antibiótica secundaria a largo plazo contra las infecciones estreptocócicas en pacientes con PANS no estreptocócico (definido en el cuadro 1). Dado que no está clara la probabilidad de una recrudescencia futura inducida por GAS, los posibles beneficios no compensan los posibles efectos adversos de la exposición a antimicrobianos sobre la resistencia microbiana y sobre la microbiota protectora del huésped.
2. Los niños con PANS suelen experimentar una exacerbación de los síntomas neuropsiquiátricos durante la sinusitis intercurrente u otras infecciones no estreptocócicas. Estos deben evaluarse y tratarse rápidamente de acuerdo con las normas de práctica actuales.
3. Es posible que el GAS pueda desencadenar un brote de síntomas en niños con un diagnóstico inicial de PANS no estreptocócico. Por lo tanto, es importante que las familias estén atentas a una posible infección por GAS tanto en el paciente como en sus familiares cercanos.
4. Si el paciente con PANS o un contacto cercano tiene dolor de garganta, se debe tomar una muestra de la garganta y tratarla rápidamente si se identifica GAS.
5. Si el paciente con PANS presenta un aumento definitivo de los síntomas de PANS, se debe realizar una evaluación física cuidadosa para detectar una infección desencadenante. Las infecciones cutáneas, incluida la dermatitis perianal, justifican la realización de cultivos adecuados. Se debe realizar un frotis de garganta para detectar GAS, incluso en ausencia de faringitis clínica. También se puede realizar una serología para GAS (ASO y ADB) y una prueba de reacción en cadena de la polimerasa para detectar Neumonía por micoplasma. En el cuadro 5 se presenta una lista de pruebas de laboratorio seleccionadas para detectar infecciones.

Un plan para pacientes con PANS que han dado negativo en los estudios de GAS y que actualmente no están recibiendo profilaxis antimicrobiana diaria.

Infecciones distintas del GAS

Infecciones de las vías respiratorias superiores

La aparición y las exacerbaciones del PANS se asocian con mucha frecuencia a infecciones comunes del tracto respiratorio superior (Swedo et al. 1998; Murphy et al. 2014; Frankovich et al. 2015). En estos informes, rara vez se identificó el organismo causante específico. La rinosinusitis aguda (resfriado común), la otitis media y la sinusitis aguda o crónica se observan a menudo de forma anecdótica con la aparición inicial o las exacerbaciones del PANS. Estas infecciones deben diagnosticarse con prudencia

y tratarse según la práctica clínica habitual. En ausencia de un síndrome clínico sugestivo, las pruebas serológicas de diagnóstico de amplio espectro no específicas para diversos patógenos microbianos no suelen ser útiles.

La sinusitis es una de las infecciones más comunes que provocan el PANS. Deben seguirse las directrices para el tratamiento adecuado de la rinosinusitis aguda y crónica (Slavin et al. 2005; Wald et al. 2013; Hamilos 2016). Aunque debe evitarse el sobrediagnóstico, se recomienda prestar especial atención a los casos que cumplan los criterios diagnósticos de sinusitis aguda o crónica. Cuando está indicado el tratamiento antimicrobiano, se prefiere generalmente la amoxicilina-clavulanato para la sinusitis aguda en niños con PANS o PANDAS moderados o graves, y para aquellos que han sido tratados recientemente con otros antibióticos. En caso de sinusitis crónica o recurrente, se debe considerar la derivación a un especialista. Siempre que sea posible, se deben utilizar inicialmente terapias que eviten los antimicrobianos.

Influenza o gripe

La influenza se ha documentado a menudo de forma anecdótica tanto en la fase inicial como en las exacerbaciones del PANS. Se recomienda encarecidamente la vacunación anual contra la influenza a los pacientes con PANS y a todas las personas que estén en contacto cercano con ellos. Esta vacuna debe administrarse de acuerdo con las directrices anuales sobre la influenza de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2016a).

Dado que la influenza es muy contagiosa, durante la temporada gripal es conveniente mantener una buena higiene de las manos, toser correctamente y evitar el contacto cercano con personas enfermas. Los síntomas típicos de la gripe incluyen aparición repentina de fiebre, mialgia, malestar general, dolor de garganta y tos. Es prudente estar atentos a los síntomas de la gripe en los pacientes y sus familiares durante los periodos de epidemia en la comunidad, y buscar rápidamente un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Los inmunoensayos rápidos para la gripe más antiguos son muy específicos, pero solo tienen una sensibilidad del 50%-70%, por lo que solo son útiles si dan positivo. Existen nuevos ensayos rápidos y altamente sensibles de ácido nucleico para la gripe, que se pueden realizar con muestras de frotis de la parte anterior de la nariz (ensayo Alere™ Influenza A&B, Alere-Scarborough, Scarborough, ME) o de la nasofaringe (Cobas influenza A/B PCR, Roche Molecular Diagnostics, Indianapolis, IN).

El diagnóstico clínico y el tratamiento de la gripe se consideran adecuados sin pruebas de laboratorio para cualquier persona con síntomas compatibles durante epidemias activas de gripe en la comunidad; deben seguirse las directrices actuales para el diagnóstico y el tratamiento (Centros para el Control de Enfermedades, 2016a). En adultos, el tratamiento antiviral con oseltamivir oral o zanamivir inhalado es más eficaz en las primeras 48 horas de la enfermedad. Sin embargo, no se debe retrasar el inicio del tratamiento antiviral más allá de ese plazo de 48 horas en el caso de los niños, que pueden excretar el virus durante periodos más largos que los adultos.

