



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Perturbação neuropsiquiátrica auto-imune pediátrica associada a infecções por *Streptococcus* (PANDAS)

Inês de Sousa Fontes

Maio' 2020



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Perturbação neuropsiquiátrica auto-imune pediátrica associada a infecções por *Streptococcus* (PANDAS)

Inês de Sousa Fontes

Orientado por:

Dra. Catarina Lemos Fernandes Cordovil Brisson Vinagre

Maio'2020

Resumo

PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with Streptococcal Infections*) trata-se de um síndrome controverso que pretende caracterizar um quadro clínico de um subgrupo de crianças que desenvolvem, de forma abrupta e disruptiva, perturbação obsessiva-compulsiva e/ou perturbação de tiques acompanhadas de outras manifestações neurológicas como movimentos coreiformes após uma infecção por *Streptococcus* B-Hemolítico do grupo A, apresentando um curso episódico com relapsos e remissões.

A pertinência deste diagnóstico prende-se não só ao impacto dos sintomas na qualidade de vida destas crianças mas sobretudo à hipótese etiofisiopatológica subjacente. Vários autores defendem tratar-se de um processo auto-imune pós-infeccioso resultante de mimetismo molecular entre antígenos estreptocócicos e antígenos neuronais, perspectiva que preconiza uma intervenção terapêutica dirigida à etiologia.

PANDAS tem suscitado controvérsia na comunidade científica, com a sua validade como entidade diagnóstica questionada pela incongruência dos resultados nos vários estudos desenvolvidos sobre a sua etiologia, fisiopatologia e tratamento.

Com este trabalho de revisão bibliográfica pretende-se apresentar os progressos realizados e o actual conhecimento existente acerca da sua prevalência, etiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

Palavras-chave: “PANDAS”, “POC pediátrica”, “Tiques”, “Auto-imunidade”, “*Streptococcus*”.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with Streptococcal Infections) is a controversial syndrome that aims to characterize the clinical presentation of a subgroup of children who develop, in an abrupt and disruptive way, obsessive-compulsive disorder and/or tic disorder accompanied by other neurological manifestations such as choreiform movements after an infection by group A B-Hemolytic Streptococcus, presenting an episodic course with relapses and remissions.

The relevance of this diagnosis relates not only to the impact of the symptoms on the quality of life of these children, but mainly to the underlying etiopathophysiology hypothesis. Several authors argue that it is a post-infectious autoimmune process resulting from molecular mimicry between streptococcal antigens and neuronal antigens, a perspective that advocates a therapeutic approach focused on etiology.

PANDAS has raised controversy in the scientific community, with its validity as a diagnostic entity questioned by the incongruity of results in the various studies developed on its etiology, pathophysiology and treatment.

This bibliographic review aims to present the progress made and the current existing knowledge about its prevalence, etiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, therapy and prognosis.

Key words: “PANDAS”, “Pediatric OCD”, “Tics”, “Autoimmunity”, “*Streptococcus*”

The final paper expresses the opinion of the author and not of FML.

Índice

Introdução.....	7
Métodos.....	10
Epidemiologia.....	11
Etiologia e Fisiopatologia.....	12
Apresentação clínica.....	21
Diagnóstico.....	24
Tratamento.....	27
Prognóstico.....	31
Conclusão e Perspectivas Futuras.....	32
Agradecimentos.....	34
Referências bibliográficas.....	35

Índice de abreviaturas

POC – Perturbação obsessiva-compulsiva

PITANDS – *Pediatric Infection Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders*

CS – Coreia de Sydenham

PANDAS – *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with Streptococcal Infections*

GABHS – *Group A beta-hemolytic streptococcal infection*

PANS – *Pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome*

ASO - anticorpo antistreptolisina O

Anti-DNase B – anticorpo anti-desoxiribonuclease B

IgG – Imunoglobulina G

CaMKII - *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase*

PET – Tomografia por emissão de positrões

ADHD – *Attention deficit hiperactivity disorder*

VS – Velocidade de sedimentação

PCR – Proteína C reactiva

ISRS – Inibidores selectivos de recaptção de serotonina

IM – Intra-muscular

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

EV – Endovenoso

Ig – Imunoglobulina

Introdução

A perturbação obsessiva-compulsiva (POC) caracteriza-se pela presença de pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes experienciados como intrusivos e indesejados, designados de obsessões.¹ Em resposta a estas obsessões e para alívio ou prevenção do sofrimento causado pelas mesmas, as crianças sentem-se forçadas à realização de comportamentos ou actos mentais repetitivos, denominados de compulsões.¹ Pensa-se que a POC tenha uma prevalência na idade pediátrica de cerca de 2%.²

Em relação à perturbação de tiques, presume-se ser a perturbação de movimento mais frequente na idade pediátrica com uma prevalência estimada de 20% na perturbação transitória, 1,6% na perturbação crónica e entre 0,5-1% no Síndrome de *Tourette*.^{3,4} Compreende-se por tique o movimento motor ou vocalização súbito, rápido, recorrente e não rítmico que pode ser precedido por um impulso sensorial premonitório e voluntariamente suprimido.¹

Estas perturbações têm um forte impacto no desenvolvimento psicoafectivo da criança, principalmente aquando um início precoce, estando associadas a um importante sofrimento da mesma e da respectiva família.^{1,5,6}

Também a evolução académica da criança é afectada, como realçado no estudo realizado por *Pérez-Vigil et al*, no qual se constatou que crianças com POC têm uma maior probabilidade de não atingir os objectivos educacionais de cada ano e de não os concluir, afectando a sua educação desde a escola básica até à educação pós graduada.⁶ A longo prazo, esta dificuldade académica irá repercutir-se na sua eventual procura de trabalho, na autonomia financeira e na integração social destes jovens.^{1,6} Tendo em conta este sofrimento transversal às áreas da vida destas crianças e adolescentes, não é surpreendente a presença de ideação suicida nas crianças com POC, com prevalência de cerca de 13%, tornando imperativo a detecção precoce e o tratamento adequado destas perturbações.^{5,7}

Em 1998, *Swedo et al* descreveram pela primeira vez PANDAS.^{8,9} Anteriormente já teriam descrito um subgrupo de crianças com início súbito de manifestações de POC após infecções por *Streptococcus pyogenes*, *varicela* e *Mycoplasma pneumoniae*, denominados de *Pediatric Infection Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders*

(PITANDS).^{8,9,10} Este novo diagnóstico foi baseado nesta descrição prévia e também no paralelismo que encontraram entre o início agudo de POC e o pródromo de Coreia de Sydenhamⁱ (CS) nos seus estudos com crianças com esta doença.^{8,9,10}

PANDAS consiste então no início e exacerbação súbita de POC e/ou tiques em idade pediátrica após uma GABHS acompanhada de alterações neurológicas como os movimentos coreiformes, contrastando com outras apresentações pediátricas pelo seu início agudo e severo com evolução por exacerbações e remissão, contrariamente ao início insidioso de POC e à evolução “*wax and waning*” da perturbação de tiques.^{9,11} Adicionalmente, estudos demonstram que comparativamente a POC não-PANDAS, os sintomas parecem ser mais severos e disruptivos inicialmente, associados à incapacidade de realização das actividades comuns do dia-a-dia incluindo a frequência escolar e com maior impacto a nível familiar.^{5,12,13} Estes factores realçam a importância de um diagnóstico precoce na observação de uma criança com início agudo de sintomas de POC e/ou tiques.^{5,12,13}

Para além de descrever um novo subgrupo de crianças com sintomas de POC e tiques, o conceito PANDAS contém subjacente uma hipótese fisiopatológica auto-imune em semelhança à CS, em que os sintomas neuropsiquiátricos corresponderiam a manifestações da acção de anticorpos produzidos em resposta a GABHS no sistema nervoso central.^{9,10} Tendo isto em conta, PANDAS representaria então um novo paradigma de terapêutica apoiado sobretudo no combate à infecção, inflamação e auto-imunidade através de antibióticos, anti-inflamatórios e terapêuticas como a plasmáferese, em contraste à actual terapêutica sintomática deste tipo de perturbações que recorre a inibidores selectivos de recaptação de serotonina (ISRS) e a terapias cognitivas comportamentais.^{14,15}

Embora este diagnóstico parecesse bastante promissor por propor que num subgrupo de crianças estes sintomas surgissem de um processo auto-imune e por esta fisiopatologia implicar possivelmente um diagnóstico baseado em marcadores biológicos e um tratamento etiológico ao invés de um sintomático, o mesmo gerou uma

ⁱ Coreia de Sydenham: complicação neurológica da Febre Reumática que se caracteriza por um pródromo de POC e tiques pós infecção por *Streptococcus* B-hemolítico do grupo A seguidos pela instalação de coreia.¹⁰

grande controvérsia na sociedade médica.¹⁵ Esta controvérsia originou-se sobretudo na dificuldade de comprovar a causalidade entre a infecção por *Streptococcus* e o início ou exacerbação dos sintomas, apontando-se que os estudos realizados neste sentido possuíam amostras pequenas e muitos viés na sua estrutura e análise não justificando esta relação.^{3,4,15} Adicionalmente, o próprio estatuto de entidade diagnóstica individual foi posto em causa ao argumentar-se que tanto a POC como o distúrbio de tiques e a amigdalite estreptocócica (prevalência de 37% na população com menos de 18 anos) são muito prevalentes na infância, sobretudo em idade escolar, e que associações temporais podem apenas tratar-se de coincidência e não de causalidade^{15,16} Não se poderá também subestimar que as mesmas são heterogéneas, mediadas por diversos factores genéticos e ambientais com um largo espectro de apresentações, desde agudas a indolentes, podendo PANDAS tratar-se apenas de uma destas manifestações ao invés de um diagnóstico por si mesmo.¹⁵

