

*Atualização sobre a Síndrome PANDAS
(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric
Associated with Streptococcal Infection).
A Intersecção entre a Medicina como
Arte e como Ciência*

Linda J. Dindzans

Introdução

Recentemente houve um aumento da conscientização do público com relação à SÍNDROME PANDAS devido às emocionantes histórias da “menina que espirrou durante meses”, apresentada no programa de televisão “Today Show” pela Dra. Nancy Snyderman, a publicação do livro “Saving Sammy: The Boy Who Caught OCD” (Salvando Sammy: O Menino que Pegou TOC) de autoria de Beth Moore e, mais recentemente, o livro eletrônico “Out of the Fog – Into the Light” (Da neblina para a Luz) de Elizabeth Eberhardt.

A SÍNDROME PANDAS foi inicialmente descrita por Swedo et al. em 1998¹, que também desenvolveram o acrônimo PANDAS (do inglês *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection*).

A síndrome foi inicialmente descrita com o início agudo, na pré-puberdade, de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) tradução do inglês *Obsessive Compulsive Disorder* – OCD e/ou um transtorno com “tiques”. As exacerbações neurológicas foram atribuídas a uma infecção ativa/aguda por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Os sinais e sintomas neurológicos de PANDAS podem incluir tosse crônica, espirros, pigarros, tiques vocais e dificuldades na alimentação. O TOC pode manifestar-se como medo de contaminação, que pode simular anorexia nervosa ou aversão a alimentos. Os otorrinolaringologistas, pediatras, médicos de família e equipes de voz podem ser então consultados. Isto coloca estes profissionais na posição privilegiada de muitas vezes serem os primeiros a fazer o diagnóstico ou deixar que ele passe despercebido! O reconhecimento precoce, preciso, feito por estes profissionais é muito importante e pode afetar o prognóstico.

Os otorrinolaringologistas também podem ser consultados sobre a possibilidade de uma tonsilectomia, depois do diagnóstico ter sido feito.

Será apresentado um caso ilustrativo de uma paciente de doze anos de idade, que teve diagnóstico de síndrome PANDAS. O curso prolongado e grave proporciona uma base para a revisão da literatura clínica e de pesquisa, assim como para uma discussão sobre a evolução do pensamento referente à etiologia e a fisiopatologia desta condição. Será sugerido o raciocínio relacionado à gama ampla de opções de tratamento e à difícil abordagem destes pacientes.

Este caso ilustra de forma eloquente a intersecção entre a medicina como arte e como ciência e muitos dos desafios que os profissionais da saúde, pesquisadores, pais e pacientes enfrentam na busca pelo diagnóstico clínico preciso e no momento oportuno, tratamento eficaz e a contínua busca por testes laboratoriais objetivos para confirmar e monitorar a evolução da doença. Apresentamos a dificuldade prática na abordagem de uma criança gravemente doente, enquanto prossegue a busca por critérios diagnósticos precisos e específicos e pelo tratamento efetivo.

Critérios diagnósticos

Há 5 Critérios Diagnósticos Clássicos:

1. TOC +/- Transtorno de TIQUE;
2. Idade de início: 3 anos – puberdade;
3. Início súbito: com exacerbações acentuadas; um curso “em zigue-zague” (caracterizado por rápidas melhoras e recidivas);
4. Anomalias neurológicas: durante as exacerbações (hiperatividade, movimentos coreiformes, tiques);
5. Exacerbações temporalmente relacionadas à infecção estreptocócica por *Streptococcus pyogenes* (também conhecido como beta hemolítico) do grupo A (GAS).

Os pesquisadores e especialistas clínicos sugerem que a sigla PANDAS seja substituída por PITAND que reflete de forma mais precisa aquilo que observam: *Pediatric Infection Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorder* (Transtorno Neuropsiquiátrico Pediátrico Associado a Processo Autoimune Desencadeado por Infecção). Isto amplia a definição de forma que os possíveis desencadeadores não estão limitados à evidência de uma infecção estreptocócica anterior, mas também inclui histórico de doenças como faringite, vírus EB, influenza, otite média recorrente e possível vacinação recente. Além disso, os auto-anticorpos estão presentes (por exemplo, anticardiolipina, anticorpos antineuronais, complexos anticorpo/antígeno), que parecem desempenhar um papel na alteração do comportamento e movimento (tiques).

