

Humberto Nicolini^{1,2,3}
 Yaumara López⁴
 Alma D. Genis-Mendoza^{1,3}
 Viana Manrique⁴
 Lilia Lopez-Canovas¹
 Esperanza Niubo⁴
 Lázaro Hernández⁶
 María A. Bobes⁴
 Ana M. Riverón¹
 Mavil López-Casamichana¹
 Julio Flores³
 Nuria Lanzagorta²
 Camilo De la Fuente-Sandoval⁵
 Daniel Santana²

Detección de anticuerpos anti-estreptococos, anti-enolasa y anti-neurales en sujetos con trastornos psiquiátricos de inicio temprano

¹Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM)
²Grupo Médico Carracci
³Servicios de Atención Psiquiátrica (SAP) Secretaría de Salud
⁴Centro de Neurociencias de Cuba
⁵Instituto Nacional de Neurología (INNMVS)
⁶Clínica del Adolescente, La Habana, Cuba

Introducción. La infección por Estreptococo del grupo A puede ocasionar secuelas post-infecciosas entre las que se han reportado un espectro de trastornos obsesivos-compulsivos y tics de aparición en la edad pediátrica y origen autoinmune (PANDAS). No ha sido diseñada una prueba inmunológica que permita diagnosticar inequívocamente estos trastornos. En este trabajo se evaluó la detección en suero de anticuerpos contra Enolasa cerebral humana (AE), tejido neural (AN) y Estreptococo (AS) como herramienta de laboratorio para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos de inicio temprano.

Metodología. Los anticuerpos séricos contra Enolasa cerebral humana, proteínas totales del Estreptococo y proteínas totales cerebrales fueron detectados mediante la metodología de ELISA en 37 individuos con diagnóstico presuntivo de PANDAS y en 12 sujetos sanos de México y Cuba.

Resultados. La títulos de anticuerpos contra AE y AS fueron más elevados en el grupo de pacientes vs controles (t -student, $t_{AE}=-2.17$, $P=0.035$; $t_{AS}=-2.68$, $P=0.01$, $n=12$ y 37/grupo, $gl=47$, nivel de significación de 0.05), mientras que los títulos de anticuerpos AN no difirieron entre ambos grupos ($P(t)=0.05$). La seropositividad (títulos $>$ media_{control} + IC₉₅) simultánea a los tres anticuerpos fue mayor (51.4 %) en los individuos del grupo de los pacientes comparado con los controles (8.3%) ($\chi^2=5.27$, $P=0.022$, $gl=1$, $n=49$).

Conclusiones. La detección simultánea de los tres anticuerpos séricos podría brindar información útil para el diagnóstico etiológico de los individuos con trastorno obsesivo-compulsivo de inicio temprano asociados con la infección

por Estreptococo y en consecuencia para indicar una terapéutica adecuada.

Palabras Clave: Anticuerpos anti-neurales, Auto-anticuerpos, Enolasa, Estreptococo, Trastorno obsesivo-compulsivo, PANDAS

Actas Esp Psiquiatr 2015;43(2):35-41

Detection of anti-streptococcal, anti-enolase, and anti-neural antibodies in subjects with early-onset psychiatric disorders

Introduction. Infection with group A Streptococcus (StrepA) can cause post-infectious sequelae, including a spectrum of childhood-onset obsessive-compulsive (OCD) and tic disorders with autoimmune origin (PANDAS, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections). Until now, no single immunological test has been designed that unequivocally diagnoses these disorders. In this study, we assessed the detection of serum antibodies against human brain enolase (AE), neural tissue (AN) and Streptococcus (AS) as a laboratory tool for the diagnosis of early-onset psychiatric disorders.

Methodology. Serum antibodies against human brain enolase, total brain proteins, and total proteins from StrepA were detected by ELISA in 37 patients with a presumptive diagnosis of PANDAS and in 12 healthy subjects from Mexico and Cuba.