Bacteria mycoplasma pneumoniae

La *M. pneumoniae* es un desencadenante sospechoso, aunque aún no demostrado, del PANS. La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* son indistinguibles de las infecciones virales comunes del tracto respiratorio superior. Aunque la tos es un síntoma común en la infección aguda, el síndrome característico de tos persistente, que a menudo se presenta de forma secuencial

en varios miembros de la familia, es menos común (Academia Americana de Pediatría, 2015b). El diagnóstico definitivo se realiza mejor con un análisis molecular específico para *M. pneumoniae*. Este análisis, que está disponible en varios laboratorios de referencia comerciales, puede realizarse en secreciones nasofaríngeas o faríngeas. Un título de IgG en aumento, que requiere sueros agudos y convalecientes, también puede ser diagnóstico (Medjo et al. 2014). Los títulos de IgG contra *M. pneumoniae* pueden estar elevados de por vida; un único título elevado de IgG sin respuesta de IgM ni PCR positiva no es indicativo de infección actual. Además, la fiabilidad de una única serología de IgM ha sido inconsistente entre los distintos estudios y a menudo es propensa a dar falsos positivos (Thurman et al. 2009; Bradley et al. 2011; Medjo et al. 2014). Los resultados positivos del ELISA de IgM deben confirmarse mediante pruebas de inmunofluorescencia indirecta (Smith, 1986). Sin embargo, el diagnóstico molecular combinado con pruebas serológicas proporciona el diagnóstico más preciso.

M. pneumoniae, diagnosticada serológicamente con anticuerpos IgM y aumento de los títulos serológicos de IgG (Yis 2008) o reacción en cadena de la polimerasa (Al-Zaidy 2015), se ha relacionado con varios síndromes neurológicos, entre ellos encefalitis, encefalomiелitis aguda diseminada, miелitis transversa, parálisis de nervios periféricos, enfermedad cerebelosa y miastenia gravis. Entre los síndromes neurológicos asociados a la infección por *M. pneumoniae* documentada mediante PCR, los casos se pudieron separar clínicamente en infección activa y síndromes postinfecciosos. Estos se produjeron, respectivamente, en un plazo de 7 días o de 7 días o más después de la aparición de los síntomas respiratorios prodrómicos (Al-Zaidy et al. 2015). Por otra parte, las exacerbaciones del síndrome de Tourette también se han relacionado con *M. pneumoniae* (Müller et al. 2000), y los anticuerpos contra *M. pneumoniae* se detectaron con mucha más frecuencia en pacientes con síndrome de Tourette que en los controles (Müller et al. 2004). Estos hallazgos hacen probable que el micoplasma también pueda inducir PANS, aunque aún no se han descrito casos bien documentados.

La neumonía por *M. pneumoniae* puede tratarse con macrólidos, azitromicina o tetraciclinas. La resistencia a los macrólidos ha alcanzado aproximadamente el 10 % en los últimos años (Diaz et al. 2015), mientras que la resistencia a la tetraciclina sigue siendo baja.

Borreliosis de Lyme

El TOC a veces se presenta en pacientes con enfermedad de Lyme (Fallon et al. 1993, 1998; Fallon y Nields 1994). Otros síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos similares al PANS del síndrome post-Lyme incluyen distracción, bajo rendimiento escolar, irritabilidad, depresión, insomnio y sensibilidad a la luz y/o al sonido (Tager et al. 2001). También se han descrito comportamientos oposicionistas, trastornos de ansiedad y TDAH (Fallon et al., 1998). Además, un caso clínico describió a un niño con enfermedad de Lyme que presentaba un síndrome de Tourette de aparición aguda que se resolvió con tratamiento antibiótico (Riedel et al., 1998). Sin embargo, hasta la fecha, no conocemos ningún caso inequívoco de PANS asociado a la enfermedad de Lyme.

El diagnóstico de PANS post-Lyme debe limitarse a los niños que: (1) presentan síntomas diagnósticos de PANS después de una enfermedad compatible con la enfermedad de Lyme clínica y (2) viven en regiones donde se ha establecido la presencia de la enfermedad de Lyme. En los Estados Unidos, esto se limita casi exclusivamente a los seis estados de Nueva Inglaterra, Nueva York, Nueva Jersey, Pensilvania, Maryland, Virginia, Minnesota y Wisconsin. También se han detectado algunos casos en zonas

localizadas de Dakota del Norte, Iowa, Indiana, Virginia Occidental, Illinois y California (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2016b). Es poco probable que los niños fuera de estas regiones tengan una infección por Lyme, incluso si dan positivo en las pruebas de laboratorio. Es más probable que la serología positiva para *Borellia burgdorferi* sea un falso positivo en estas zonas. El diagnóstico de la enfermedad de Lyme requiere una serología de cribado positiva que debe confirmarse mediante la prueba Western blot, interpretada según las directrices de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades 2016c).

Otras infecciones y afecciones que pueden provocar inflamación

Se han mencionado una serie de infecciones adicionales, entre ellas infecciones gastrointestinales, infecciones dentales, herpes simple, varicela, virus de Epstein-Barr, enterovirus y otras, así como la enfermedad de Kawasaki y la púrpura anafiloide, en asociación con la aparición o exacerbación de los síntomas del PANS en un pequeño número de casos (Allen et al. 1995; Swedo et al. 1998; Murphy et al. 2014; Frankovich et al. 2015). Dado su número y variedad, parece probable que muchos desencadenantes infecciosos aparentes puedan activar los síntomas a través de mecanismos de activación inmunitaria inespecíficos. Todas las infecciones intercurrentes deben considerarse y tratarse de forma individual, de acuerdo con las directrices existentes. En algunos casos, la aparición y las exacerbaciones pueden producirse en ausencia de cualquier infección reconocible, lo que sugiere que pueden intervenir mecanismos patológicos adicionales.