Outro problema identificado é a inexistência de protocolos de intervenção e *guidelines* terapêuticas cientificamente validadas o que pode levar a um sobrediagnóstico da perturbação e a um uso inapropriado de antibióticos como meio terapêutico e profilático.^{15,17,18} Promovendo-se desta forma o desenvolvimento de estirpes resistentes e a exposição de crianças a terapêuticas invasivas que à partida poderiam não necessitar.^{15,17,18}

Ao querer focar no início atípico desta sintomatologia e não na etiologia, foi descrito em 2012 o Síndrome neuropsiquiátrico agudo pediátrico (PANS).^{15,19} Este síndrome, que inclui PANDAS e PITANDS, caracteriza-se pelo início agudo e disruptivo de sintomatologia unicamente neuropsiquiátrica sem etiologia definida.^{15,19}

Com esta revisão bibliográfica pretende-se expor o panorama actual da perturbação neuropsiquiátrica auto-imune pediátrica associada a infecções pelo agente *Streptococcus* e os progressos realizados no conhecimento relativamente à sua epidemiologia, etiologia e fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

Métodos

Para este trabalho foi realizada uma pesquisa através da *PubMed* e *Elsevier* de publicações com os seguintes termos: “PANDAS”, “*pediatric auto-immune neuropsychiatric disorder associated with streptococcus*”, “PANDAS syndrome”, “PANDAS pathophysiology”, “PANDAS treatment”, “PANS”, “PANDAS/PANS”, “*OCD and streptococcus*” e “*OCD autoimmune*”, cruzando os mesmos. Realizou-se também referência cruzada com base nos artigos inicialmente obtidos de modo a investigar outras fontes a incluir na presente revisão narrativa.

Definiu-se como critérios de inclusão a data de publicação entre 1998-2019, a redacção em língua inglesa e a abordagem de um ou mais dos seguintes: epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, terapêutica e prognóstico de PANDAS/PANS. Também se incluiu artigos que, sem referência directa a estas entidades, abordavam conceitos importantes para a sua contextualização. Foram excluídos artigos que não cumpriam os critérios anteriores.

Adicionalmente consultou-se apresentações de médicos especialistas na área disponíveis em “PANDAS *Physicians Network*” para complementação da pesquisa anterior.

Epidemiologia

Pelo debate em torno do diagnóstico de PANDAS e pela maioria dos estudos realizados sobre o mesmo terem amostras pequenas não representativas da população, a determinação da sua prevalência tem sido uma problemática.¹² Recentemente num estudo realizado por *Jaspers-Fayer et al* (2017) com 136 participantes diagnosticados com POC pediátrica, 1% cumpria critérios para PANDAS, 3% para PANS e 1% para ambos presumindo-se deste modo que PANS/PANDAS terá uma prevalência na população de POC pediátrica de cerca de 5%, o que consistirá em 0,1-0,2% da população pediátrica geral.^{12,20}

Em termos de idade de início de sintomas em PANDAS, pela observação de *Swedo et al* (1998), esta ocorreria cerca de 3 anos mais cedo que nas restantes crianças com POC e tiques pediátricas, com média de idade de início de 6,3 anos para casos com predominância de tiques e 7,4 anos para casos com predominância de POC.⁹

Em relação ao género destaca-se uma predominância masculina de 3:1 semelhante ao que se verifica na perturbação de tiques e ligeiramente superior ao que se verifica na POC pediátrica.^{9,10}

Etiologia e fisiopatologia

Um dos critérios de diagnóstico fundamental de PANDAS é a associação temporal de GABHS com o início e exacerbação de sintomas, sendo que para se considerar o mesmo, a criança deve apresentar não só uma GABHS relacionada com o início dos sintomas mas também com pelo menos uma exacerbação dos mesmos, realçando-se a necessidade de exploração da história da criança para garantir a presença de ambos.^{11,21} O limite desta relação temporal não se encontra definido mas é sugerida, com base na observação clínica, uma média de 6 semanas entre a infecção e início sintomático.^{9,10}

Nos critérios definidos inicialmente por *Swedo et al* (1998), aceita-se como prova de infecção uma cultura orofaríngea positiva e/ou uma elevação dos títulos dos anticorpos anti-GABHS (anticorpo antistreptolisina O e anti-DNAse B), com a ressalva de que no caso dos anticorpos se deve fazer uma observação longitudinal de ambos em que se verifique seropositividade aquando dos sintomas e seronegatividade com a sua remissão, visto que apenas o aumento dos valores de um anticorpo não é sensível ou específico o suficiente para realizar o diagnóstico, para além de que os mesmos tendem a manter-se elevados durante longos períodos pós infecção.^{9,22}

Vários estudos epidemiológicos foram realizados com o objectivo de esclarecer a existência desta associação.³ Num estudo longitudinal prospectivo a seguir 12 casos de PANDAS ao longo de 3 anos, todas as exacerbações sintomáticas observadas apresentavam uma infecção estreptocócica prévia, tendo as mesmas resolvido com terapêutica antibiótica.²³ Noutro estudo longitudinal realizado por *Mell et al* (2005), os resultados parecem indicar uma duplicação do risco de um diagnóstico inicial de tiques ou POC até 3 meses após uma infecção estreptocócica, com múltiplas infecções a triplicarem o mesmo risco até 12 meses pós infecção.²⁴ Com um design apoiado na abordagem terapêutica foi realizada uma investigação que demonstrou que crianças diagnosticadas com PANDAS sob profilaxia antibiótica durante 12 meses apresentavam uma redução significativa da taxa de exacerbações neuropsiquiátricas e da de infecções estreptocócicas.²⁵ A contrastar com estes estudos, uma investigação realizada por *Kurlan et al* (2008) verificou que embora o grupo PANDAS apresentasse uma taxa de exacerbações associadas a GABHS superior ao que seria de esperar apenas por coincidência, 75% das exacerbações sintomáticas observadas no grupo não tinham qualquer relação temporal com uma infecção estreptocócica.²⁶ Há que ter em conta que

de que de acordo com o modelo de resposta auto-imune defendido por *Swedo et al* (1998), as respostas primárias tendem a ser específicas e direccionadas a GABHS enquanto que as secundárias são mais generalizadas, para além de que o intervalo de 6 semanas indicado trata-se apenas de uma proposta e que com base na CS, que serviu de modelo para este diagnóstico, a infecção pode preceder os sintomas por vários meses.⁹ Também a discordar desta relação etiológica está o estudo realizado por *Leckman et al* (2011) que na sua investigação com 31 casos de PANDAS não encontrou associação temporal entre as exacerbações clínicas e GABHS, embora o mesmo reconheça que os critérios de diagnóstico de infecção utilizados possam ter sido inapropriados.²⁷ Como mencionado na investigação de *Johnson et al*, indivíduos com baixas quantidades de anticorpos iniciais mesmo aquando uma intensa resposta imunitária a GABHS podem não ultrapassar o limiar superior do valor normal de anticorpos tabulado e como tal não ser reconhecida uma infecção.²²

Em 2017 foi publicado um estudo com 17 anos de *follow-up* que investigou o risco de perturbações psiquiátricas com foco na POC e na perturbação de tiques em crianças expostas a GABHS que observou que crianças com um teste estreptocócico positivo parecem ter um risco 18% superior de desenvolver uma perturbação psiquiátrica, 51% superior de desenvolver POC e 35% superior de desenvolver uma perturbação de tiques em relação a crianças com um teste negativo.²⁸ Embora estes resultados pareçam favorecer uma relação causal entre GABHS e PANDAS, o estudo apresenta como limitação o desconhecimento do resultado real do teste estreptocócico, assumindo como teste positivo aquele no qual posteriormente existe a prescrição de um antibiótico, sendo então a infecção estreptocócica presumível e não comprovada.²⁸

Pela não consensualidade de resultados entre os vários estudos, a existência de uma relação etiológica entre GABHS e a sintomatologia de PANDAS permanece controversa, reconhecendo-se a necessidade de estudos longitudinais prospectivos futuros que tenham em conta as limitações de estudos prévios como amostras pequenas, não representativas da faixa etária deste síndrome ou demasiado heterogéneas ou sem os critérios adequados de identificação de infecção estreptocócica, para que possam investigar de forma adequada a fiabilidade deste critério e como tal do diagnóstico de PANDAS.^{3,27}

Independentemente desta controvérsia, alguns avanços etiológicos têm sido sugeridos pelas diversas investigações, nomeadamente a possível existência de PANDAS provocada por infecções estreptocócicas não orofaríngeas como por exemplo através da dermatite perianal, o que justificaria nalguns casos a incapacidade de estabelecer uma associação entre os sintomas e GABHS através de serologias, visto as mesmas não serem um bom método de diagnóstico etiológico neste tipo de infecção.²⁹ Dentro destas hipóteses sugeridas, a de maior relevo e melhor aceite na comunidade médica é a necessidade da existência de susceptibilidade genética, como sugerido inicialmente por *Swedo et al* (1998) e em semelhança ao observado na febre reumática.^{9,30} Adicionalmente propõe-se também a existência de um número mínimo de anticorpos que deve ser ultrapassado para ocorrerem manifestações sintomáticas, o que iria de acordo com a maior propensão destas crianças para desenvolverem sintomas quanto mais infecções estreptocócicas tiverem, como observado no estudo de *Murphy et al* em 2007, para além de sugerir que uma colonização e não infecção poderia em si ser factor de risco.^{3,31}