O site PANDASRESOURCENETWORK.ORG relaciona os seguintes sinais e sintomas:

Motor e / ou vocal

(Tosse crônica, Espirros, PVCN, Estridor)

Anorexia / Medo de Engasgar / Ser envenenado

Medo de contaminação / Medo de vomitar (anorexia nervosa), disfagia, dificuldades na alimentação,

Frequência urinária durante o dia (“molhar a cama”, treinamento com o uso do urinol)

Obsessões / preocupações

Labilidade emocional / fúria

Idéias fixas / sentimentos indesejados / ansiedade/ compulsões / movimentos coreiformes

Defesa sensorial/tátil

TDAH (transtorno de déficit de atenção e hiperatividade)

Comportamento de fuga ou luta

Medos / rituais na hora de dormir

Mudanças de personalidade

Transtornos de ansiedade ou de separação

Deterioração acentuada em habilidades de escrita ou matemática

Observação: os parênteses foram adicionados nas possíveis formas de apresentação para o otorrinolaringologista

Apresentação de um caso

Uma paciente de 12 anos de idade, anteriormente saudável, apresentou sintomas graves de TOC com início súbito, expressos como medo/terror de contaminação, pensamentos de culpa e fúria. Seu exame físico foi normal. O histórico da família era positivo para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), psoríase, transtornos de ansiedade e esquizofrenia. Retrospectivamente, desde os três anos, seu histórico médico prévio incluiu sintomas muito sutis, semelhantes a PANDAS associados com doença aguda, de curta duração e totalmente resolvido com a resolução da infecção. Estes sintomas incluíam tosse seca durante meses (tique?), exantema cutâneo pós-estreptocócico, micção disfuncional (consulta urológica), náusea (consulta com gastroenterologista), espasmos no olho esquerdo, pensamentos bizarros de culpa durante a doença aguda. Houve também uma lesão remota de cabeça durante uma aula de ginástica. Deve-se observar que esta paciente recebeu várias vacinas devido ao ingresso na escola, 10 dias antes do início agudo, súbito, de TOC grave. Seu diagnóstico inicial foi de síndrome semelhante a PANDAS, uma vez que não havia uma associação clara com uma infecção estreptocócica ativa ou recente.

Evolução inicial e tratamento

A criança teve durante aproximadamente um mês o que os pais chamaram de uma “crise grave”. Isto incluiu seis a nove horas diárias de choro, gritos e referência a medo de contaminação. Havia períodos em que ficava “congelada” e incapaz de movimentar-se porque tudo ao seu redor estava contaminado e ela iria “pegar”. Foi observada uma tosse seca ocasional e também espasmos faciais leves em torno do nariz ou dos olhos. Foi prescrito Prozac®. Empiricamente, foi prescrito o uso prolongado de amoxicilina-clavulanato 875mg por via oral, duas vezes por dia, depois de discutir com o pediatra a relação risco/benefício enquanto a criança aguardava uma consulta com o psiquiatra. O curso ao longo do ano seguinte seguiu um padrão “zigue-zague”, com exacerbações agudas que pareciam ocorrer quando a criança desenvolvia uma doença aguda. As consultas com psiquiatra, psicólogo, neurologista pediátrico e com alergista/imunologista confirmaram o diagnóstico de PANDAS e excluíram outras condições psiquiátricas ou médicas. Ao longo do ano seguinte, as terapias utilizadas incluíram inibidor seletivo da captação de serotonina (ISCS) dando resultados negativos, doses elevadas de antibióticos por período prolongado (amoxicilina-clavulanato, doxiciclina, azitromicina), e a terapia comportamental cognitiva (TCC) foi tentada. Por causa da gravidade extrema dos sintomas, foi impossível recorrer a TCC e foi sugerido aférese/imunoglobulina intravenosa (IGIV).