Evaluación de la infección en el momento inicial o durante las exacerbaciones del PANS o PANDA

Es importante considerar cuidadosamente las posibles infecciones desencadenantes tanto en la fase inicial como en las exacerbaciones de los síntomas del PANS o el PANDAS. Se debe obtener un historial detallado de las exposiciones a enfermedades contagiosas, teniendo en cuenta sus periodos de incubación asociados. Son de especial interés las exposiciones recientes a faringitis estreptocócica o infecciones cutáneas. La exposición a alguien con tos persistente en las 1-4 semanas anteriores aumenta la posibilidad de *M. pneumoniae*. La adquisición de cualquier enfermedad respiratoria o febril durante los periodos de actividad gripal en la comunidad sugiere fuertemente el diagnóstico, más aún si hubo una exposición cercana conocida en los 2-3 días anteriores.

La exploración física debe centrarse en la infección en cualquier localización, incluyendo dental, faríngea, linfática, perianal y cualquier otra localización cutánea.

En el cuadro 5 se ofrecen algunas opciones para el diagnóstico microbiológico de laboratorio durante el inicio o la exacerbación. Estas incluyen frotis de garganta o piel para GAS y niveles séricos seriados de ASO y ADB en comparación con los niveles anteriores, si se dispone de ellos.

CUADRO 5. EVALUACIONES DE LABORATORIO DE INFECCIÓN EN NIÑOS CON PANS

Pruebas de laboratorio en la primera manifestación
– Frotis de garganta para prueba rápida de GAS y/o cultivo
– ASO, ADB; repetir en 2-6 semanas para detectar aumento o disminución de anticuerpos
– Frotis de garganta o nasofaríngeo para PCR de <i>M. pneumoniae</i>

– IgG e IgM de <i>M. pneumoniae</i> (anticuerpos fluorescentes IgM confirmatorios si son positivos)
– Pruebas para otras infecciones sospechosas según la historia clínica y la exploración física
– Nivel de vitamina D 25OH
– Otras evaluaciones médicas (pruebas inmunológicas, autoinmunes, etc., según se indique en otra parte)
– Evaluación de los familiares y otras personas de contacto cercano Frotis de garganta electivo para GAS
Evaluación de otras infecciones según la historia clínica.
Pruebas de laboratorio en las visitas de seguimiento rutinarias
– Frotis de garganta electivo para GAS si no se está recibiendo un antimicrobiano eficaz contra el GAS
– ASO electivo, ADB
– Niveles de <i>M. pneumoniae</i> electivos, como se ha descrito anteriormente
– Nivel de vitamina D 25OH electivo
Pruebas de laboratorio durante la exacerbación de los síntomas neuropsiquiátricos
– Frotis de garganta para GAS
– ASO electivo, ADB
– Niveles de títulos de <i>M. pneumoniae</i> como se ha descrito anteriormente
– PCR de <i>M. pneumoniae</i> en garganta o nasofaringe electiva
– Pruebas para otras infecciones sospechadas en función de los antecedentes y la exploración física
– Nivel de vitamina D 25OH electiva
– Evaluar a los familiares y otros contactos cercanos Frotis de garganta electivo para GAS
Evaluación de otras infecciones en función de los antecedentes.
Pruebas de laboratorio para el seguimiento de la infección aguda por GAS
– ASO, ADB para diagnosticar una infección auténtica
– Repetir el frotis de garganta; volver a tratar si sigue siendo positivo. Pruebas de laboratorio para contactos cercanos con faringitis
– Frotis de garganta para prueba rápida y/o cultivo de GAS; tratar si es positivo
– Si se ha diagnosticado y tratado GAS, repetir el cultivo entre 2 y 7 días después de completar el tratamiento; volver a tratar si sigue siendo positivo.

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Pacientes que reciben antimicrobianos profilácticos deben ser incluidos, como medio para identificar el fracaso del régimen profiláctico. Se puede enviar un frotis nasofaríngeo o de garganta para realizar una PCR de *M. pneumoniae*, junto con serología de IgG e IgM para *M. pneumoniae*. El valor de los estudios serológicos de GAS y *Mycoplasma* se ve reforzado si se dispone de niveles de anticuerpos seriados previos para comparar. Los ensayos inmunológicos rápidos más antiguos para el antígeno de la gripe son específicos, pero no detectan aproximadamente un tercio de los casos (Chartrand et al., 2012); estos ensayos solo son útiles si dan positivo. Las pruebas moleculares más recientes para el ácido nucleico de la gripe mencionadas anteriormente son muy sensibles, rápidas y específicas (véase Influenza, más arriba).

Vacunas

Los niños con PANS y PANDAS deben recibir las vacunas infantiles estándar, siguiendo las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Médicos de Familia (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2016a). El paciente y todos los miembros de la familia deben recibir la vacuna anual contra la influenza, tal y

como se describe en el apartado "Influenza" (descrito anteriormente).