Em relação à fisiopatologia, encontra-se subjacente ao conceito de PANDAS a hipótese de mimetismo molecular entre antigénios estreptocócicos e antigénios neuronais com formação de auto-anticorpos que vão actuar ao nível dos núcleos da base, estruturas responsáveis pelo controlo e aprendizagem motores, originando os sintomas.^{28,32} Esta hipótese é sugerida pelo paralelismo com a CS, na qual se verifica esta fisiopatologia delineada pela descoberta de anticorpos monoclonais que reagem com antigénios do *Streptococcus* e com a lisogangliosida expressa por células neuronais.³³

Para estabelecer a origem auto-imune de uma doença não basta verificar a possibilidade de reactividade cruzada, tem que se verificar 5 critérios: a presença de anticorpos no soro ou líquido cefalorraquidiano; presença de anticorpos no tecido envolvido na doença; indução da doença pela imunização do modelo animal com o antigénio; indução dos sintomas pela transferência de imunidade passiva para o modelo animal e efeito terapêutico com a plasmaferese.³⁴

O maior suporte da teoria de auto-imunidade provém de estudos com o modelo animal nos quais a imunização de ratos com *S.pyogenes* ou a administração de soro de ratos imunizados a ratos *naive* provocou uma deterioração do comportamento socio-

emocional com aumento de comportamentos de fuga, diminuição da coordenação motora e aumento de actividades repetitivas e compulsivas, sintomas os quais são comparáveis aos sintomas neuropsiquiátricos descritos nas crianças com PANDAS como as obsessões e compulsões, ansiedade de separação, alterações de personalidade e labilidade emocional.^{35,36,37} Verificou-se que as alterações comportamentais e motoras tendiam a desenvolver-se após pelo menos duas imunizações, o que apoia a hipótese referida previamente de um limite mínimo necessário de anticorpos, e a não se desenvolver após depleção de IgG no soro de ratos imunizados antes da sua administração, sugerindo a IgG como o componente activo no desenvolvimento destes sintomas.^{38,39}

No estudo realizado por *Brimberg et al* (2012) utilizando soro de ratos imunizados com *S.pyogenes* e soro de crianças com PANDAS, demonstrou-se haver reacção do primeiro com tubulina e de ambos com os receptores de membrana humanos D1 e D2, detectando-se inclusive um aumento destes anticorpos na fase aguda dos sintomas de PANDAS e uma redução na fase de convalescência.³⁸ No mesmo estudo, utilizando IgG do soro de crianças com PANDAS e CS em fase aguda constatou-se uma maior reactividade do soro de PANDAS com ambos os receptores D1 e D2 em contraste à reactividade de CS unicamente com o receptor D2.³⁸ A corroborar os resultados obtidos por *Brimberg et al*, encontra-se o estudo realizado por *Lotan et al* (2014) no qual se verificou adicionalmente a reacção dos anticorpos de ratos imunizados com receptores de serotonina.³⁴ Em ambos, os anticorpos presentes no soro dos ratos imunizados activavam a via de sinalização da proteína quinase dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII), com a redução desta activação após depleção de IgG no soro, e demonstravam aumento de dopamina, verificando-se a mesma ocorrência em estudos com soro de doentes com PANDAS.^{34,38,40} Recentemente, num estudo publicado em 2018, observou-se a reacção de anticorpos presentes no soro de crianças com PANDAS com 80% dos interneurónios colinérgicos do núcleo estriado de ratos, sugerindo um possível papel dos mesmos na fisiopatologia desta perturbação.⁴¹

Em forma de síntese, os anticorpos anti-neuronais identificados no soro de crianças com PANDAS incluem anti-lisogangliosida, anti-tubulina e anti-recetores de dopamina D1 e D2, com a potencial presença e papel fisiopatológico a explorar de outros

anticorpos como os anti receptores de serotonina e os que reagem com interneurónios colinérgicos.^{3,34,41}

Em relação à localização de IgG ao nível das estruturas cerebrais, relatou-se nos estudos com modelo animal depósitos localizados no tálamo, núcleo estriado e córtex pré-frontal, estruturas que se pensa estarem implicadas na fisiopatologia de POC e tiques.^{34,38} Estes dados parecem ser compatíveis com o observado em estudos imagiológicos cerebrais de crianças com PANDAS.^{41,42,43} Nestes, relatou-se aumento volumétrico dos núcleos da base, particularmente do núcleo caudado, putámen e globus pallidus, com normalização pós terapêutica imunomodulatória.^{41,43} Paralelamente, num estudo realizado com PET, usando como marcador de neuroinflamação microglia activada, observou-se realce de forma bilateral ao nível dos núcleos caudado e lentiforme, contrariamente a crianças com Síndrome de *Tourette* que demonstravam unicamente realce bilateral do núcleo caudado, sugerindo uma distinção neuroanatômica entre estes síndromes.⁴²

Na linha da caracterização neuroanatômica de crianças com PANDAS, uma investigação publicada em 2019 avaliou o padrão de distribuição de massa cinzenta e branca cerebral de 14 crianças com PANDAS comparativamente a sujeitos saudáveis.⁴³ Destaca-se dos resultados um padrão significativamente distinto com aumento de massa cinzenta ao nível dos núcleos da base, lobo límbico e lobos parietais e uma redução ao nível do lobo frontal e do cerebelo, demonstrando uma fiabilidade de 75% na classificação de doentes como PANDAS ao utilizar este padrão.⁴³ O estudo implica na fisiopatologia de PANDAS estruturas não previamente consideradas como o cerebelo, que possui uma componente de regulação de comportamento e cuja disfunção poderá contribuir para a falha da inibição comportamental que caracteriza a POC.⁴³

Outra característica a considerar nestes doentes e que pode representar uma prova indirecta da origem auto-imune de PANDAS é a existência de uma maior taxa de auto-imunidade na história familiar, como verificado no estudo de *Murphy et al* (2010), em que 17,8% das mães estudadas reportava a presença de uma doença auto-imune com maior probabilidade de reportar se tivesse uma criança com provável PANDAS.⁴⁴ Estes resultados são apoiados por um estudo mais recente com o subgrupo PANS (incluindo prováveis PANDAS) no qual se reportou a presença frequente de doenças auto-imunes em familiares de 1º grau, nomeadamente mães das quais 20% tinham diagnóstico de

pelo menos uma doença grave auto-imune (doença de Crohn, Lúpus, artrite reumatóide, hipotireoidismo).¹³

Deste modo, a hipótese fisiopatológica de PANDAS proposta actualmente defende que crianças susceptíveis após infecções estreptocócicas do grupo A, quer sejam faringites ou infecções da pele e tecidos moles, produzem anticorpos que por reactividade cruzada vão actuar ao nível dos núcleos da base, ligando-se sobretudo a receptores de dopamina ou outros antigénios como a lisogangliosida, e activando a via de sinalização de CaMKII o que por sua vez poderá provocar alterações na neurotransmissão por dopamina levando ao aparecimento dos sintomas que caracterizam PANDAS, como representado na figura 1.⁴⁵

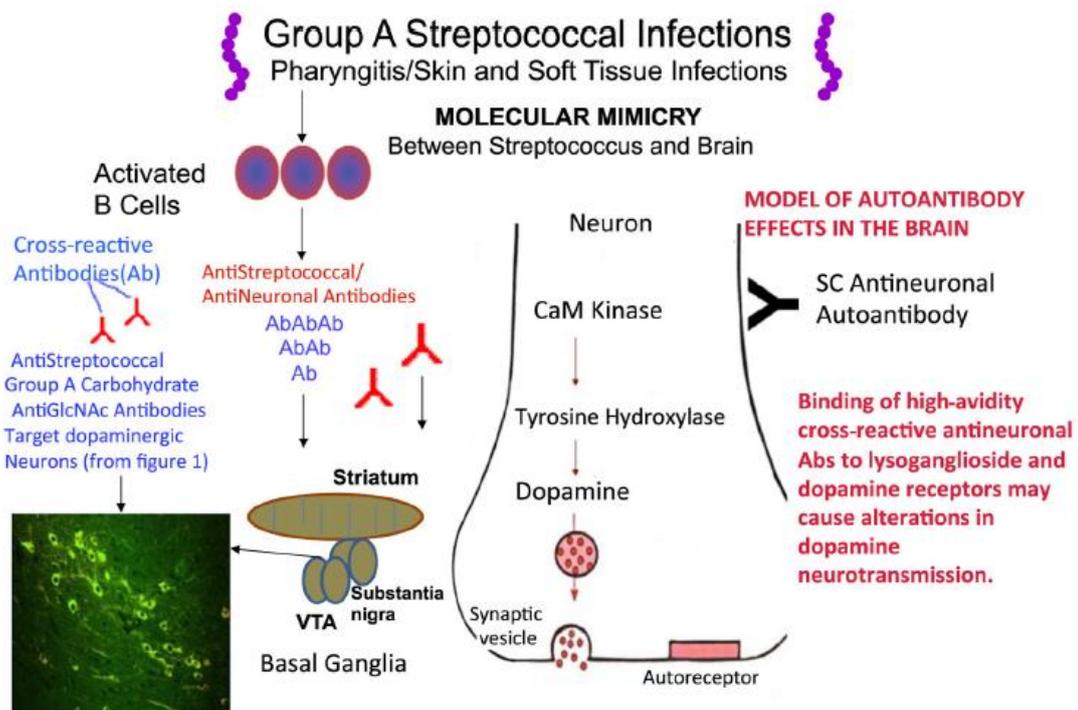


Figura 1 Modelo proposto da fisiopatologia de PANDAS. Fonte: *Cunningham et al*⁴⁵