A carta abaixo, enviada pelo psicoterapeuta é particularmente instrutiva: ...teve diversas crises todos os dias e durante horas ficou gritando, suplicando,

contorcendo-se de dor com medo de que a contaminação a subjugasse. Não conseguia sair, comer, escovar os dentes, colocar um casaco mesmo com tempo extremamente frio, até mesmo que os pais a tocassem. A gravidade desta reação não é típica de TOC, é absolutamente típica de PANDAS... quando a criança estiver gravemente doente, e não responder a antibióticos, é indicada a realização de plasmaferese. ...totalmente incapacitada por estes sintomas. ...sem paz, sem alívio ... não tem nenhuma qualidade de vida. Ela está exausta e com falta de sono...

A criança foi tratada com aproximadamente 10 sessões de aférese em um hospital pediátrico acadêmico. Apesar do fato dela não poder tolerar a frequência sugerida para as sessões, porque o número de células sanguíneas não se recuperava rapidamente, seus tiques foram totalmente resolvidos neste momento e o TOC melhorou consideravelmente, mas permanecia grave.

A avaliação por um alergista/imunologista que tinha experiência com pacientes com PANDAS resultou na recomendação da terapia com IGIV e ela recebeu duas sessões de IGIV. A IGIV trouxe algum alívio dos sintomas após uma exacerbação inicial durante o período imediatamente posterior à transfusão. É uma ocorrência comum, às vezes denominada “crise da cura” que se acredita estar relacionada com a eficácia do tratamento².

Em agosto de 2010, a criança estava exausta e desanimada, abatida. Sua fúria estava piorando e começou a expressar pensamentos suicidas.

Devido à gravidade do TOC, foi tomada a decisão de interná-la em um centro pediátrico de renome nacional para a realização de terapia de Exposição e Prevenção de Resposta (EPR). A paciente teve progresso constante, ainda que continuasse mantendo o padrão de “altos e baixos”. Não foram observadas “crises” ou fúria, ainda que ela parecesse claramente ansiosa e chorosa, quando se pedia que realizasse uma tarefa que ela considerava provocar forte ansiedade. Ela trabalhou com afinco na terapia EPR e ganhou autorizações para sair durante o dia. A terapia familiar foi feita principalmente por sessões via SKYPE, bem como frente a frente, quando os pais conseguiam estar presentes.

É importante mencionar que a paciente estava internada e era facilmente monitorada, sendo prescrita a d-cicloserina juntamente com as sessões terapêuticas. Considerou-se que seria um tratamento adjuvante útil, permitindo que ela tentasse exposições que teriam sido impossíveis em outras situações.

Em 1/10/10 teve uma alta por período curto para ser submetida à terceira sessão de IGIV e foi novamente internada, de acordo com o planejado no dia 5/10/10. Durante sua alta, teve uma regressão grave inesperada. Teve alta em 12/1/11 com recomendações para que fizesse psicoterapia intensiva como paciente ambulatorial (EPR) e em sessões em casa, para conseguir abordar melhor sua incapacidade de transferir os sucessos que tinha obtido enquanto internada. Foi mantida a individualização da terapia com antibiótico e a terapia IGIV, sob supervisão de seu especialista clínico em PANDAS.

Exames médicos

É interessante que a maior parte dos exames desta paciente foi negativa. Todos os indicadores de infecção estreptocócica anterior ou atual, incluindo o

título de ASLO, antiD-nase, a cultura rápida para o estreptococo e de garganta foram negativos. O teste para doença de Lyme incluindo painel com 49 testes Igenex® foram todos negativos. Em decorrência da alteração tão súbita no comportamento, foi feito um exame de imagem por ressonância magnética (MRI) e EEG com privação de sono para excluir tumores ocultos ou focos epileptiformes.

Havia várias anomalias sutis no extenso exame imunológico:

ESR =25 (normal=0-10).

Foi feito o teste para anticorpos IgG anti-*Streptococcus pneumoniae* (14 sorotipos) e não foi observada nenhuma alteração antes ou depois da vacinação. Em um indivíduo imunocompetente seria de se esperar que houvesse pelo menos uma alteração em diversos sorotipos.