Hemos observado que los brotes de síntomas después de la vacunación infantil rutinaria, o con la vacuna neumocócica polisacárida, son relativamente poco frecuentes, breves y manejables con agentes antiinflamatorios no esteroideos

Papel de la adenotonsilectomía

No hay ensayos prospectivos controlados disponibles sobre la adenoidectomía y la amigdalectomía para el PANDAS. Aunque pequeñas series de casos sugieren que puede producirse una mejoría tras la amigdalectomía y/o la adenoidectomía (Demesh et al. 2015), un estudio retrospectivo comparativo encontró que ni la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos ni los anticuerpos estreptocócicos diferían entre los pacientes con adenoidectomía y/o amigdalectomía previa (Murphy et al. 2013). En la mayoría de los casos, la intervención se había realizado antes del inicio del PANDAS. En un estudio prospectivo reciente con 120 niños con PANDAS, se comparó a 56 que se sometieron a amigdalectomía y/o adenoidectomía con 64 controles no operados. Durante un seguimiento secuencial de más de dos años, el grupo quirúrgico no difirió del grupo de control en cuanto a la progresión de los síntomas, los anticuerpos estreptocócicos y neuronales o la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos (Pavone et al., 2014). Creemos que las indicaciones para la amigdalectomía y/o la adenoidectomía deben limitarse a las recomendadas para la población general, como los trastornos respiratorios del sueño o las infecciones frecuentes por GAS (Baugh et al. 2011). Si se realiza la cirugía, los tejidos extirpados deben someterse a un cultivo de GAS, ya que es frecuente la infección oculta por GAS en las amígdalas o las adenoides (Saslaw et al. 1962; Gul et al. 2007; Lee et al. 2008).

Papel de los probióticos

No hay evidencia clínica de que ningún probiótico afecte la sintomatología neuropsiquiátrica. Sin embargo, esta es un área de investigación en curso, ya que hay evidencia de modelos animales y estudios in vitro de que la flora intestinal puede modular las reacciones inmunitarias y la susceptibilidad a las infecciones (O'Mahony et al. 2015; Ignacio et al. 2016). No obstante, esta investigación sobre probióticos se encuentra aún en una fase muy temprana y solo ahora están empezando a surgir datos que apuntan a los mecanismos críticos implicados. En la actualidad, sin embargo, no hay evidencia clínica de que ninguno de los probióticos disponibles modula los síntomas neuropsiquiátricos en niños con PANS. Ciertos probióticos (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus*) pueden utilizarse para reducir la diarrea asociada al tratamiento antimicrobiano (Goldenberg et al. 2015).

Vitamina D

Los receptores de vitamina D están presentes en la mayoría de las clases de células inmunitarias. Su acción potencia varias defensas inmunitarias, incluida una potente actividad microbicida intracelular mediada por las catelicidinas y la LL-37 (Gunville et al. 2013). Muchos estudios han informado de una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y el aumento de la frecuencia de diversas infecciones (Thornton et al. 2013), entre ellas el GAS (Nseir et al. 2012) y la amigdalofaringitis recurrente (Yildiz et al. 2012). Son pocos los estudios prospectivos que demuestran si la profilaxis con vitamina D puede prevenir las infecciones. Sin embargo, la mayoría de los ensayos pediátricos disponibles

demuestran una reducción de las infecciones del tracto respiratorio (Charan et al. 2012; Ali y McDevitt 2015; Xiao et al. 2015). Esto incluye un estudio en el que la gripe se redujo aproximadamente a la mitad en escolares que tomaban 1200 UI de vitamina D3 al día (Urashima et al. 2010). Un estudio con niños propensos a la otitis mostró protección frente a nuevas recurrencias cuando recibieron 1000 UI de vitamina D3 al día (Marchisio et al. 2013). En este último estudio, el grado de protección se correlacionó con los niveles séricos finales de 25-hidroxivitamina D en un rango de hasta 40 ng/ml o más.

Además de su papel en la defensa contra las infecciones, también hay pruebas de que la vitamina D activa mecanismos inmunorreguladores con el potencial de regular a la baja los procesos autoinmunes (Peelen et al. 2011; Antico et al. 2012; Rolf et al. 2014). Seis de los siete ensayos de tratamiento en diversas afecciones inflamatorias mostraron reducciones de los marcadores inflamatorios con el tratamiento con vitamina D3, especialmente cuando los niveles iniciales de vitamina D eran bajos (Cannel et al. 2015). Cabe destacar que el tratamiento con vitamina D3 mejoró los resultados en pacientes con esclerosis múltiple, otra afección de autoinmunidad del sistema nervioso central (Rotstein et al. 2015).

En conjunto, los resultados proporcionan pruebas indirectas que respaldan la optimización de los niveles de vitamina D en niños con síntomas neuropsiquiátricos provocados por infecciones. No se ha establecido el nivel óptimo de 25-hidroxivitamina D en suero. Sobre la base de esta evidencia limitada, actualmente tratamos a los pacientes con PANS con vitamina D3 según sea necesario para mantener el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/mL (75 nmol/L), similar al recomendado por la Sociedad Endocrina (Holick et al. 2011). Esto se puede lograr normalmente con una combinación de un multivitamínico estándar para niños y un suplemento de vitamina D3 de 1000 U al día para niños de 5 años o menos, o de 2000 U al día para los de 6 años o más, dosis que se encuentran dentro de los límites máximos recomendados por el Instituto de Medicina para niños mayores de 1 año (Ross et al. 2011). El nivel sérico de 25-OH vitamina D puede controlarse cada 3-12 meses, dependiendo de la adecuación de los niveles. Cabe destacar que el invierno, el exceso de grasa corporal y la raza negra, hispana o asiática son factores de riesgo significativos para la insuficiencia de vitamina D (Saggese et al. 2015). El omega-3, los aceites de pescado y el aceite de hígado de bacalao pueden contener cantidades importantes de vitamina D; su uso puede provocar hipervitaminosis.