Contudo este modelo apresenta uma limitação que se trata do desconhecimento do mecanismo de entrada dos anticorpos a nível cerebral, visto que nos estudos com modelo animal nos quais esta proposta se baseou foram requeridos agentes externos como a toxina *Bordetella pertussis* para provocar disrupção da integridade da barreira hematoencefálica.⁴⁶ Uma possível via de entrada foi sugerida por *Dileepan et al* (2016) com base na sua investigação com o modelo animal onde observou um tropismo por parte do *S.pyogenes* para o tecido linfóide nasal do rato, funcionalmente equivalente às

amígdalas palatinas humanas, onde após múltiplas GABHS ocorria expansão de células Th17, cuja presença também se verifica no tecido linfóide nasofaríngeo humano, como resposta específica a este organismo.⁴⁶ As mesmas células foram observadas na proximidade de axónios olfactivos, no bulbo olfactivo e em áreas em redor com a sua presença associada a neuroinflamação e alteração da barreira hematoencefálica.⁴⁶ Assim a hipótese proposta e representada na figura 2, defende que após múltiplas exposições a GABHS, ocorre no tecido linfóide (NALT observado na figura 2) uma expansão de células Th17 específicas (esferas com centros vermelho-azuis na figura 2) que após atingirem um certo limiar migram através dos axónios olfactivos, atravessando a placa cribiforme até ao bulbo olfactivo a partir do qual dispersam para as restantes áreas nervosas produzindo uma resposta inflamatória local e provocando uma descontinuação da barreira hematoencefálica, permitindo assim a entrada dos anticorpos induzidos por *Streptococcus* que por sua vez por reactividade cruzada vão reagir com o tecido nervoso e induzir alterações motoras e/ou neuropsiquiátricas.⁴⁶

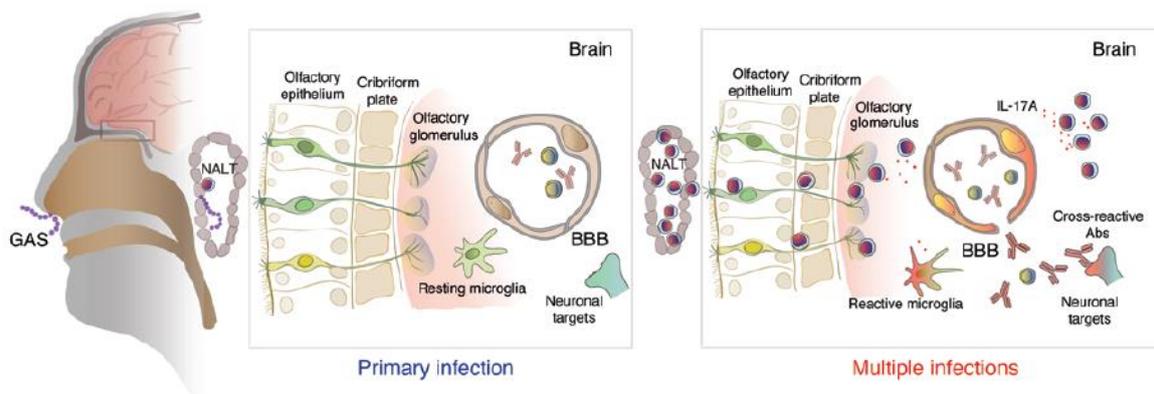


Figura 2 Modelo de disrupção da barreira hematoencefálica por acção de células Th17 específicas de *Streptococcus* com origem no tecido linfóide nasofaríngeo que permite a entrada de anticorpos responsáveis por PANDAS. Fonte: *Dileepan et al*⁴⁶

Embora os argumentos apresentados na defesa da fisiopatologia auto-imune de PANDAS sejam apelativos, não se comprova o cumprimento dos 5 critérios necessários para a verificar pela inconsistência de resultados dos vários estudos e não reprodutibilidade dos mesmos.¹⁸ Nesta linha, alguns estudos realizados com o objectivo de caracterizar os anticorpos presentes em doentes com PANDAS e Síndrome de *Tourette* não encontraram distinção entre os mesmos, nem associação de alterações da quantidade de anticorpos com exacerbações clínicas, sendo que dentro destes houve

ainda estudos que não identificaram diferenças serológicas com significado estatístico entre estes subgrupos e o de controlo, questionando a etiologia auto-imune subjacente destes síndromes.^{18,47,48} O que mais argumenta incompatibilidade com o tratar-se de uma perturbação auto-imune é a incapacidade demonstrada em estudo com modelo animal de indução de sintomas com a infusão de soro de crianças diagnosticadas com PANDAS.^{18,49} Como tal, realça-se a necessidade de futuros estudos centrados neste ponto que contribuam para o esclarecimento da possível fisiopatologia auto-imune de PANDAS.^{30,47}

Ao longo dos anos a flora intestinal tem sido alvo de grande curiosidade pela comunicação e influência bidireccional que parece existir entre a mesma e o cérebro.⁵⁰ Na tentativa de explorar este eixo, foi avaliada a microbiota de 30 crianças diagnosticadas com PANDAS que evidenciou um desequilíbrio entre as espécies constituintes da flora nestes doentes, havendo uma abundância de bactérias do filo bacteroidetes e uma ausência do filo firmicutes em comparação com o grupo de controlo.⁵⁰ As espécies em abundância parecem ter um papel pró-inflamatório estando associadas a outras doenças auto-imunes, com o próprio subgrupo PANDAS estudado a apresentar sinais inflamatórios.⁵⁰ Adicionalmente, verificou-se um aumento do metabolismo celular com aumento de vias metabólicas que parecem potenciar a resposta imunitária.⁵⁰ Paralelamente, foi apurada uma redução de elementos anti-inflamatórios, como ácidos gordos insaturados e dioxina, acompanhada de uma ausência de populações bacterianas responsáveis pelo metabolismo de tirosina, substrato envolvido em certas vias neuronais.⁵⁰ Estes resultados levaram ao aparecimento de uma nova hipótese fisiopatológica para as alterações comportamentais relacionadas com GABHS demonstrada na figura 3, embora seja necessário mais estudos sobre esta perspectiva para avaliar a sua viabilidade.⁵⁰ De acordo com esta hipótese, GABHS orofaríngeas têm a capacidade de alterar a flora intestinal ao seleccionar a proliferação de certas estirpes pró-inflamatórias e redução de certas estirpes anti-inflamatórias promovendo desta forma um estado inflamatório com activação da resposta imunitária e provocando possivelmente de forma indirecta a redução de certos metabolitos envolvidos em funções cerebrais importantes como D-alanina e tirosina, influenciando a via da dopamina e desta forma a alteração do comportamento nos doentes com PANDAS.⁵⁰

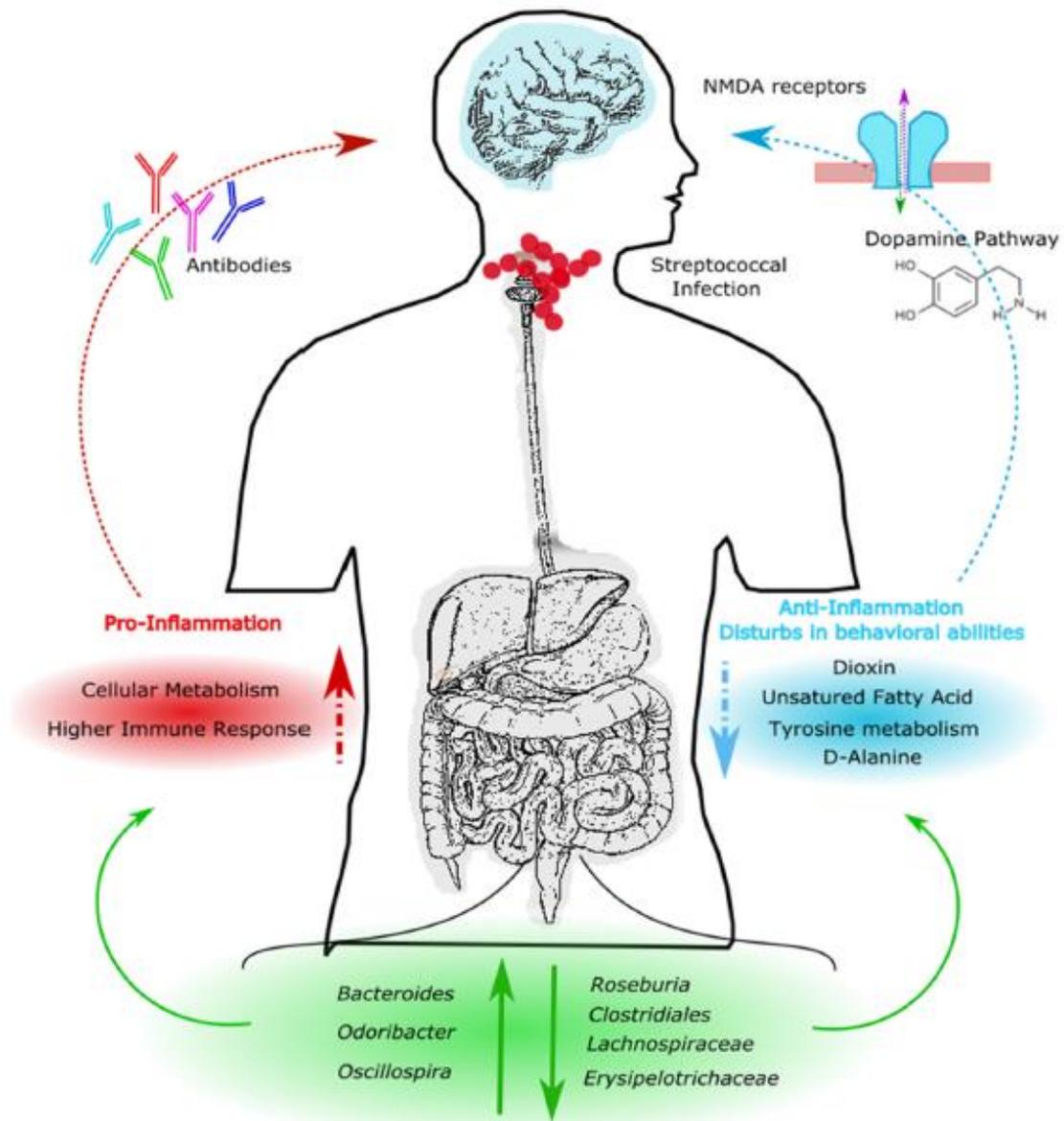


Figura 3 Modelo descritivo do eixo entre o cérebro e o microbioma intestinal nos doentes com PANDAS. Fonte: *Quagliariello et al*⁵⁰