Results. The antibody titers against human brain enolase (AE) and Streptococcal proteins (AS) were higher in patients than in control subjects (t -student, $t_{AE}=-2.17$, $P=0.035$; $t_{AS}=-2.68$, $P=0.01$, $n=12$ and 37/group, $df=47$, significance level 0.05), while the neural antibody titers did not differ between the two groups ($P(t)=0.05$). The number of subjects (titers $>$ mean_{control} + CI₉₅) with simultaneous seropositivity to all three antibodies was higher in the

Correspondencia:

Humberto Nicolini, M.D., PhD.
 Carracci Medical Group, Carracci 107
 Insurgentes Extremadura
 México D.F., 13740, México
 Tel.: (5255)5611-3028
 Fax: (5255)5611-3028
 Correo electrónico: nicolini_humberto@yahoo.com

patient group (51.4%) than in the control group (8.3%) group ($\chi^2=5.27$, $P=0.022$, $df=1$, $n=49$).

Conclusions. The simultaneous detection of all three of these antibodies could provide valuable information for the etiologic diagnosis of individuals with early-onset obsessive-compulsive disorders associated with streptococcal infection and, consequently, for prescribing suitable therapy.

Keywords: Anti-neural antibodies, Auto-antibodies, Enolase, Streptococcus, Obsessive-Compulsive Disorder, PANDAS

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pyogenes del grupo A (StrepA) es una bacteria Gram-positiva que infecta la piel y las mucosas humanas. Este microorganismo es capaz de causar diversas patologías que van desde faringoamigdalitis hasta disfunción cardíaca e incluso sepsis generalizada¹. Las infecciones por StrepA pueden originar secuelas no supurativas que afectan diferentes órganos y sistemas incluido el sistema nervioso central (SNC). Entre ellas se describe la glomerulonefritis, la fiebre reumática y la corea de Sydenham (CS)^{2,3}.

Swedo y colaboradores en el año 1998 propusieron el concepto general de trastornos neuropsiquiátricos de origen autoinmune asociados a infecciones estreptocócicas en edades pediátricas (PANDAS, por sus siglas en inglés) para denotar a un subtipo de niños con tics y/o trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en el contexto de una infección estreptocócica previa⁴. Esos mismos autores realizaron una evaluación longitudinal de dichos niños, donde propusieron las características que definen al subgrupo: la presencia de tics o síntomas TOC de aparición abrupta, inicio prepuberal, curso episódico, trastornos motores y asociación temporal de síntomas psiquiátricos con faringitis estreptocócica⁴⁻⁶. A partir de estos antecedentes se ha postulado que la Corea de Sydenham (CS), el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) y el Síndrome de Tourette (ST) son trastornos neuroinmunológicos asociados con la presencia de anticuerpos que se originan en respuesta a la infección por StrepA y que poseen reacción cruzada con el tejido cerebral⁷⁻¹⁰.

En los últimos años, se han encontrado evidencias de mecanismos autoinmunes que pueden estar directamente implicados en la fisiopatología de algunos subtipos de TOCs, tales como el PANDAS^{4,5}. Aunque las infecciones por StrepA ocasionan entre el 15 y 30% de las faringitis agudas en edades pediátricas^{11,12}, sólo un pequeño porcentaje de los individuos desarrollan enfermedades autoinmunes post-estreptocócicas. Esto implica que estas enfermedades sólo se desarrollarían en un huésped susceptible que ha sido infectado por un serotipo específico de StrepA.

Las primeras pruebas de laboratorio utilizadas para demostrar el posible origen autoinmune de las secuelas post-estreptocócicas neuro-psiquiátricas se basaban en determinar la presencia sérica simultánea de anticuerpos contra la proteína M de las membranas celulares estreptocócicas y de anticuerpos anti-neurales (AN)^{13,14,16}. La presencia de estos anticuerpos evidenciaba que los individuos habían tenido exposición anterior a *Streptococcus* del grupo A. Dichos anticuerpos persisten después de la infección estreptocócica y se mantienen después de varios años de ocurrido el evento infeccioso¹⁴⁻¹⁶. Dale y cols. identificaron antígenos presentes en cerebro de humanos y ratas, a los cuales se unen los anticuerpos AN presentes en individuos con enfermedades neuropsiquiátricas post-infección por StrepA^{14,17}. Los pesos moleculares de esos antígenos son de 40, 45 y 60 kDa y al ser aislados fueron identificados como Piruvato Kinasa, Aldolasa C y Enolasa.