O IgG antigliandina AB foi dosado = 13 e 14 (normal<11).

O IgG contra o *H. influenzae* tipo b = 0,19 (normal > 1,00)

As subclasses de IgA estavam ligeiramente baixas.

As isohemaglutininas estavam moderadamente elevadas.

Ainda que todos estes testes padrão estivessem apenas moderadamente anormais e fossem difíceis de interpretar, os outros testes laboratoriais demonstraram anormalidades mais marcadas³:

(Testes Cunningham, Madeline Cunningham, PhD, Departamento de Microbiologia e Imunologia, Universidade de Oklahoma)

CAM quinase II = 148 (nível PANDAS)

Os anticorpos antineurais podem estar elevados na síndrome de Tourette, Coréia de Sydenham e PANDAS.

Antilisosangliosídeo = 640 — N=80-320

Antitubulina = 400 — N=250-1000

Antidopamina 1 = 8000 — N=500-2000

Antidopamina 2 = 8000 — N= 200-16000

Durante o curso de sua doença e a realização dos testes, uma irmã de 17 anos apresentou um aumento na frequência de vocalizações espontâneas (tiques?), episódios de estridor (disfunção das pregas vocais?) e alguns ligeiros pensamentos/rituais de TOC. Ainda que não fosse tão grave quanto sua irmã mais nova, ela também foi diagnosticada como PANDAS e foi submetida à terapia IGIV. Alguns dos resultados de seus testes laboratoriais (testes de Cunningham) estavam elevados.

CAM Quinase =140 (nível PANDAS).

Antilisosangliosídeo = 640 e Antidopamina 1 = 4000 também estava elevada.

Discussão

Em 1999, um grande estudo clínico envolvendo 4.000 crianças revelou uma incidência de PANDAS de 0,3%¹. Há sugestões de que possa ser mais comum como resultado de uma conscientização e reconhecimento maiores para o diagnóstico. Inicialmente, alguns cientistas e clínicos tiveram dúvidas de que

representasse uma entidade separada. Em parte isto pode ser a consequência de ser menos entendida e os critérios diagnósticos serem muito mais vagos.

Além disso, há relatos de PANDAS ocorrendo em irmãos⁴. Este caso é particularmente interessante porque a irmã estava na pós-adolescência. Especialistas clínicos em PANDAS sugerem, de maneira informal, que estão observando uma “forma adulta”. Ainda que por definição PANDAS seja uma condição pediátrica, adolescentes e adultos podem ter TOC imuno-mediado, que pode ser de natureza e patogênese similar. Pode manifestar-se como uma forma ligeiramente mais branda e também responder a IGIV⁵.

A ciência da Medicina

Qual é o conhecimento científico atual com relação a esta síndrome?

A febre reumática é o exemplo clássico de que a formação de auto-anticorpos contra o desafio estreptocócico pode produzir danos a um órgão alvo (coração).

Postula-se que anticorpos contra estreptococos e cérebro (como antilísogangliosídeo, antitubulina e antidopamina I e II) estejam elevados e produzam efeitos neurológico-motores da Coreia de Sydenham.

Mediada por auto-anticorpo, uma transdução de sinal por CaM quinase II pode ser o mecanismo da patogênese. Esta resposta de auto-anticorpo pode ser aplicável a outros transtornos neuropsiquiátricos (Tourette e PANDAS, por exemplo)⁶.

Trabalhos posteriores, relatados em 2006, por Kirvan et al. demonstraram as diferenças nos níveis de ativação de CaM quinase II, sendo que os pacientes com coreia de Sydenham apresentaram ativação alta, pacientes com TOC não PANDAS com baixos níveis e pacientes com PANDAS com níveis intermediários. Quando comparados com o soro de pacientes com TOC não PANDAS, TDAH, tiques e controles normais, os níveis de ativação de CaM quinase II de pacientes com PANDAS foram significativamente mais elevados⁷. Foi a primeira evidência objetiva de que PANDAS representa um subgrupo distinto, separado do TOC da infância.