Apresentação clínica

A apresentação clínica de PANDAS é caracterizada pela presença da perturbação de tiques e da perturbação obsessiva-compulsiva, podendo estas ser concomitantes ou não, mas distinguindo-se de outras formas pediátricas principalmente pelo seu início abrupto com atingimento de disfunção clínica significativa num período de 24 a 48 horas e por uma evolução por exacerbações e remissões.^{9,21,51} Em relação à sintomatologia da perturbação de tiques, a sua forma de apresentação pode ser variada, com discórdia sobre a maior prevalência de tiques motores ou vocais mas destacando-se uma maior severidade destes em relação a não-PANDAS.^{9,52} Relativamente às obsessões presentes, estas envolvem sobretudo temáticas de contaminação ou de lesão do próprio ou de outrem associadas a compulsões de limpeza, repetição e de verificação, semelhante ao observado na POC não-PANDAS mas com importante menor envolvimento de terceiros nos rituais.^{9,52}

A realçar em relação a outras perturbações semelhantes é a maior probabilidade de coexistência de sintomas neuropsiquiátricos e cognitivo-neurológicos com início e remissão simultâneos com os sintomas de POC e tiques.²

Seguindo a descrição inicial de PANDAS, os sintomas e co-morbilidades neuropsiquiátricas mais frequentes são a labilidade emocional (66%), alterações de personalidade (54%), ansiedade de separação (46%), irritabilidade (40%), ADHD (40%), impulsividade e distração (38%), depressão (36%), comportamentos de oposição (32%), ansiedade generalizada (28%), perturbações alimentares e regressão comportamental como por exemplo retorno a fala de bebé ou ao gatinhar.⁹ Já em relação a sintomas neurológicos descreve-se uma hiperactividade motora (50%), enurese secundária, alterações do padrão do sono e movimentos coreioformes.⁹ Estes movimentos coreiformes ocorrem sobretudo a nível das extremidades assemelhando-se ao tocar de um piano, diferenciando-se da coreia pela sua ausência em repouso e pela indução através de exame neurológico, sendo que se verificou a sua presença em 25 de 26 crianças avaliadas com PANDAS durante o período de exacerbação sintomática.^{9,11}

Outra característica descrita inicialmente foi a deterioração da escrita (36%) que, em conjunto com a hiperactividade motora e inatenção já relatadas, se pensa contribuir para

a prevalência observada de deterioração da *performance* escolar de crianças com PANDAS (40%).^{9,52}

Estudos de fenótipo clínico desenvolvidos recentemente vão de encontro ao já reportado inicialmente, com uma prevalência sintomática concordante em estudos realizados em centros de investigação e na comunidade, adicionando alterações comportamentais como agressividade, alucinações, uma aparência hiperalerta (“*terror stricken look*”) e destacando outras alterações urinárias como a polaquiúria e a urgência miccional frequentemente prevalentes nestas crianças.^{5,51,52}

Os sintomas urinários e a deterioração da escrita têm particular interesse pela sua relação com os núcleos da base, sendo que foi demonstrado que o controlo da actividade urinária está relacionado com os níveis de dopamina no núcleo estriado e que uma lesão aguda do putámen provoca alterações da capacidade de escrita, apoiando o papel fisiopatológico que os núcleos da base parecem ter em PANDAS.⁵²

Em termos de linha temporal, os sintomas mais frequentes no episódio inicial parecem ser a urgência urinária, hiperactividade, impulsividade, ansiedade de separação, deterioração da escrita e redução da *performance* escolar enquanto que nas exacerbações é mais frequente labilidade emocional, alterações de personalidade, alterações do sono, inquietação e declínio na *performance* escolar.²

Para além disto, parece existir nestas crianças défices de certas funções neurocognitivas, nomeadamente da memória visuoespacial e da organização perceptiva, demonstrado pela dificuldade das crianças com PANDAS de atingirem os objectivos no teste da figura complexa de Rey com um grau de disfunção relacionado com o nível de anticorpos antiestreptocócicos, no entanto, a replicação numa amostra superior é necessária para avaliação destas características.⁵³

Embora aparentemente não exista uma distinção de severidade a nível dos sintomas de POC entre crianças com e sem PANDAS, estudos avaliando crianças com PANS, incluindo prováveis PANDAS, demonstram não só um maior desagrado com a sua vida no geral mas também uma maior dificuldade ou mesmo incapacidade de funcionamento normal nas várias áreas da mesma aquando o episódio inicial sintomático e exacerbações, o que se presume estar relacionado com as frequentes co-morbilidades que se verifica nestes síndromes.^{13,52,54} A título de exemplo, num destes estudos

verificou-se que durante o episódio de exacerbação sintomática 35% das crianças precisou de faltar pelo menos uma semana à escola e 9% ausentou-se durante todo o período exacerbático.¹³ O impacto que estes sintomas parecem ter na vida da criança é também avaliável pelo grau de perturbação e disfunção familiar que podem gerar, com estudos a avaliarem um grau de disrupção familiar 25% superior no subgrupo PANS/PANDAS relativamente ao subgrupo de controlo.^{12,54}

A realçar da apresentação clínica de PANDAS é a ausência de evidência de envolvimento cardíaco que lhe confira um maior risco cardíaco, contrariamente ao que se observa na CS, apoiando um diagnóstico diferencial clínico entre as mesmas.⁵⁵

Diagnóstico

Para se conceder o diagnóstico de PANDAS, 5 critérios têm de ser cumpridos de acordo com *Swedo et al* (1998):^{9,21}

- a) Presença de POC e/ou perturbação de tiques severos o suficiente para perturbar o comportamento normal da criança, tratando-se de um contraste claro ao seu estado prévio;
- b) Início na idade pré-pubertal nomeadamente entre os 3 e os 12 anos, por paralelismo com a febre reumática;
- c) Curso episódico caracterizado por início agudo e dramático dos sintomas, presumivelmente num período de 24 a 48 horas, com remissões e exacerbações;
- d) Associação temporal entre os sintomas e GABHS, pelo menos com o episódio inicial e com uma exacerbação. O limite temporal não se encontra definido mas é sugerido um período de 6 semanas podendo o mesmo ser superior para o episódio inicial e inferior para as exacerbações;
- e) Presença de manifestações neurológicas como hiperactividade motora e movimentos coreioformes durante o período sintomático.

Para além disto, o diagnóstico também é sugerido pela presença de certos sintomas com início simultâneo como a ansiedade de separação, regressão comportamental, labilidade emocional, enurese, polaquiúria, alterações do sono e deteriorização da escrita.^{9,52}

Como tal, na abordagem diagnóstica deve-se fazer a colheita de uma história clínica o mais detalhada possível incidindo não só nos sintomas do episódio actual mas também na existência de episódios prévios semelhantes e possíveis desencadeantes dos mesmos, presença de sintomas associados previamente descritos e GABHS prévias comprovadas, contacto com casos comprovados ou antecedentes de exantema escalatiniforme, impétigo ou dermatite perianal ou vaginal nos últimos 6 meses.⁸ Em relação ao exame objectivo, este deve ser o mais completo possível, com pesquisa de sinais de GABHS como faringite associada a petéquias no palato ou a alterações cutâneas, eritema perianal ou vaginal, sinais de otite ou de sinusite, procura de sequelas de comportamentos obsessivos tomando por exemplo lesões dermatológicas nas mãos por lavagem excessiva e incluindo a realização de um exame neurológico no qual se

pesquise os movimentos coreiformes através do teste de Romberg.⁸ Adicionalmente, deve-se explorar a história familiar de doenças neurológicas, psiquiátricas, auto-imunes e de infecções recorrentes pela possível susceptibilidade neste síndrome.⁸

Relativamente a exames complementares (tabela 1), é recomendado como avaliação basal a realização de um hemograma completo, um painel metabólico abrangente, VS, PCR e um exame sumário de urina, sendo que para comprovar a associação dos sintomas com GABHS é aconselhada a realização de um teste de detecção rápida do antigénio do *Streptococcus* B-hemolítico do grupo A na criança e se possível nos familiares em contacto próximo, cultura de exsudado nasofaríngeo mesmo na ausência de sintomas de faringite, cultura de outros locais que apresentem possíveis sintomas de GABHS (pele, região perianal e vaginal) e uma avaliação seriada com um intervalo de 2-6 semanas de ASO e anti-DNAse B.^{8,56} O diagnóstico de uma infecção estreptocócica recente é confirmado por uma cultura positiva ou por um aumento de pelo menos 58% de um dos anticorpos.⁸ No entanto, a realização de um diagnóstico de infecção por estes parâmetros pode ser difícil na prática clínica, não só pela possível latência entre a infecção e os sintomas, mas também pela possibilidade de falsos negativos ou mesmo indisponibilidade das análises.⁵⁶ Neste sentido, nas *guidelines* recentemente publicadas pelo Consórcio de investigação de PANS/PANDAS no Jornal de Psicofarmacologia da Criança e Adolescente, foram sugeridas outras condições que se considera cumprir o critério de associação temporal, exemplificadas na tabela 2.^{5,56}