La temporalidad entre la infección por StrepA y la aparición de Tics o síntomas de TOC dificulta la identificación de las moléculas involucradas en el mecanismo de producción de la enfermedad. De aquí, que se hace necesario conocer los factores involucrados en el inicio de Tic y/o síntomas obsesivo-compulsivos en niños después de la infección por Strep para mejorar el diagnóstico y/o tratamiento de estas afecciones y contribuir al desarrollo de potenciales vacunas para prevenirlas.

En este trabajo se determinaron los títulos de anticuerpos séricos contra *Streptococcus* (AS), tejido cerebral total (AN) y la Enzima Enolasa Neuronal (AE) en niños de Cuba y México con trastornos psiquiátricos de inicio temprano, con el objetivo de evaluar posibles pruebas como herramientas de laboratorio para el diagnóstico de PANDAS.

METODOLOGÍA

Se seleccionaron al azar 37 pacientes con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo y/o tics de comienzo abrupto y 12 individuos neurológica y psiquiátricamente normales, menores de 18 años, que habían sido atendidos en la Clínica del Adolescente en La Habana o en la Clínica de Grupo Médico Carracci de la Ciudad de México. Los sujetos participantes o el representante legal de los mismos, en el caso de los menores de edad, firmaron un asentimiento y consentimiento informado, el cual fue autorizado previamente por el comité de ética de las instituciones de salud involucradas.

Se consideraron criterios de exclusión antecedentes de fiebre reumática, Corea de Sydenham o trastornos autoinmunes.

Se verificó que los pacientes presentaran trastorno obsesivo-compulsivo y/o tics según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales¹⁸ (DSM-IV) basándose en la entrevista psiquiátrica MINI (*Modified*

Internacional Neuropsychiatric Interview) y la Clasificación Internacional de Enfermedades¹⁹ (ICD-10), que la aparición de los síntomas fuera de comienzo abrupto con un curso episódico de inicio temprano (exacerbaciones agudas, independientes del tiempo de evolución) y que presentaran un historial referido de infecciones a repetición. La comorbilidad y la severidad del padecimiento obsesivo-compulsivo fueron evaluadas mediante las escalas y entrevistas diagnósticas aprobadas por el Colegio Internacional del Estudio del Trastorno Obsesivo Compulsivo (ICOCS), las cuales incluyen cuestionarios del espectro obsesivo compulsivo y tics motores. Dichos cuestionarios fueron validados previamente en español^{20,21}. Una vez reclutados los pacientes, se les aplicó las escalas estructuradas y semi-estructuradas para la evaluación psicológica.

Se verificó también que los individuos del grupo control tuvieran un examen neurológico clínico y psiquiátrico normal al momento del reclutamiento, no tuvieran antecedentes de infecciones a repetición o de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

La composición de la muestra por grupos de edades y sexo se muestra en la Tabla 1. La edad de los participantes fue entre 2 y 17 años con una media (\pm DS) de 11.5 ± 4.3 años. No hay diferencias entre la edad de los individuos del grupo control y pacientes ($P=0.05$). Sin embargo, en el grupo de los pacientes la frecuencia de individuos del género masculino fue mayor que en el grupo control (Yates(X^2)=6.23, $gl=1$, $P=0.013$) (Tabla 1).

A todos los individuos participantes en el estudio se les extrajo una muestra de sangre para la determinación en suero de títulos antiestrepolisina-O y la presencia de anticuerpos contra tejido neural, enolasa neuronal y proteínas totales de estreptococo.

Para la detección de los títulos antiestrepolisina-O séricos se utilizó un kit de aglutinación por latex para lo cual se siguieron las especificaciones del fabricante (Centis Diagnósticos® ASO-Latex, La Habana, Cuba). Los anticuerpos contra estreptococo, enolasa cerebral y tejido neuronal se detectaron en suero mediante la metodología de ELISA de tipo indirecto y se utilizaron como antígenos extractos totales de StrepA y de cerebro de rata Wistar adulta y la proteína Enolasa Neuronal humana.