Conclusión

Este artículo está diseñado para proporcionar una guía clínica práctica inicial para el tratamiento de las infecciones en el PANS y su subgrupo, el PANDAS. Se revisan las relaciones que vinculan el PANS/PANDAS con el GAS y otras infecciones. Se proponen criterios para un diagnóstico retrospectivo operativo de la infección por GAS adecuado para el diagnóstico del PANDAS. Se sugiere un tratamiento antiestreptocócico inicial para prácticamente todos los casos recién diagnosticados de PANS. Se sugiere la profilaxis antimicrobiana secundaria crónica de las infecciones estreptocócicas para los niños con PANDAS que presenten síntomas neuropsiquiátricos graves o exacerbaciones recurrentes asociadas a infecciones por GAS. Para todos los demás, se recomienda la vigilancia de la infección por GAS tanto en el paciente como en sus contactos cercanos. Dado que cualquier infección intercurrente puede provocar un brote de síntomas, se justifica una observación estrecha con el tratamiento adecuado para cualquier infección intercurrente tratable. Se proporciona una guía para la evaluación de la infección en

el momento de la aparición inicial o en las exacerbaciones de los síntomas neuropsiquiátricos. Se recomienda la vacunación infantil rutinaria y la atención al nivel de vitamina D. También se presentan los datos actuales que sugieren la utilidad limitada de la adenotonsilectomía y los probióticos.

Las directrices proporcionadas se basan en datos siempre que es posible y en el mejor criterio actual de investigadores experimentados, tal y como se indica en el texto. Las áreas que requieren más estudio incluyen la identificación de posibles cepas estreptocócicas encefalitogénicas específicas, mejores pruebas serológicas para el diagnóstico retrospectivo de infecciones por GAS, la justificación prospectiva de la profilaxis antimicrobiana secundaria contra el GAS y una mayor aclaración de los mecanismos de la autoinmunidad inducida por el GAS. La clara implicación de la activación inmunitaria inespecífica de los síntomas pone de relieve la necesidad de dilucidar las vías comunes que podrían estar implicadas. También es necesario buscar otros autoanticuerpos neuropatológicos y mimetismos moleculares que impliquen fuentes microbianas u otras fuentes antigénicas, así como aclarar las funciones específicas de la gripe, el *Mycoplasma* y otras infecciones en esta enfermedad. Por último, es necesario evaluar prospectivamente la seguridad y la utilidad de los modos de prevención de la infección sugeridos.

Importancia clínica

El tratamiento clínico de los niños con PANS suele ser difícil y, en la actualidad, no existen directrices científicas establecidas. Este artículo, elaborado por el Consorcio de Investigación sobre PANS/PANDAS, es un intento de ofrecer un enfoque práctico para el tratamiento de los componentes infecciosos basado en los conocimientos actuales y la experiencia de los miembros del Consorcio. Los artículos adjuntos del Consorcio tratan sobre el tratamiento psiquiátrico e inmunomodulador.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo prestado por PANDAS Network y Leda J. Sears Trust.

Divulgaciones

Máster en Ciencias, Doctor en Medicina, Máster en Salud Pública, sin afiliación. S.E.S., Doctor en Medicina, empleado del Instituto Nacional de Salud Mental. Máster en Ciencias Políticas, Doctor en Medicina, sin afiliación. T.K.M., MD, NIH/ NIMH: 1R01MH093381-01A1, 1R21MH087849-01A1, 1R01HD080096-01A1, R34; Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: 5U01DD000509-02; Fundación Internacional para el TOC; AstraZeneca Pharmaceuticals; Sunovion Pharmaceuticals, Inc.; F. Hoffmann- LaRoche Ltd; Red PANDAS; Neurocrine Biosciences, Inc.; Auspex Pharmaceuticals; Teva Pharmaceuticals; Shire Pharmaceuticals; Pfizer, Inc.; Hospital General de Massachusetts; Psyadon Pharmaceuticals, Inc.; Forest Research Institute, Inc.; Asociación del Síndrome de Tourette.

Referencias bibliográficas

- Al-Zaidy SA, MacGregor D, Mahant S, Richardson SE, Bitnun A: Neurological complications of PCR-Proven *M. pneumoniae* Infections in Children: Prodromal illness duration may reflect pathogenic mechanism. *Clin Infect Dis* 61:1092–1098, 2015.
- Ali SR, McDevitt H: Question 1: Does vitamin D supplementation prevent acute lower respiratory tract infections in children? *Arch Dis Child* 100:892–895, 2015.
- Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE: Case study: A new infection- triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:307–311, 1995. American Academy of Pediatrics: Group A streptococcal infections. In: Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases, 2015a. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
- American Academy of Pediatrics: *Mycoplasma pneumoniae* and other *Mycoplasma* species infections. In: Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases, 2015b.
- Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 12:127–36, 2012.
- Ayoub E, Wannamaker L: Evaluation of the streptococcal desoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. *Pediatrics* 29:527–538, 1962.
- Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, Darrow DH, Giordano T, Litman RS, Li KK, Mannix ME, Schwartz RH, Setzen G, Wald ER, Wall E, Sandberg G, Patel MM; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation: Clinical practice guideline: Tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144:S1–S30, 2011.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 53:e25–e76, 2011.
- Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, Klein J, Moses AE, Somnier FE, Leckman JF, Swedo SE, Cunningham MW, Joel D: Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: A novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 237:2076–2087, 2012.
- Cannell JJ, Grant WB, Holick MF: Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol* 6:e983401, 2015.
- Casey JR, Kahn R, Gmoser D, Atlas E, Urbani K, Lubner S, Pellman H, Pichichero ME: Frequency of symptomatic relapses of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis in children from 4 pediatric practices following penicillin, amoxicillin, and cephalosporin antibiotic treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 47:549–554, 2008. Centers for Disease Control and Prevention: Seasonal influenza. Information for health professionals. 2016a. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm> (Accessed March, 2017).
- Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease maps. 2016b. <https://www.cdc.gov/lyme/stats/maps.html>. (Accessed March, 2017).
- Centers for Disease Control and Prevention: Lyme disease: two-Step laboratory testing process. 2016c. <https://www.cdc.gov/lyme/diagnostictesting/LabTest/TwoStep/index.html>. (Accessed March, 2017).
- Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE: Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. PANS Collaborative