Exames complementares de diagnóstico
<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• Painél metabólico• VS• PCR• Exame sumário de urina (Urina tipo II)• <i>Rapid Strep Test</i>• Exame cultural do exsudado nasofaríngeo• Exame cultural de outros locais suspeitos (pele, região vaginal e perianal)• ASO e Anti-DNAse B (2 medições intervaladas 2-6 semanas)

Tabela 1 Exames complementares de diagnóstico a pedir durante avaliação de crianças com suspeita de PANDAS. Adaptado de: *Chang et al*⁸; *Cooperstock et al*⁵⁶

Adequate for a diagnosis of PANDAS

A rise in serial antibody level, regardless of rapid test or culture result. This definition does not require clinical pharyngitis.
 Acute pharyngitis with a positive GAS throat culture, with or without a rising antibody level.^a
 Pharyngitis with characteristic palatal petechiae.^b
 Pharyngitis with a characteristic scarlatinaform rash.^b
 Pharyngitis without a throat swab or serology, but intimate (usually household) exposure to a proven GAS case.^c
 Asymptomatic pharyngeal colonization documented after an intimate exposure.
 Asymptomatic pharyngeal colonization after a negative throat swab documented within the prior 3–4 months.
 Single ASO or ADB antibody level within 6 months after the initial onset of neuropsychiatric symptoms may be accepted as positive if it is >95th percentile, using the laboratory's normal standard for children of comparable age, or provisionally ASO $\geq 1:480$ or ADB $\geq 1:1280$.^d
 Both ASO and ADB are elevated at >80% percentile for age in the same serum sample within 6 months after the initial onset of neuropsychiatric symptoms.^e
 Culture-documented streptococcal dermatitis.

Tabela 2 Condições adequadas para a verificação do critério de associação temporal para o diagnóstico de PANDAS. Adaptado de: *Cooperstock et al*⁵⁶

Há que ter em conta que outros diagnósticos também se manifestam com alterações psiquiátricas e como tal os seus sintomas devem ser pesquisados e deve-se ponderar a realização de exames complementares orientados no sentido da sua exclusão se forte suspeita.⁸ Para além dos diagnósticos de POC, síndrome de *Tourette* e perturbação de tiques transitória, outros diagnósticos diferenciais são a Coreia de *Sydenham* ou outras manifestações de Febre Reumática, a doença de *Wilson*, doenças auto-imunes sistémicas e encefalites auto-imunes.^{8,10} Este último deve ser considerado na presença de delírio, psicose, declínio persistente cognitivo, perturbação persistente da memória, convulsões e anormalidades do movimento não consistentes com tiques.⁸

Tendo em conta a fisiopatologia auto-imune sugerida para PANDAS, foi proposto que os anticorpos anti receptores de dopamina D1 e D2, anti B-tubulina, anti lisogangliosida e a actividade de CaMKII fossem possíveis marcadores biológicos, desenvolvendo-se assim o Painel de Cunningham que avalia a sua presença no soro das crianças suspeitas e como tal, poderia ser usado como exame diagnóstico de PANDAS ou PANS.⁵⁷ No entanto, o mesmo parece apresentar baixa sensibilidade (15-60%), especificidade (28-92%) e valor preditivo negativo variáveis (44-74%) e presença de resultados patológicos em controlos saudáveis, havendo necessidade de mais investigação sobre estes parâmetros para averiguação da sua validade como teste diagnóstico destas perturbações.^{8,18,57}

Tratamento

De acordo com as *guidelines* definidas pelo Consórcio de investigação de PANS/PANDAS publicadas em 2017 sobre a abordagem terapêutica destes síndromes, são propostas três vertentes complementares entre si: uma vertente de alívio sintomático que recorre a terapêutica psicotrópica e comportamental, uma vertente de controlo infeccioso e uma vertente de controlo inflamatório e auto-imune.⁵⁸

O controlo sintomático predomina sobre as restantes vertentes pela severidade e impacto destes sintomas, devendo ser iniciado o mais precocemente possível sempre de uma forma individualizada, atendendo às necessidades específicas de cada criança e num constante ajuste periódico pela mudança frequente de sintomas com o curso da perturbação.^{58,59}

A segurança é uma das maiores preocupações e como tal, sintomas potenciais de colocarem a criança ou outrem em risco devem ser identificados, e se extremos, contidos com hospitalização.⁵⁹

Consoante a apresentação sintomática, deve-se realizar medidas gerais adaptadas à mesma, como no caso da ansiedade de separação permitir a presença de um dos pais ou no caso de urgência miccional ter a possibilidade de sair da sala sem permissão.⁵⁹

Dentro desta vertente, o principal método a usar é a Terapia cognitivo-comportamental com envolvimento familiar, incluindo exposição e prevenção de resposta no caso de POC e treino de reversão de hábitos no caso de tiques, podendo ser utilizada também noutros sintomas como ansiedade generalizada e de separação.⁵⁹ Embora a sua eficácia não esteja comprovada nestes doentes, como se encontra para outras apresentações de POC pediátrica, estudos realizados com amostras pequenas sugerem melhorias na fase sintomática e benefícios mantidos em exacerbações posteriores.^{14,59}

Relativamente à terapêutica farmacológica, não existem ensaios controlados neste grupo, mas a experiência clínica sugere que haja resposta aos mesmos fármacos usados para tratar os sintomas em casos não-PANDAS, nomeadamente, com preferência para o uso de ISRS para sintomas de POC e depressão, antipsicóticos para tiques severos ou o uso de benzodiazepinas para a agitação e ansiedade, com a ressalva que, embora não

exista nenhum estudo que comprove esta preocupação, as crianças com PANDAS parecem ser mais sensíveis aos efeitos adversos dos psicofármacos e como tal deve-se seguir a norma de “start low, go slow”, começando com ¼ das doses típicas e titulando gradualmente.⁵⁹

A terapêutica infecciosa assume uma especial relevância no tratamento desta perturbação, sendo que nas *guidelines* se preconiza um regime de antibioterapia durante cerca de 10 dias (alguns investigadores utilizam 3 semanas), preferencialmente com penicilina ou amoxicilina oral, não só em casos provados de faringite por *Streptococcus* mas em todos os casos diagnosticados como PANDAS.⁵⁶ Esta orientação é apoiada por estudos que demonstram uma redução dos sintomas neuropsiquiátricos após início de antibioterapia contra infecção estreptocócica.⁵⁶ Alguns exemplos são dois estudos realizados por *Murphy et al* (2015,2017), onde no primeiro, o grupo sob terapêutica com cefdinir apresentou discreta redução dos tiques e dos sintomas de POC e no segundo, o grupo sob azitromicina revelou uma melhoria sintomática de POC, ambos após 30 dias de terapêutica.^{60,61}

Já em termos de profilaxia a orientação é mais incerta.⁵⁶ Num estudo, a administração de penicilina e azitromicina durante um ano reduziu, em relação ao ano anterior, a frequência de GABHS em 95% e 96% respectivamente, com reduções correspondentes de exacerbações de 75% e 65%.^{25,56} Assim, a orientação defende que a profilaxia secundária de GABHS prolonga a remissão sintomática e reduz o número de exacerbações, devendo ser instituída nos casos mais severos e nos que apresentem uma história com elevada frequência de GABHS.⁵⁶ A duração desta profilaxia não está descrita, mas sugere-se manter a mesma durante 1 a 2 anos após melhoria sintomática.⁵⁶ No entanto, uma revisão sistemática recente, concluiu que a evidência para o uso de antibioterapia é inconclusiva e insuficiente, realçando também o risco que esta orientação contribui para o problema actual de resistência antibiótica.^{14,18}

Ainda na perspectiva de profilaxia, foi sugerido que a tonsilectomia poderia beneficiar estes doentes mas a evidência bibliográfica é contraditória neste aspecto e como tal, as *guidelines* defendem que apenas deve ser realizada nas crianças que cumpram os critérios definidos para a população geral.^{14,56}

A última vertente a abordar atua perante a fisiopatologia auto-imune e inflamatória proposta para PANDAS, utilizando diferentes métodos que devem ser escolhidos

consoante a gravidade dos sintomas e a trajetória da perturbação.⁶² Sendo que inclui terapêuticas imunomoduladoras deve-se ter a atenção de excluir possíveis patologias que possam ser exacerbadas ou mascaradas pelas mesmas previamente ao seu uso.⁶² Em casos com sintomas leves, pode-se preferir uma estratégia conservadora, recorrendo sobretudo a terapias comportamentais pela possibilidade de remissão espontânea.⁶² Caso os sintomas permaneçam mais que 2 semanas ou se agravarem, o uso de Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) durante pelo menos 6 semanas é indicado.⁶² Em estudos retrospectivos recentes com AINEs verificou-se que 1/3 das crianças estudadas apresentava melhoria sintomática com a introdução da terapêutica e 1/3 deteriorava com a sua remoção, adicionalmente, as exacerbações tratadas com AINEs tinham uma duração inferior comparativamente às não tratadas.^{63,64} Outra alternativa é um regime de corticosteróides orais de cerca de 1-2mg/kg/dia durante 5 dias.⁶² Num estudo realizado em 2017, observou-se uma duração inferior em cerca de 5 semanas das exacerbações sob corticoterapia em comparação às não tratadas.⁶⁵ No entanto, estes estudos são meramente observacionais não havendo até à data ensaios clínicos controlados que os apoiem.¹⁴