A paciente apresentada acima é interessante porque seus resultados foram todos negativos para infecção estreptocócica, apesar de uma apresentação e curso clássico de PANDAS. O nível de ativação de CaM quinase II e de anticorpos antineuronais foi elevado e parece sustentar a hipótese desta patogênese. Isto reforçaria o argumento de se referir a esta entidade como PITAND.

Outros desencadeantes imunológicos foram associados a esta reação. Neste caso, certamente ocorreram infecções estreptocócicas remotas, mas a ativação extrema, aguda, ocorreu 10 dias após a administração de várias vacinas. Foi postulado que as crianças com PANDAS têm uma alteração da barreira hematoencefálica e, quando a vacina recruta as células T, há uma inflamação como resultado, podendo abrir uma brecha ainda maior nesta barreira. A resposta imunológica à vacina produz uma inflamação localizada que resulta em uma exacerbação ou, neste caso, no desmascaramento dos sintomas PANDAS. Esta área permanece controversa e há necessidade de novas pesquisas⁸.

As alterações comportamentais agudas observadas com PANDAS são percebidas como sendo o resultado de um ataque autoimune sobre os gânglios basais. Ressonâncias magnéticas funcionais demonstraram um aumento dos

gânglios basais, reversível tanto com IGIV como com plasmaferese. Isto sugere a possibilidade de reversão dos sintomas e a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces e precisos⁹.

A arte da Medicina

Quando frente a uma criança extremamente doente, como o clínico utiliza o conhecimento científico atual sobre PANDAS para tratar seus pacientes quando a pesquisa ainda está em andamento e há muitas perguntas que permanecem sem resposta?

Tratar pacientes com PANDAS pode fazer com que o médico fique pouco à vontade quando recebe pedidos para realizar intervenções terapêuticas “*off label*”. É importante fazer primeiro o diagnóstico para haver um maior conhecimento sobre a entidade. Lembrar-se de perguntar a respeito de sintomas semelhantes ao de TOC ou alterações comportamentais em crianças com infecções agudas/recorrentes. Incluir a entidade no diagnóstico diferencial quando forem consultados sobre aversão a alimentos (especialmente pelo medo de engasgar), anorexia (particularmente quando a imagem corporal não parecer alterada), tosse crônica, espirros (tiques) ou enurese (dificuldades de micção), especialmente quando as entidades parecerem atípicas.

Opções de tratamento

Antibióticos, corticosteróides, troca de plasma (PEX ou plasmaferese) e imunoglobulina intravenosa (IGIV) são as quatro abordagens primárias usadas para diminuir a resposta inflamatória autoimune, que se acredita estar direcionada contra os gânglios basais e, nos casos mais graves, evolui para uma resposta do tipo encefalite.

Antibióticos: Os antibióticos são considerados como a terapia de primeira linha. Estudos não controlados sugerem que a criança pode responder mais rapidamente se o diagnóstico for precoce e o tratamento for iniciado dentro dos primeiros 30 dias após o início dos sintomas neuropsiquiátricos¹⁰. Tem havido relatos em que o uso de antibióticos rapidamente deteve os sintomas, com retorno gradativo a um nível próximo da linha basal normal¹¹. Observou-se que muitas crianças permanecem na linha basal normal até que elas ou um familiar próximo tenham uma nova infecção aguda. Geralmente estas crianças recebem alguma forma de antibiótico profilático, muitas vezes até a puberdade, particularmente se tiverem sintomas graves em infecções agudas¹². A profilaxia com antibióticos geralmente se inicia com penicilina, uma vez que isto foi bem estudado em pacientes com febre reumática. Contudo, se for considerado que a criança tem infecções de escape, amoxicilina/clavulanato, azitromicina e cefalosporinas foram usadas, com efeito benéfico^{13,14}.

Muitos clínicos que tratam estas crianças observaram que há um grupo de pacientes que não responde rapidamente à terapia com antibióticos, mesmo após um curso prolongado com mais do que SEIS semanas, e pode representar um subgrupo em que a inflamação tem natureza encefalítica. Nestes casos, outro tratamento deve ser buscado. Considera-se que os pacientes gravemente doentes têm menor probabilidade de ter seus sintomas aliviados pela terapia antibiótica isolada.