- Consortium. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:3–13, 2015.
- Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P: Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 3:300–303, 2012.
- Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M: Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 156:500–511, 2012.
- Clegg HW, Giftos PM, Anderson WE, Kaplan EL, Johnson DR: Clinical perineal streptococcal infection in children: Epidemiologic features, low symptomatic recurrence rate after treatment, and risk factors for recurrence. *J Pediatrics* 167:687–693, 2015.
- Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, Zuccolo J, Zuccolo A, Kovoov A, Swedo SE, Cunningham MW: Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: Implications in human disease. *J Immunol* 191:5524–5541, 2013.
- Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Stoner J, Chang K, Cunningham MW: Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:76–85, 2015.
- Cunningham MW, Cox CJ: Autoimmunity against dopamine receptors in neuropsychiatric and movement disorders: A review of Sydenham chorea and beyond. *Acta Physiol (Oxf)* 216:90–100, 2016.
- Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, Nolan TM, Carapetis JR: Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics* 120:950–957, 2007.
- Demesh D, Virbalas JM, Bent JP: The role of tonsillectomy in the treatment of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 141:272–275, 2015.
- Diaz MH, Benitez AJ, Winchell JM: Investigations of *Mycoplasma pneumoniae* infections in the United States: Trends in molecular typing and macrolide resistance from 2006 to 2013. *J Clin Microbiol* 53:124–130, 2015.
- Dileepan T, Smith ED, Knowland D, Hsu M, Platt M, Bittner-Eddy P, Cohen B, Southern P, Latimer E, Harley E, Agalliu D, Cleary PP: Group A *Streptococcus* intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest* 126:303–317, 2016.
- Dranitzki Z, Steiner I: PANDAS in siblings: A common risk? *Eur J Neurol* 14:e4, 2007.
- Eshel G, Lahat E, Azizi E, Gross B, Aladjem M: Chorea as a manifestation of rheumatic fever—a 30-year survey (1960–1990). *Eur J Pediatr* 152:645–646, 1993.
- Falcini F, Lepri G, Rigante D, Bertini F, Matucci Cerinic M: FPREs-FINAL-2252: Descriptive analysis of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with *Streptococcus* infection (PANDAS) in a cohort of 65 Italian patients. *Pediatr Rheumatol* 11 (Suppl 2):242, 2013.
- Fallon B, Nields J, Parsons B, Liebowitz MR, Klein DF: Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis. *J Clin Psychiatry* 54:263–268, 1993.
- Fallon BA, Nields JA: Lyme disease: A neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry* 151:1571–1583, 1994.
- Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA: The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr Clin North Am* 21:693–703, 1998.
- Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K: Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:38–47, 2015.
- Frankovich J, Swedo S, Murphy T, Dale RC, Agalliu D, Williams K, Daines M, Hornig M, Chugani H, Sanger T, Muscal E, Pasternack M, Cooperstock M, Gans H, Zhang Y, Cunningham M, Bernstein G, Bromberg R, Willett T, Brown K, Farhadian B, Chang K, Geller D, Hernandez J, Sherr J, Shaw R, Latimer E, Leckman J, Thienemann M: Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Part II—Use of immunomodulatory therapies. *J Child Adolesc Psychopharm* 2017 [E-pub ahead of print] DOI: 10.1089/cap.2016.0148.
- Garvey MA, 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. *Biol Psychiatry* 45:1564–1571, 1999.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation* 119:1541–1551, 2009.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 22:12, 2015.
- Gul M, Okur E, Ciragil P, Yildirim I, Aral M, Akif Kilic M: The comparison of tonsillar surface and core cultures in recurrent tonsillitis. *Am J Otolaryngol* 28:17317–17326, 2007.
- Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA: The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 12:239–245, 2013.
- Hamilos DL: Chronic rhinosinusitis: Management. In: *UpToDate*. Edited by Post, TW. Waltham, MA, UpToDate, 2016.
- Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI: A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci* 24:1780–1791, 2004.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM: Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911–1930, 2011.
- Ignacio A, Morales CI, Camara NO, Almeida RR: Innate sensing of the gut microbiota: Modulation of inflammation and autoimmune diseases. *Front Immunol* 7:54–65, 2016.
- Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL: The human immune response to streptococcal extracellular antigens: Clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis* 50:481–490, 2010.
- Kaplan E, Ferrieri P, Wannamaker L: Comparison of the antibody response to streptococcal cellular and extracellular antigens in acute pharyngitis. *J Pediatr* 84:21–28, 1974.
- Kaplan EL, Huew BB: The sensitivity and specificity of an agglutination test for antibodies to streptococcal extracellular antigens: A quantitative analysis and comparison of the Streptozyme test with the anti-streptolysin O and anti-deoxyribonuclease B tests. *J Pediatr* 96:367–373, 1980.