Los extractos totales de estreptococos (StrepA) se obtuvieron de la cepa *Streptococcus pyogenes* del grupo A serotipo M3 ATCC 12384. Las bacterias se cultivaron a 37°C durante toda la noche y se cosecharon por centrifugación. Las células bacterianas se sonicaron, se suspendieron en solución amortiguadora de fosfatos 0.1M, pH 7.4 (PBS 1X) y almacenaron a -70°C hasta su uso.

Los antígenos anti-neurales se extrajeron del cerebro de ratas macho Wistar adultas sanas homogenizando el tejido,

previamente congelado a -70°C, en reactivo de extracción de proteínas T-PER (Pierce, USA).

Las proteínas presentes en los extractos totales de StrepA y de cerebro de rata se cuantificaron por el método de Lowry y la verificación de su integridad y peso molecular se realizó mediante electroforesis en gel de SDS-PAGE.

La Enzima Enolasa Neuronal (*Neuron-specific enolase from human brain*, Sigma N4773) se diluyó según las especificaciones del fabricante.

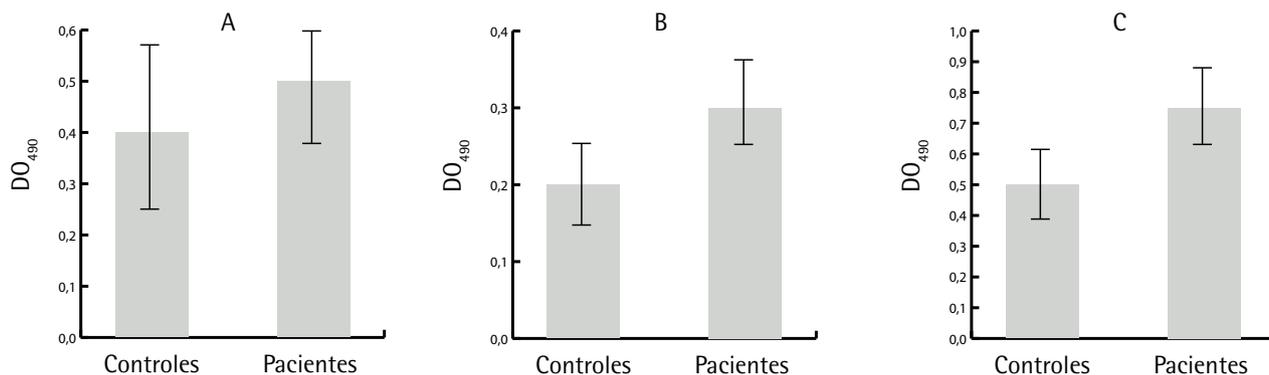
Para la realización de las pruebas mediante la metodología ELISA cada uno de los antígenos se diluyó en disolución amortiguadora de carbonato de sodio/bicarbonato 0.05M (pH 9.6) a una concentración de 2 μ g/ml. Se adicionó 100 μ l de dicha disolución en los pozos de una placa de ELISA y se dejó incubando toda la noche a 4°C. A continuación los pozos se lavaron 4 veces con Tween 0.05%. Los pozos recubiertos con cada uno de los antígenos se incubaron con leche descremada al 5% en PBS 1X, por 1 hora a 37°C y nuevamente se lavó la placa 4 veces con Tween 0.05% (v/v). A cada pozo se le adicionó 100 μ l de suero del paciente diluido en PBS 1X mas Tween 0.05% y se dejó incubar 1 hora a temperatura ambiente.