Em casos com sintomas moderados a graves, a primeira linha é a corticoterapia num regime como descrito anteriormente ou numa dose superior com duração de 3 dias oralmente (40mg/m²/dia) ou por via EV (30mg/kg/dia), considerando a adição de um desmame lento de cerca de um mês se os sintomas não cederem.⁶² Caso haja resistência sintomática, pode-se considerar a administração endovenosa de Imunoglobulina como terapêutica adjuvante ou como alternativa.⁶² A dose de indução recomendada é equivalente à utilizada para outras doenças inflamatórias pediátricas, nomeadamente, 1,5-2 g/kg com dose de manutenção de 1-2 g/kg a realizar por um período de 1 a 6 meses.⁶² Esta orientação é apoiada por um estudo com 12 casos de PANDAS que demonstrou melhoria clínica com 1,5g/kg de Ig EV.⁶² Recentemente, um ensaio clínico desenvolvido foi incapaz de demonstrar superioridade da Ig ao placebo, mas observou uma redução de 49% na gravidade dos sintomas de POC aquando da sua administração, indo de encontro à disparidade existente na evidência científica sobre o benefício desta terapêutica neste grupo e evidenciando a necessidade de mais estudos nesta área.^{66,14}

Em casos nos quais os sintomas colocam a vida do doente em risco, as *guidelines* indicam como primeira linha a plasmaferese com, por exemplo, 5 sessões em 10 dias.⁶²

Esta orientação é baseada nalguns estudos como o estudo de *Perlmutter et al* (1999) que demonstra uma redução dos sintomas de POC de 65% no grupo sobre plasmaferese, em contraste com 42% no sob Ig e ausência de resposta no grupo de controlo sob placebo e é apoiado por um estudo retrospectivo mais recente no qual se associa à terapêutica com plasmaferese uma melhoria sintomática de 65% aos 6 meses e 78% na avaliação a longo prazo.^{62,67,68} Esta é uma técnica que para além de sujeitar a criança a longos períodos de tratamento, é também invasiva, e como tal, apresenta complicações como infecção, trombose e anemia que podem colocar a vida da criança em risco, reforçando a importância de uma extensa ponderação sobre a sua utilidade e eficácia que, de acordo com uma revisão sistemática sobre a evidência terapêutica realizada *Sigra et al* (2018), não se encontra comprovada pela inconclusividade da evidência científica disponível até ao momento.^{62,14}

Na tabela 3 encontra-se a esquematização da terapêutica proposta para PANDAS consoante a gravidade dos sintomas.⁶²

Sintomas leves	Sintomas moderados	Sintomas graves	Sintomas severos	Life Threatening
❖ Terapia Cognitivo Comportamental ----->				
❖ Terapêutica de Suporte ----->				
	❖ AINEs (6 Sem) ou ❖ Prednisona (1-2 mg/kg/dia 5D)	❖ Prednisona (1-2 mg/kg/dia 5D) ou ❖ Dexametasona oral (40 mg/m ² /dia 3D) ou ❖ Metilprednisolona EV (30 mg/kg/dia 3D) +	❖ Ig EV (+) ❖ Dexametasona oral (40 mg/m ² /dia 3D) ou ❖ Metilprednisolona EV (30 mg/kg/dia 3D)	❖ Plasmaferese ou ❖ Ig EV + Metilprednisolona EV (30 mg/kg/dia 3D)
<div style="border: 1px solid orange; padding: 5px; display: inline-block;"> Todas as crianças sob suspeita devem realizar antibioterapia entre 10 dias a 3 semanas. </div>				
		❖ Considerar 1 mês de desmame		

Tabela 3 Sistematização da terapêutica proposta para PANDAS consoante a gravidade dos seus sintomas. Adaptado de: *Cooperstock et al*⁵⁶; *Frankovich et al*⁶²

Prognóstico

PANDAS distingue-se das restantes apresentações de POC pediátrica pelo seu início agudo e evolução por exacerbações e remissões, no entanto, pouco é conhecido do seu prognóstico a longo prazo.⁶⁹

Estudos recentes de *follow-up* de POC pediátrica sugerem uma taxa de persistência sintomática na idade adulta de 41-56%.⁶⁹ Já estudos sobre CS descrevem a mesma como uma doença subaguda com um número variável de recorrências entre 13 a 42%.⁶⁹ Isto levanta a questão de se PANDAS, pelas similaridades que apresenta com CS, apresentará um curso mais autolimitado, ou se, a longo prazo, poderá desenvolver sintomas residuais e cronicidade que se prolonguem na vida adulta de forma semelhante às restantes formas de POC pediátrica.⁶⁹

Num estudo longitudinal prospectivo sobre esta questão, com um *follow-up* de 3,3 anos, observou-se remissão completa ou quase completa em cerca de 88% das crianças com PANDAS, embora 72% das mesmas durante este período sofressem pelo menos uma exacerbação, em norma de duração inferior e de menor gravidade que a apresentação inicial.⁶⁹ Estes resultados parecem apoiar a ideia de que as crianças com PANDAS experienciam um curso mais episódico da sintomatologia com maior probabilidade de remissão total comparativamente a crianças com POC não-PANDAS.⁶⁹ No entanto, deve-se ter em consideração que as crianças estudadas foram sujeitas, aquando das exacerbações, a diversas terapêuticas nomeadamente antibioterapia e terapêuticas imunomoduladoras, deixando em aberto a questão de se esta remissão estará relacionada com a sua história natural ou com um efeito benéfico destas terapêuticas.⁶⁹ Assim, necessita-se de estudos longitudinais futuros que consigam esclarecer o prognóstico de PANDAS.⁶⁹

Conclusão e Perspectivas Futuras

Com uma presumível prevalência de cerca de 0,1-0,2% na população pediátrica, PANDAS parece apresentar um perfil epidemiológico e clínico distinto do restante espectro de apresentações de POC e tiques pediátricos, com cada vez mais evidência científica a fundamentar a sua etiopatologia auto-imune pós-infecciosa, fulcral para a sua validação como entidade diagnóstica individual.

Nesta linha, realizaram-se vários progressos no seu conhecimento desde a sua descrição inicial tais como a implicação de uma susceptibilidade genética associada a um limiar mínimo de anticorpos para desenvolvimento de sintomatologia, o possível envolvimento fisiopatológico de outras estruturas como os receptores serotoninérgicos, interneurónios colinérgicos, cerebelo e uma potencial nova teoria fisiopatológica focada na microbiota intestinal.

No entanto, verifica-se nos diversos estudos científicos uma disparidade de resultados e limitações entre as quais se destacam: formatos de estudos inadequados para o *outcome* primário, amostras pequenas e/ou heterogéneas, ausência de uniformidade nos critérios usados para identificação de infecção e heterogeneidade no estabelecimento do limite temporal entre a sintomatologia e a infecção. Adicionalmente, no caso específico de estudos focados na fisiopatologia, realça-se a existência limitada dos mesmos em humanos.

Numa perspectiva futura, propõe-se o desenvolvimento de estudos longitudinais prospectivos que procurem definir o intervalo temporal entre a infecção e sintomatologia. Paralelamente, seria interessante a consideração em estudos futuros do uso dos critérios indicados pelas *guidelines*, publicadas pelo Consórcio de investigação de PANDAS/PANS, como adequados para o cumprimento desta relação, ao invés de apenas comprovação cultural ou serológica como avaliado em estudos prévios. Relativamente ao diagnóstico, dada a elevada frequência de sintomas neuropsiquiátricos verificados nesta perturbação e o seu início simultâneo com os sintomas de POC ou tiques, poderia ser pertinente um estudo sobre a sua associação específica com PANDAS, considerando uma possível inclusão nos critérios diagnósticos. A exploração da viabilidade e especificidade dos marcadores biológicos que compõem o Painel de Cunningham seria outro aspecto importante a avaliar em futuros estudos. Por fim,

relativamente à terapêutica, deve haver um investimento em ensaios clínicos randomizados para uma possível conclusão acerca do perfil de segurança e da eficácia dos vários tratamentos propostos pelas *guidelines* nestas crianças.

Em conclusão, embora se tenha progredido no conhecimento de PANDAS e se reconheça o seu vasto impacto na vida das crianças e respectivas famílias afectadas, esta ainda não se encontra cientificamente validada. Assim é essencial um investimento no seu estudo para um maior conhecimento científico com consequente melhor abordagem diagnóstica, terapêutica e optimização da qualidade dos cuidados prestados a estas crianças. Importa não esquecer que é da responsabilidade dos profissionais de saúde estarem cientes desta perturbação e de a considerarem aquando a observação de uma criança com início súbito de POC ou tiques.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra.Catarina Cordovil, não só pelo entusiasmo e interesse que demonstrou pelo tema mas também por toda a disponibilidade e ajuda que contribuíram para a finalização deste projecto.

Um especial agradecimento aos meus pais, irmã e Tomás pelo apoio que demonstraram em todos os meus percursos e pela motivação e incentivo durante a realização deste projecto e por fim, mas não em último, aos meus amigos, com quem pude sempre contar durante o meu percurso académico, pelo incentivo que contribuiu para a conclusão deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.; 2013.
2. Murphy T, Gerardi D, Leckman J. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *Psychiatric Clinics of North America*. 2014, 37(3):353-374. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.06.001>.
3. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). 2016 Feb 10. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333433/>
4. Blackburn J. Tic Disorders and PANDAS. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2018, 25:25-33. doi:10.1016/j.spen.2017.12.003.
5. Swedo S. (2019). An Overview for Diagnosing and Treating PANS/PANDAS. [video] Available at: <https://www.pandasppn.org/cme/>
6. Pérez-Vigil A, Fernández de la Cruz L, Brander G, et al. Association of Obsessive-Compulsive Disorder With Objective Indicators of Educational Attainment: A Nationwide Register-Based Sibling Control Study. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(1): 47–55. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3523
7. Storch EA, Bussing R, Jacob ML, et al. Frequency and correlates of suicidal ideation in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015; 46(1):75–83. doi:10.1007/s10578-014-0453-7
8. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015; 25(1):3–13. doi:10.1089/cap.2014.0084
9. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(2):264-271. doi: 10.1176/ajp.155.2.264.