- Kaplan EL, Rothmel CD, Johnson DR: Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: Normal values for children ages 2 to 12 in the United States. *Pediatrics* 101:86–88, 1998.
- Kaplan EL, Top FH Jr, Dudding BA, Wannamaker LW: Diagnosis of streptococcal pharyngitis: Differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis* 123:490–501, 1971.
- Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW: Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 9:914–920, 2003.
- Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW: Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity* 39:21–29, 2006a.
- Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW: Antibody mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 179:173–179, 2006b.
- Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW: Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *J Immunol* 178:7412–7421, 2007.
- Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R: Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics* 134:e956–e965, 2014.
- Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL; Tourette Syndrome Study Group: Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: A prospective blinded cohort study. *Pediatrics* 121:1188–1197, 2008.
- Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC: Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 134:771–781, 2014.
- Leckman JF, King RA, Gilbert DL, Coffey BJ, Singer HS, Dure LS 4th, Grantz H, Katsoyich L, Lin H, Lombroso PJ, Kawikova I, Johnson DR, Kurlan RM, Kaplan EL: Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: A prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:108–118, 2011.
- Lee JH, Uhl JR, Cockerill FR 3rd, Weaver AL, Orvidas LJ: Real-time PCR vs standard culture detection of group A beta-hemolytic streptococci at various anatomic sites in tonsillectomy patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:1177–1181, 2008.
- Leslie DL, Kozma L, Martin A, Landeros A, Katsoyich L, King RA, Leckman JF: Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: A case-control study among privately insured children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:1166–1172, 2008.
- Lewin AB, Storch EA, Murphy TK: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus in identical siblings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21:177–182, 2011.
- H, Williams KA, Katsoyich L, Findley DB, Grantz H, Lombroso PJ, King RA, Bessen DE, Johnson D, Kaplan EL, Landeros-Weisenberger A, Zhang H, Leckman JF: Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 67:684–691, 2010.
- Logan LK, McAuley JB, Shulman ST: Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics* 129:e798–e802, 2012.
- Lotan D, Benhar I, Alvarez K, Mascaro-Blanco A, Brimberg L, Frenkel D, Cunningham MW, Joel D: Behavioral and neural effects of intra-striatal infusion of anti-streptococcal antibodies in rats. *Brain Behav Immun* 38:249–262, 2014.
- Luo F, Leckman JF, Katsoyich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, Lombroso PJ, King RA, Bessen DE: Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: Relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics* 113:e578–e585, 2004.
- Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Ter-ranova L, Tirelli S, Esposito S, Principi N: Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J* 32:1055–1060, 2013.
- Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M, Cardona F, Creti R, Nardocci N, Orefici G, Veneselli E, Rizzo R; Italian Tourette Syndrome Study Group: The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: A study on a large service-based cohort. *Dev Med Child Neurol* 53:951–957, 2011.
- McCarty M: The antibody response to streptococcal infections. In: *Streptococcal Infections*. Edited by McCarty M. New York: Columbia University Press, 1954, pp. 130–142.
- Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic S, Nikolic D, Lukac M, Djukic S: Mycoplasma pneumoniae as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: Clinical features and laboratory diagnosis. *Ital J Pediatr* 40:104, 2014.
- Mell LK, Davis RL, Owens D: Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 116:56–60, 2005.
- Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ, Segurado E, Justicia JL, Juárez C: Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 98:671–677, 1996.
- Müller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M: Childhood Tourette's syndrome and infection with Mycoplasma pneumoniae. *Am J Psychiatry* 157:481–482, 2000.
- Müller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M: Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 129:119–125, 2004.
- Murphy ML, Pichichero M: Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:356–361, 2002.
- Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, Lewis MH, Goodman WK: Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry* 55:61–68, 2004.
- Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, Storch EA, Yang MC, Mann G, Goodman WK, Swedo SE: Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children. *Biol Psychiatry* 61:279–284, 2007.
- Murphy TK, Eric A, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK: Clinical factors associated with PANDAS. *J Pediatr* 160:314–319, 2012.
- Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, Storch EA, Mutch PJ: Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A Streptococcus. *Pediatr Infect Dis J* 32:834–838, 2013.