Posteriormente, se lavaron los pozos 4 veces con Tween 0.05% (v/v) y se les adicionó a cada uno 100 μ l de anti-inmunoglobulina G humana conjugada a peroxidasa (Sigma- Aldrich) diluida (1/10000) en 1% de leche descremada en PBS 1X mas Tween 0.05% y se incubaron 1 hora a 37°C. La placa se lavó 4 veces con Tween 0.05% (v/v), y finalmente se adicionó a cada pozo 100 μ l de O-phenylenediamine (OPD) al 0.1% como solución reveladora, dejando transcurrir la reacción en la oscuridad por un máximo de 15 minutos. La reacción se detuvo adicionando 50 μ l de H₂SO₄ 2.5 M. Los valores de absorbancia se leyeron a una longitud de onda de 490 nm. Cada prueba se realizó al menos por triplicado a cada participante en el estudio.

Para analizar los resultados se utilizó el paquete estadístico StatSoft, Inc. (2007) STATISTICA (data analysis software

Tabla 1	Variables demográficas de los individuos seleccionados		
	Controles	Pacientes	Valor P
Individuos (n)	12	37	
Edad (m \pm DS)	9.5 \pm 5.4	12.2 \pm 3.8	0.064*
Género n (%)	Femenino	7 (58.3)	6 (16.2)
	Masculino	5 (41.7)	31 (83.8)

m: media; DS: desviación estándar; * probabilidad de t en la prueba t-student para muestras independientes a un nivel de significación (α) de 0.05; ** denota diferencias significativas entre los grupos en la Prueba de Ji-Cuadrado ($\alpha=0.05$).



Los resultados se expresan como la media \pm IC₉₅ de la Densidad Óptica a 490 nm (DO₄₉₀) medida en el ELISA. Se verificó la homocedasticidad de las mediciones mediante la prueba de Brown-ForSythe ($\alpha = 0.05$).

Figura 1

Títulos de anticuerpos anti-neurales (A), anti-enolasa (B) y anti-estreptococos (C) en pacientes y controles

system. Versión 8.0. www.statsoft.com). El nivel de significación fue de 0.05. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de t-student para muestras independientes o la T² de Hotelling, mientras que las dicotómicas mediante la prueba de Ji-Cuadrado. La homocedasticidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Brown-Forsythe.

Para considerar que los individuos del grupo pacientes, fueran 'positivos' en cada una de las pruebas realizadas, se calculó el valor de corte superior del ELISA como la media de los valores de absorbancia obtenidos en el grupo control para cada uno de los antígenos detectados, más el intervalo de confianza de la media al 95% (media + IC₉₅). La identificación de los individuos del grupo control 'positivos' en cada prueba, se realizó evaluando cada uno de ellos mediante la técnica estadística denominada 'dejar uno fuera'. Esto es, se excluyó un individuo del grupo control, se calculó la media y el IC₉₅ del grupo y se verificó si las determinaciones para dicho individuo se encontraban dentro del intervalo media \pm IC₉₅. A continuación se incluyó en el grupo, se excluyó el siguiente individuo, se repitió el procedimiento anterior y así sucesivamente hasta evaluar cada uno de los individuos del grupo control.

RESULTADOS

Al momento del reclutamiento aunque todos los individuos del grupo control estaban sanos y no referían infecciones por estreptococos el 25% de los mismos presentó títulos antiestreptolisina-O igual a 200 UI/ml. En todos los pacientes se verificó la presencia de trastorno obsesivo-compulsivo pero solamente el 50% de ellos poseían tics motores y/o vocales. La cantidad de individuos del sexo masculino afectados sobrepasó a los del femenino (5.2:1) y la composición por género del grupo control y pacientes fue diferente

(Tabla 1). La totalidad de los pacientes poseían antecedentes referidos de infecciones a repetición incluidas por estreptococos y al momento del reclutamiento el 21.6% de ellos presentaron títulos antiestreptolisina-O de 200 UI/ml mientras que en el 16.2% dichos títulos fueron superiores a las 400 UI/ml.