Dose elevada de corticosteróides (pulso): os médicos verificaram que uma dose alta de corticosteróides durante cinco dias vai melhorar de forma acentuada a maioria dos pacientes com PANDAS mas, devido aos riscos em longo prazo, esta não é uma terapia viável. Vai haver rebotes e alguns consideram que a resposta usual ao tratamento, que ocorre aproximadamente após 12 dias, é uma confirmação do diagnóstico de PANDAS. Alguns consideram isto como um teste de provocação com corticosteróides.

Terapias imunomoduladoras

A IGIV é usada para o tratamento de muitas doenças autoimunes. A troca de plasma e a IGIV mostraram ser tratamentos eficazes para PANDAS, mas devem ser reservadas para os pacientes gravemente doentes e sob supervisão de uma equipe experiente, certificada¹⁵. O “Relatório do Grupo de Trabalho” da Academia Americana de Alergia e Imunologia reconhece o uso de IGIV para PANDAS. A Sociedade Americana de Aférese apresenta uma lista em que a exacerbação de PANDAS é considerada como uma indicação Categoria 1 para a plasmaforese. Considera-se que reduz a gravidade dos sintomas e torna a evolução mais curta¹⁶.

A maioria das crianças responde a IGIV e PEX, mas não está claro se haverá necessidade de tratamentos repetidos para prevenir as recidivas com infecção e qual será o intervalo mais eficaz. Estes tratamentos precisam ser cuidadosamente individualizados. Os dados clínicos relativos a sintomas e respostas precisam ser cuidadosamente registrados e compartilhados entre os clínicos que tratam PANDAS para direcionar a pesquisa em ciência básica e determinar os esquemas de tratamento mais eficazes.

As terapias imunomoduladoras não são eficazes para a síndrome de Tourette ou outros casos de TOC não PANDAS, reforçando mais uma vez a posição de que PANDAS seja um subgrupo distinto de TOC da infância¹⁷.

Tonsilectomia

Muitos clínicos que têm experiência com PANDAS recomendam tonsilectomia e tem havido relatos de uma melhora sintomática^{18,4}. Muitas vezes, contudo, estes relatos de casos mostram serem pacientes que teriam atendido os critérios para tonsilectomia devido a infecção recorrente. O *National Institute of Mental Health* (NIMH) não advoga a tonsilectomia na ausência de outros critérios para este procedimento. Relatos não controlados, de pais nas redes de apoio a PANDAS sugerem que, em alguns casos, há uma recidiva tardia de sintomas após a tonsilectomia, e muitas destas crianças ainda exigem antibióticos em longo prazo, para se manter compensadas. Além disso, o cirurgião otorrinolaringologista deve considerar seriamente a cobertura peri-operatória do paciente com antibióticos, uma vez que foi sugerido que pode haver uma exacerbação grave na ausência desta cobertura¹⁹.

Tratamento de TOC

Apenas clomipramina (tricíclico), fluvoxamina (Luvox®) e sertralina (Zoloft®), estes dois inibidores seletivos da captação de serotonina (ISCS), foram aprovados pela FDA para TOC de crianças e adolescentes.

Uma pesquisa recente indica que o tratamento ideal para TOC é a combinação entre farmacoterapia e terapia cognitiva comportamental (TCC) ou Exposição e

Prevenção de Resposta (EPR)²⁰. Os resultados, contudo, foram variáveis^{2,21,22}. Complicando ainda mais esta questão, tem havido sugestões de que as crianças com PANDAS podem estar sujeitas a uma toxicidade, manifesta por alterações comportamentais, induzida pelos ISRS²³.

A segurança e eficácia das medicações anti-tique ou anti-TOC (como ISCS e antipsicóticos) não foi estudada para crianças do subgrupo PANDAS. O haloperidol e o ativan devem ser evitados, uma vez que há relatos de piora dos sintomas (“Healthcare provider” em PANDAS RESOURCE NETWORK).