- Murphy TK, Gerardi DM, Leckman JF: Pediatric acute-onset neuro- psychiatric syndrome. *Psychiatr Clin N Am* 37:353–374, 2014.
- Murphy TK, Parker-Athill EC, Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ: Cefdinir for recent-onset pediatric neuropsychiatric disorders: A pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:57–64, 2015.
- Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker-Athill EC, Hanks CE, Lewin AB, Storch EA, Toufexis MD, Dadlani GH, Rodriguez CA: Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:14–25, 2015.
- Nseir W, Mograbi J, Abu-Rahme Z, Mahamid M, Abu-Elheja O, Shalata A: The association between vitamin D levels and recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Int J Infect Dis* 16:e735–e738, 2012.
- O'Dwyer K, Hackel M, Hightower S, Hoban D, Bouchillon S, Qin D, Aubart K, Zalacain M, Butler D: Comparative analysis of the anti-tubercular activity of a novel peptide deformylase inhibitor, GSK1322322. *Antimicrob Agents Chemother* 57:2333–2342, 2013.
- O'Mahony SM, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF: The microbiome and childhood diseases: Focus on brain-gut axis. *Birth Defects Res C Embryo Today* 105:296–313, 2015.
- Obregon D, Parker-Athill EC, Tan J, Murphy T: Psychotropic effects of antimicrobials and immune modulation by psychotropics: Implications for neuroimmune disorders. *Neuropsychiatry (London)* 2:331–343, 2012.
- Pavone P, Rapisarda V, Serra A, Nicita F, Spalice A, Parano E, Rizzo R, Maiolino L, Di Mauro P, Vitaliti G, Coco A, Falsaperla A, Trifiletti RR, Cocuzza S: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection: The role of surgical treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27:371–378, 2014.
- Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW, Hupperts R, Damoiseaux J: Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: A review. *Autoimmun Rev* 10:733–743, 2011.
- Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, Pichichero ME, Runyan DK, Miller WC, Snider LA, Swedo SE: Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 848–856, 2004.
- Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, Wilske B, Müller N: Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet* 351:418–419, 1998.
- Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J: Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1317:84–91, 2014.
- Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (eds). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington (DC): National Academies Press, 2011.
- Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Carruthers RL, Musallam AJ, Kivisakk P, Weiner HL, Glanz B, Chitnis T: Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e167, 2015.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Caramo CA Jr, Mallet E, Fanos M, Shaw NJ, Holick MF: Vitamin D in childhood and adolescence: An expert position statement. *Eur J Pediatr* 174:565–576, 2015.
- Saslaw MS, Jablon JM, Jenks SA, Branch CC: beta-hemolytic streptococci in tonsillar tissue. The efficacy of penicillin. *Am J Dis Child* 103:19–26, 1962.
- Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernandez G, Cuesta J, de las Heras M, Lluch M, Fernandez M: Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. *Allergy* 51:383–386, 1996.
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM: Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 126:e557–e564, 2010.
- Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG: Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: A systematic review. *J Pediatr* 160:487–493, 2012.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 55:1279–1282, 2012.
- Silva-Costa C, Friães A, Ramirez M, Melo-Cristino J: Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*: Prevalence and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 13:615–628, 2015.
- Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, Wald ER, Khan DA, Blessing-Moore J, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer JJ, Portnoy JM, Schuller DE, Tilles SA, Borish L, Nathan RA, Smart BA, Vandewalker ML; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of sinusitis: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 116(6 Suppl):S13–S47, 2005.
- Smit PW, Lindholm L, Lyytikäinen O, Jalava J, Paatari-Sampo A, Vuopio J: Epidemiology and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland, 2008–2013. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:2131–2136, 2015.
- Smith T: *Mycoplasma pneumoniae* infections: Diagnosis based on immunofluorescence titer of IgG and IgM antibodies. *Mayo Clin Proc* 61:830–831, 1986.
- Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE: Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 57:788–792, 2005.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:264–271, 1998.
- Swedo SE, Leckman JF, Rose NR: From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatr Therapeut* 2:113–121, 2012.
- Tager FA, Fallon BA, Keilp J, Risenberg M, Jones CR, Liebowitz MR: A controlled study of cognitive deficits in children with chronic Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13:500–507, 2001.
- Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R, Williams K, MD, Kapphahn C, Frankovich J, Geller D, Bernstein G, Chang K, Elia J, Hommer R, Swedo SE: Clinical management of Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Part I—psychiatric and behavioral interventions. *J Child Adolesc Psychopharm* 2017 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/cap.2016.0145.
- Thornton KA, Martin C, Mora-Plazas M, Villamor E: Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. *Pediatr Infect Dis J* 32:585–593, 2013.

- Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, Mitchell SL, Dillon MT, Baughman AL, Deutscher M, Fulton JP, Tongren JE, Hicks LA, Winchell JM: Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in community outbreaks. *Clin Infect Dis* 48:1244–1249, 2009.
- Toufexis MD, DeOleo C, Elia J, Murphy TK: A link between perianal strep and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 26:164–168, 2014.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H: Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 91:1255–1260, 2010.
- Villasenor-Sierra A, Katahira E, Jaramillo-Valdivia AN, Barajas-García Mde L, Bryant A, Morfín-Otero R, Márquez-Díaz F, Tinoco JC, Sánchez-Corona J, Stevens DL: Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains isolated from invasive and non-invasive infections from Mexico and the USA during 1999–2010. *Int J Infect Dis* 16:e178–e181, 2012.
- Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, Nelson CE, Rosenfeld RM, Shaikh N, Smith MJ, Williams PV, Weinberg ST; American Academy of Pediatrics: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 132:e262–e280, 2013.
- Wannamaker LW, Ayoub EM: Antibody titers in acute rheumatic fever. *Circulation* 21:598–614, 1960.
- Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, Liu K: Huang Z: Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 114:1026–1034, 2015.
- Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G, Lipkin WI: Passive transfer of *Streptococcus*-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry* 15:712–726, 2010.
- Yildiz I, Unuvar E, Zeybek U, Toptas B, Cacina C, Toprak S, Kilic A, Aydin S: The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis. *Ital J Pediatr* 38:25–31, 2012.
- Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, Buijs MJ, Caspers MPM, Rashid MU, Weintraub A, Nord CE, Savell A, Hu Y, Coates AR, Hubank M, Spratt DA, Wilson M, Keijser BJJ, Crielaard W: Same exposure but two radically different responses to antibiotics: Resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces. *mBio* 6:e01693–e1715, 2015.

Dirigir la correspondencia a:

Michael Cooperstock, MD, MPH
JWomen's and Children's Hospital 400 N. Keene Street
Columbia, MO 65201

Correo electrónico: cooperstockm@missouri.edu

Estas traducciones han sido proporcionadas por **The Alex Manfull Fund**, en colaboración con **Virtually Present**, con el objetivo de aumentar la concienciación y promover la educación sobre **PANS** y **PANDAS** en la comunidad hispanohablante. Se ofrecen únicamente con fines informativos. Ni **The Alex Manfull Fund** ni sus colaboradores se hacen responsables de errores, omisiones o el uso posterior de la información contenida en estas traducciones.