Los títulos de anticuerpos anti-enolasa (AE) y anti-estreptococos (AS) fueron más elevados en pacientes que en controles (t-student, $t_{AE} = -2.17$, $P = 0.035$; $t_{AS} = -2.68$, $P = 0.01$, $n = 12$ y 37 /grupo, $gl = 47$, nivel de significación de 0.05), mientras que no se observaron diferencias en los títulos de anticuerpos anti-neurales (AN) entre ambos grupos ($P(t) = 0.05$) (Figura 1). Sin embargo, el análisis del perfil conjunto de los títulos de anticuerpos contra los tres antígenos difirió entre pacientes y controles (T² de Hotelling = 9.75, $F(3,45) = 3.11$, $P < 0.036$).

El porcentaje de individuos en el grupo pacientes positivos (títulos $>$ media_{control} + IC₉₅) en la prueba de detección de anticuerpos AE fue superior (86.5%) que el del grupo controles (16.7%) (Yates $\chi^2 = 17.64$, $P = 0.00003$, $gl = 1$, $n = 49$) (Figura 2).

De igual forma, se observó una mayor cantidad de pacientes positivos (86.5%) que de controles (33.3%) en la prueba de detección de anticuerpos AS (Yates $\chi^2 = 10.55$, $P = 0.001$, $gl = 1$, $n = 49$) (Figura 2).

No se detectaron diferencias entre la frecuencia de pacientes y controles positivos en la prueba de detección de anticuerpos AN séricos ($P(\text{Yates } \chi^2) = 0.05$) (Figura 2).

En el análisis global de la positividad en las pruebas de detección de anticuerpos AN, AS y AE se encontró que el 94.6% de los individuos del grupo de pacientes fue positivo para al menos un anticuerpo, comparado con el grupo

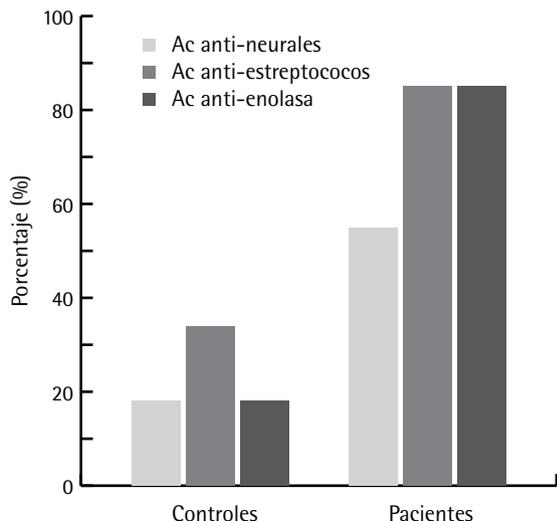


Figura 2 Frecuencia de individuos seropositivos en el ELISA de detección de anticuerpos (Ac) anti-neurales (AN), anti-estreptococos (AS) o anti-enolasa (AE)

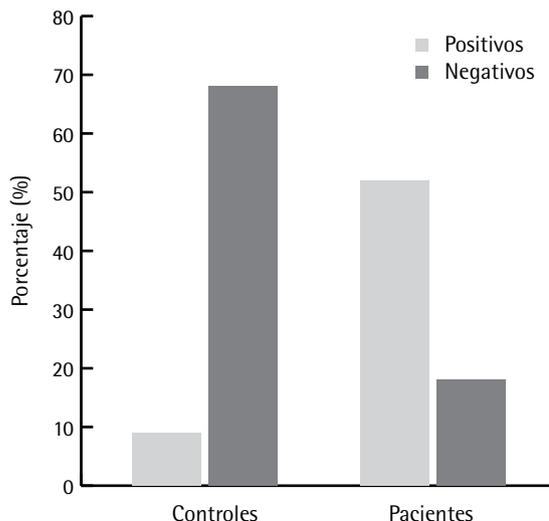


Figura 3 Frecuencia de individuos seropositivos o negativos simultáneamente en los ELISA de detección de anticuerpos anti-neurales (AN), anti-estreptococos (AS) y anti-enolasa (AE)

control en donde solamente se observó el 33.3% de los individuos ($Yates X^2=17.33, P=0.00003, gl=1, n=49$). En consecuencia, la frecuencia de individuos en el grupo control (simultáneamente negativos a los tres anticuerpos evaluados) fue significativamente mayor que en el grupo de los pacientes ($P(Yates X^2) \leq 0.006$). Sin embargo, la cantidad de individuos en el grupo pacientes (51.4%) simultáneamente positivos en las tres pruebas fue mayor que en el grupo control (8.3%) ($Yates X^2=5.27, P=0.022, gl=1, n=49$) (Figura 3).