A D-cicloserina foi usada nesta paciente com eficácia. Infelizmente, somente pode ser usada até um pouco antes da terapia porque há desenvolvimento de tolerância. Este é um fármaco antigo, usado como “*off label*” para melhorar o aprendizado. Tem sido usado com eficácia em algumas vítimas de estresse pós-traumático, motivo pelo qual foi sugerido para esta paciente.

O plano de ação para o otorrinolaringologista clínico é descrito a seguir²⁴

Do ponto de vista do médico clínico que atende pacientes com PANDAS

1. Pergunte sobre alterações comportamentais em todas as crianças com infecções agudas ou recorrentes.
2. Mantenha um nível alto de suspeita quando confrontado com transtornos atípicos de alimentação, anorexia, tosses crônicas, espirros, pigarros ou vocalizações que também podem ser tiques, enurese.
3. Faça triagem de infecções agudas nos membros da família quando tratar de uma criança com PANDAS, especialmente durante uma “exacerbação inexplicada”.
4. Em casos de suspeita de PANDAS, a terapia com antibióticos deve ser iniciada imediatamente.
5. Consulte um especialista em PANDAS para ajudar nas decisões de esquemas de tratamento com alta dose de antibióticos em longo prazo e acesso a terapias IGIV/PEX se a criança não responder.
6. Encaminhe os pais para as redes de apoio para PANDAS.
7. Considere a tonsilectomia, mas com cobertura de antibióticos no peri-operatório.
8. Consulte um psicoterapeuta/psiquiatra que tenha tratado crianças com PANDAS.
9. Pense com cuidado sobre o momento das vacinações, não administre várias vacinas no mesmo dia. Não vacine a criança se ela estiver com doença aguda ou em recuperação. Se tiver dúvidas pergunte a um especialista em PANDAS.
10. Considere a obtenção de testes Cunningham.
11. Direcione os pais para estudos experimentais em andamento.

Do ponto de vista do psicoterapeuta/ psiquiatra

1. O TOC tem um início tão súbito nos casos de PANDAS que os pais, muitas vezes, sabem o “dia exato” em que a criança mudou. A mudança de personalidade é tão drástica e interfere tanto com as atividades normais a ponto dos pais muitas vezes descreverem a criança como estando “possuída”.

2. A terapia cognitiva comportamental e a exposição e prevenção de resposta são componentes necessários no tratamento destas crianças para que haja recuperação sem recidiva.
3. A D-cicloserina pode mostrar-se um adjuvante útil às sessões de terapia.

Do ponto de vista do pesquisador

Tanto a genética como o ambiente tem seu papel.

1. Como neste caso, um histórico familiar de transtornos autoimunes e psiquiátricos pode ser mais prevalente e apontar para uma predisposição genética para desencadear PANDAS.
2. Os anticorpos anti-neurais podem ser marcadores mais específicos de lesão cerebral causando a síndrome PANDAS.
3. A CaM quinase II pode ser o melhor indicador, que poderá prever a doença.
4. A CaM quinase negativa durante uma exacerbação de sintomas elimina o diagnóstico de PANDAS ou Coréia de Sydenham.

Resumo

O diagnóstico e o tratamento da síndrome PANDAS continuam sendo um desafio. Para os envolvidos de perto com o cuidado dispensado a estas crianças, o apoio, a esperança, a defesa junto às empresas de seguro e uma abordagem de tratamento embasada cientificamente são muitas vezes uma maratona.

Há necessidade de pesquisa orientada ao paciente. Há necessidade de uma comunicação clara e coleta de dados uniforme entre os especialistas de PANDAS, que estão nas “trincheiras” tratando as crianças, ajudando com isso a guiar os fundos e a direção das pesquisas. O apoio dos pais e dos grupos de defesa continua a focar a atenção nesta doença devastadora, tão pouco conhecida. Um maior conhecimento sobre esta síndrome na população em geral e na comunidade médica e de pesquisa irão agilizar a pesquisa e as soluções para este mistério médico. Em última análise, a pesquisa nesta área trará indícios e um entendimento melhor de outras síndromes desencadeadas por mecanismos autoimunes, de respostas adversas a vacinação, e também de outras condições neurológicas e neuropsiquiátricas, como o autismo.