10. Williams K, Swedo S. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Research*. 2015, 1617:144-154. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.071.
11. Snider L, Swedo S. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry*. 2004, 9(10) : 900–907. doi:10.1038/sj.mp.4001542
12. Jaspers-Fayer F, Han S, Chan E, et al. Prevalence of Acute-Onset Subtypes in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017,27(4):332-341. doi:10.1089/cap.2016.0031
13. Calaprice D, Tona J, Parker-Athill E, Murphy T. A Survey of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatry Syndrome Characteristics and Course. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017, 27(7):607-618. doi:10.1089/cap.2016.0105
14. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018, 86:51-65. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.01.001.
15. Gilbert DL Inflammation in Tic Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder: Are PANS and PANDAS a Path Forward?. *Journal of Child Neurology*. 2019, 34(10): 598–611. doi:10.1177/0883073819848635
16. Ashurst JV, Edgerley-Gibb L. Streptococcal Pharyngitis. [Updated 2019 Nov 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525997/>
17. Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics*. 2008;122(2):273–278. doi:10.1542/peds.2007-1307
18. Gilbert DL, Mink JW, Singer HS. A Pediatric Neurology Perspective on Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection and Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Pediatr*. 2018; 199:243-251. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.035
19. 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*. 2012, 2:113. doi:10.4172/2161-0665.1000113

20. Gephart,H. PANDAS/PANS syndromes: what are they and how are they diagnosed and treated. In: Gephart,H. ADHD Complex: Practicing Mental Health in Primary Care. Elsevier, 2018 , 71-74.
21. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics*. 2004, 113(4):907-911. doi: 10.1542/peds.113.4.907
22. 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*. 2010, 50(4):481-490. doi: 10.1086/650167.
23. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective Identification and Treatment of Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Group A Streptococcal Infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002, 156(4):356–361. doi:10.1001/archpedi.156.4.356
24. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette’s syndrome, and tic disorder. *Pediatrics*. 2005, 116(1): 56-60. doi:10.1542/peds.2004-2058
25. Snider LA, Lougee L, Slattery M., Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biological Psychiatry*. 2005, 57(7):788-792. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.035
26. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL, et al. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*. 2008, 121(6): 1188-1197. doi: 10.1542/peds.2007-2657
27. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(2):108–118. doi:10.1016/j.jaac.2010.10.011
28. Orlovska S, Vestergaard CH, Bech BH, Nordentoft M, Vestergaard M, Benros ME. Association of Streptococcal Throat Infection With Mental Disorders: Testing Key Aspects of the PANDAS Hypothesis in a Nationwide Study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):740–746. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0995
29. Toufexis M, 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*. 2014, 26(2):164-168. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12050126.
30. Wald ER.. A Pediatric Infectious Disease Perspective on Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection and Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2019, 38(7):706-709. doi: 10.1097/INF.0000000000002295.
31. Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, et al. Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children. *Biological Psychiatry*. 2007;61(3):279–284. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.031
32. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. 2018; 25:2–9. doi:10.1016/j.spen.2017.12.005
33. Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV, et al. Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):76–85. doi:10.1089/cap.2014.0048
34. Lotan D, Benhar I, Alvarez K, et al. Behavioral and neural effects of intra-striatal infusion of anti-streptococcal antibodies in rats. *Brain Behav Immun*. 2014; 38:249–262. doi:10.1016/j.bbi.2014.02.009
35. 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*. 2004; 24(7):1780–1791. doi:10.1523/JNEUROSCI.0887-03.2004
36. Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, et al. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry*. 2010,15:712–726. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.77>
37. Mora S, Martín-González E, Flores P, Moreno M. Neuropsychiatric consequences of childhood group A streptococcal infection: A systematic review of preclinical models. *Brain Behav Immun*. 2019, pii: S0889-1591(19)30214-4. doi: 10.1016/j.bbi.2019.02.027.

38. Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*.2012,37(9):2076–2087. doi:10.1038/npp.2012.56
39. Spinello C, Laviola G, Macrì S. Pediatric Autoimmune Disorders Associated with Streptococcal Infections and Tourette's Syndrome in Preclinical Studies. *Front Neurosci*. 2016, 10:310. doi:10.3389/fnins.2016.00310
40. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol*. 2006,179(1-2):173-179. doi:10.1016/j.jneuroim.2006.06.017
41. Frick LR., Rapanelli M, Jindachomthong K, et al. Differential binding of antibodies in PANDAS patients to cholinergic interneurons in the striatum. *Brain Behav Immun*. 2018, 69:304–311. doi:10.1016/j.bbi.2017.12.004
42. Kumar A, Williams MT, Chugani HT. Evaluation of Basal Ganglia and Thalamic Inflammation in Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection and Tourette Syndrome: A Positron Emission Tomographic (PET) Study Using 11C-[R]-PK11195. *Journal of Child Neurology*. 2015,30(6):749–756. doi: 10.1177/0883073814543303
43. Cabrera B, Romero-Rebollar C, Jiménez-Ángeles L, Genis-Mendoza AD, et al. Neuroanatomical features and its usefulness in classification of patients with PANDAS. *CNS Spectr*.2019, 24(5):533-543. doi: 10.1017/S1092852918001268.
44. Murphy TK, Storch EA, Turner A, Reid JM, Tan J, Lewin AB. Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuroimmunol*.2010;229(1-2):243–247. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.08.017
45. Cunningham MW, Cox CJ. Autoimmunity against dopamine receptors in neuropsychiatric and movement disorders: a review of Sydenham chorea and beyond. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;216(1):90–100. doi:10.1111/apha.12614
46. Dileepan T, Smith ED, Knowland D, et al. Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest*.2016;126(1):303–317. doi:10.1172/JCI80792

47. Morris-Berry CM., Pollard M, Gao S, Thompson C, et al. Anti-streptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: Single-point and longitudinal assessments. *J Neuroimmunol.* 2013, 264(1-2):106-113. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.010
48. Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, Singer HS. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci.* 2009, 276(1-2):45-48. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.032
49. Loiselle CR, Lee O, Moran TH, Singer HS. Striatal microinfusion of Tourette syndrome and PANDAS sera: failure to induce behavioral changes. *Mov Disord.* 2004;19:390-396. doi:10.1002/mds.10522
50. Quagliariello A, Del Chierico F, Russo A, Reddel S, Conte G, Lopetuso LR., et al. Gut Microbiota Profiling and Gut–Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Front Microbiol.* 2018, 9:675. doi: 10.3389/fmicb.2018.00675
51. Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, et al. Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(1):26–30. doi:10.1089/cap.2014.0073
52. Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2010, 20(4):333–340. doi:10.1089/cap.2010.0034
53. Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ, Murphy TK. Neurocognitive Functioning in Youth With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcus. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011,23(4):391-398. doi: 10.1176/jnp.23.4.jnp391
54. 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*. 2015 Feb;25(1):14-25. doi: 10.1089/cap.2014.0062
55. Snider LA, Sachdev V, MaCkaronis JE, St Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics*. 2004 Dec, 114(6):748-751. doi: 10.1542/peds.2004-0308
56. Cooperstock M, Swedo SE, Pasternack M, Murphy TK. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III—Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017, 27(7): 594-606. doi: 10.1089/cap.2016.0151
57. Hesselmark E, Bejerot S. Biomarkers for diagnosis of Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) – Sensivity and specificity of the Cunningham Panel. *J Neuroimmunol*. 2017, 312:31-37. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.09.002
58. Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK. Overview of Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Sep;27(7):562-565. doi: 10.1089/cap.2017.0042
59. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R, Williams K, Kappahn C, Frankovich J, Geller D, Bernstein G, Chang K, Elia J, Swedo S. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I- Psychiatric and Behavioral Interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):566-573. doi: 10.1089/cap.2016.0145
60. 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*. 2015 Feb;25(1):57-64. doi: 10.1089/cap.2014.0010
61. Murphy TK, Brennan EM, Johnco C, Parker-Athill EC, et al. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Pilot Study of Azithromycin in Youth with Acute-Onset Obsessive–Compulsive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017, 27(7):640-651. doi: 10.1089/cap.2016.0190
62. Frankovich J, Swedo S, Murphy T, Dale R, Agalliu D, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II— Use of Immunomodulatory Therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017, 27(7):574-593. doi: 10.1089/cap.2016.0148

63. Spartz EJ, Freeman GM Jr, Brown K, et al. Course of Neuropsychiatric Symptoms After Introduction and Removal of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Pediatric Observational Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017, 27(7): 652-659. doi: 10.1089/cap.2016.0179
64. Brown KD, Farmer C, Freeman GM Jr, Spartz EJ, Farhadian B, Thienemann M, Frankovich J. Effect of Early and Prophylactic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Flare Duration in Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: An Observational Study of Patients Followed by an Academic Community-Based Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(7):619-628. doi: 10.1089/cap.2016.0193
65. Brown K, Farmer C, Farhadian B, Hernandez J, Thienemann M, Frankovich J. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Response to Oral Corticosteroid Bursts: An Observational Study of Patients in an Academic Community-Based PANS Clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017 Sep;27(7):629-639. doi: 10.1089/cap.2016.0139
66. Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, et al. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016 Oct;55(10):860-867.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2016.06.017
67. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet.* 1999, 354(9185):1153–1158. doi:10.1016/S0140-6736(98)12297-3
68. Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015 Feb;25(1):70-5. doi: 10.1089/cap.2014.0080.
69. Leon J, Hommer R, Grant P, Farmer C, et al. Longitudinal outcomes of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections (PANDAS). *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018 May;27(5):637-643. doi: 10.1007/s00787-017-1077-9