El perfil de títulos de anticuerpos contra los tres antígenos fue diferente entre pacientes y controles ($P(T^2 \text{ de Hotelling}) < 0.036$) mientras que la frecuencia de pacientes positivos simultáneamente a los tres anticuerpos (AN, AS y AE) fue significativamente mayor que en los controles ($P(X^2) \leq 0.05$, Figura 3), por lo que a este grupo de pacientes positivos los podríamos etiquetar como PANDAS y a los individuos que no presentaron ninguno de los tres anticuerpos podrían ser considerados como verdaderos controles.

CONCLUSIONES

No obstante a que en las edades pediátricas existe una exposición recurrente al *Streptococcus pyogenes* en todos los individuos^{11,12,22} se encontró una mayor proporción de pacientes con anticuerpos AS que de controles (Figura 2). Este resultado sugiere que el StrepA pudiera estar implicado en la etiopatogenia del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) tal como ha sido comunicado por otros autores.²³ Por otra parte, la presencia de auto-anticuerpos contra enolasa en un

mayor porcentaje de los pacientes en relación a los controles (Figura 2) es consistente con los informes de otros autores acerca de este hallazgo en individuos con TOC e infecciones previas y recurrentes por StrepA⁷⁻⁹. En este estudio fue encontrada una frecuencia mayor de individuos del sexo masculino que el femenino con trastorno obsesivo-compulsivo de inicio en la edad pediátrica y antecedentes de infecciones a repetición (Tabla 1), lo cual está en congruencia también con lo comunicado previamente en la literatura y apunta hacia la homogeneidad de los criterios diagnósticos de PANDAS utilizados en el estudio⁵.

La ausencia de diferencias entre los títulos de anticuerpos AN séricos podría deberse a la alta variabilidad que mostraron los resultados de estas pruebas ($DS_{control} = 0.248$ y $DS_{pacientes} = 0.272$) o a que se utilizaron tejidos neurales de rata, aunque se ha informado en la literatura que los mismos se comportan como heteroantígenos en los pacientes con PANDAS.^{14,17}

El bajo porcentaje de verdaderos controles (participantes del grupo control sin títulos de anticuerpos a los antígenos AN, AS y AE) podría ser debido a la exposición repetida a cepas de StrepA durante la vida, particularmente en la infancia.

La determinación de los títulos de anticuerpos séricos AS, AN y AE pudiera ser de utilidad para diagnosticar tempranamente a los pacientes con PANDAS y así contribuir a instaurar una terapéutica adecuada. A pesar de que las pruebas propuestas no son específicas para el diagnóstico

de PANDAS, estos resultados brindan evidencias del posible origen autoinmune de dicho trastorno y deben contribuir a la búsqueda de marcadores biológicos que pudieran estar involucrados en la etiopatogenia del mismo.

La determinación de la presencia simultánea de los tres anticuerpos en individuos con TOC puede facilitar el diagnóstico oportuno de PANDAS y al establecimiento de un tratamiento específico y no sólo sintomático desde el inicio de la enfermedad. Sería conveniente implementar la detección de otros antígenos específicos del tejido cerebral y del StrepA lo cual incrementaría la sensibilidad y especificidad de estas pruebas.

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS DEL ESTUDIO

Una limitación del presente estudio es la cantidad reducida de participantes que fueron reclutados. En consecuencia, los participantes pudieran no ser representativos de la población general. Esta investigación también está limitada por su diseño transversal. Sería necesario realizar un estudio confirmatorio más extenso y un seguimiento longitudinal de niños con infecciones a repetición que aún no hayan desarrollado el trastorno obsesivo-compulsivo para poder hacer una mejor evaluación de la asociación entre la presencia de autoanticuerpos y dicho trastorno, así como evaluar el posible valor predictivo de estas pruebas y su valor en el diagnóstico de PANDAS. Es recomendable también incrementar la sensibilidad y especificidad de las pruebas propuestas para detectar autoanticuerpos identificando previamente otras moléculas implicadas en el trastorno.