Agradecimentos: Uma parte significativa do material deste capítulo foi inicialmente apresentada na Reunião SENTAC em dezembro de 2010. Gostaria de agradecer aos coautores da minha apresentação, que têm interesse especial, dedicação e experiência clínica ou de pesquisa com pacientes com PANDAS e suas famílias. Nós nos unimos no desejo de dispensar uma atenção bastante necessária a este tópico dentro da literatura otorrinolaringológica: Denis Bouboulis, MD; Madeleine W Cunningham, PhD; Tamar Chansky, PhD; Josephine Elia, MD; Elizabeth Latimer, MD.

Referências bibliográficas

1. Swedo S, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 155:264-271. 1998.
2. Germana Moretti, Massimo Pasquini, Gabriele Mandarelli, Lorenzo Tarsitani and Massimo Biondi. What every psychiatrist should know about PANDAS: a review. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2008, 4:13
3. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol*. 179(1-2):173-9. 2006; Epub 2006.
4. Orvidas LJ, Slattery MJ. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist. *Laryngoscope*. 2001 Sep; 111(9):1515-9. 5. www.nimh.nih.gov
6. Kirvan et al. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nature Medicine* vol.9 num.7 July 2003
7. Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity*. 39(1): 21-9. 2006.
8. PANDASRESOURCENETWORK.com
9. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE: MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder 1992, 91:219-233. or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000, 157:281-283.
10. P.A.N.D.A.S.NETWORK.ORG TREATMENT PAGE
11. Lisa A. Snider, M.D. and Susan E. Swedo, M.D. Childhood-Onset Obsessive-Compulsive Disorder and Tic Disorders: Case Report and Literature Review *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* Volume 13, Supplement 1, 2003 pp. S81-S88
12. Gerber, Michael A, Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis *Circulation*. 2009; 119: 1541-1551
13. Lisa A. Snider, Lorraine Lougee, Marcia Slattery, Paul Grant, and Susan E. Swedo. Antibiotic Prophylaxis with Azithromycin or Penicillin for Childhood-Onset Neuropsychiatric Disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57:788 –792
14. Hahn, Ricardo G., M.D., Knox, Lynda M., PH.D., and Forman, Todd A., M.D., M.S.ED. Evaluation of Poststreptococcal Illness. *Am Fam Physician*. 2005 May 15; 71(10): 1949-1954.
15. Susan J Perlmutter, Susan F Leitman, Marjorie A Garvey, Susan Hamburger, Elad Feldman, Henrietta L Leonard, Susan E Swedo. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *the Lancet* • Vol 354 • October 2, 1999 1153-1158
16. Clinical Applications of Therapeutic Apheresis. Special issue: *J Clin Apher* 2007.

17. Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, Bedwell J, Wudarsky M, Gochman P, Hamburger SD, Rapoport JL. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000 Oct; 39(10): 1313-5
18. Alexander AA et al. PANDAS: An indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011 Jun; 75(6): 873-5 Epub2011Apr3
19. Francesca Romana Fusco, MD et al. A Case of PANDAS Treated With Tetrabenazine and Tonsillectomy. *J Child Neurol* May 2010 vol. 25 no. 5 614-615
20. Biondi M, Picardi A: Increased maintenance of obsessive-compulsive disorder remission after integrated serotonergic treatment and cognitive psychotherapy compared with medication alone. *Psychother Psychosom* 2005, 74:123-128.
21. Kaplan A, Hollander E: A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv* 2003,54:1111-1118.
22. Pigott TA, Seay SM: A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:101-6.
23. Tanya K. Murphy, MD, Eric A. Storch, PhD, and Melissa S. Strawser, BA . Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Behavioral Activation in the PANDAS Subtyp. *Primary Psychiatry*. 2006; 13(8): 87-89
24. Podium Presentation: SENTAC Meeting Dec. 2010. PANDAS Syndrome update: a Skeptic Converted. The intersection of the Art and Science of Medicine. Linda J Dindzans, Denis Bouboulis, MadeleineW Cunningham, Tamar Chansky, Josephine Elia, Elizabeth Latimer.