CONFLICTOS DE INTERESES

No existen conflictos de intereses entre los autores

AGRADECIMIENTOS

A Alfredo Padilla Barberi por su amable colaboración en la confección de las figuras. Al Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal, México (ICyT-DF), por el apoyo financiero al proyecto 'Monitoreo de subtipos de *Streptococcus* del grupo A asociados con el inicio de tics y/o trastornos obsesivo compulsivos en niños' (ICyT-DF/345/2010).

BIBLIOGRAFÍA

- Cohen-Poradosu R, Kasper DL. Group A *Streptococcus* epidemiology and vaccine implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45:863-5.
- Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineural antibodies in movement disorders. *Pediatrics*. 1993;92:39-43.
- Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, Jordan M, Johnson D, Kaplan EL, et al. Invasive Group A streptococcal infections in North Carolina: Epidemiology, clinical features, and genetic and serotype analysis of causative organisms. *The Journal of Infectious Diseases*. 1997;176:992-1000.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey MA, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155:264-71.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection (PANDAS) Subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics*. 2004;113:907-11.
- Paul SP, Jerwood S. Group A streptococcal septicemia, meningitis and cerebral abscess: case report and literature review. *Turk J Pediatr*. 2012;54:180-3.
- Snider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Current Opinion in Neurology*. 2003;16:359-65.
- Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol*. 2004;30:107-10.
- Filardi da Rocha F, Correa H, Teixeira AL. Obsessive-compulsive disorder and immunology: A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008;32:1139-46.
- Church AJ, Cardoso F, Dale RC, Lees AJ, Thompson EJ, Giovannoni G. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology*. 2002;9:227-31.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:113-25.
- Giesecke KE, Roe MH, MacKenzie T, Todd JK. Evaluating the American Academy of Pediatrics Diagnostic Standard for *Streptococcus pyogenes* pharyngitis: Backup Culture Versus Repeat Rapid Antigen Testing. *Pediatrics*. 2003;111:666-70.
- Russell H, Facklam RR. Guanidine extraction of streptococcal M protein. *Infect Immun*. 1975;12:679-86.
- Dale RS, Clander PM, Church AJ, Wait R, Pockock JM, Giovannoni G. Neural surface glycolytic enzymes are autoantigen targets in post-streptococcal autoimmune CNS disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2006;172:187.
- Sakimura K, Kushiya E, Obinata M, Odani S, Takahashi Y. Molecular cloning and the nucleotide sequence of cDNA for neuron-specific enolase messenger RNA of rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:7453-7.
- Gause C, Morris C, Vernekar S, Pardo-Villamizar C, Grados MA, Singer HS. Antineuronal antibodies in OCD: comparisons in children with OCD-only, OCD+chronic tics and OCD+PANDAS. *J Neuroimmunol*. 2009;214:118-24.
- Dale RC, Church AJ, Surtees R, Lees AJ, Adcock J E, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*. 2004;127:21-33.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 20:34-57.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-11.
- Nicolini H, Orozco B, Sánchez de Carmona M, Páez F, Loreido G, De La Fuente JR. Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown en español para trastorno obsesivo-compulsivo. *Salud Mental*. 1996;19:13-6.
- Ulloa RE, De La Peña F, Palacios L, Nicolini H, Avila JM. Estudio de validez y confiabilidad de la versión en español de la escala Yale-Brown del trastorno obsesivo compulsivo para niños y

adolescentes. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32:216-21.

22. Jerwood S, Hankins M, Cohen J. A pilot clinical trial to evaluate a novel time-to-positivity assay to measure the effectiveness of antibiotic therapy for septic patients in intensive care. *J Crit*

Care. 2012;27:320.

23. Maia TV, Cooney RE, Peterson BS. The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Dev Psychopathol.* 2008;20:1251-83.