

Trastorn Obsessiu-compulsiu en la infància i l'adolescència

Maria Giralt López

ÍNDEX

1. Introducció	3
2. Història	3
3. Epidemiologia	4
4. Etiologia	5
5. Clínica	6
6. Model neuroanatòmic	9
7. Neuroimatge	12
8. Neuropsicologia	17
9. Tractament	19
10. PANDAS	19
11. Referències	22

1. INTRODUCCIÓ

El TOC és un trastorn d'ansietat caracteritzat per pensaments, impulsos o imatges persistents on recurrents experimentades com intrusives o egodistòniques (obsessions) i comportaments o actes mentals repetitius (compulsions) sovint desenvolupades com a resposta a una obsessió.

Per tant, el TOC inclou obsessions i compulsions, que causen discapacitat i malestar i que interfereixen en el desenvolupament, adaptació i funcionament diari dels infants. A més, el TOC sovint afecta a les relacions familiars i el rendiment escolar. Temps endarrere era considerat infreqüent, avui estudis epidemiològics el converteixen el quart trastorn psiquiàtric més freqüent, amb una prevalença del 1% en edats prepuberals fins a un 3% en l'adolescència.

Descripcions clíniques antigues, com la de Pitres A. l'any 1902, ja apuntaven cap a un debut infantil del trastorn en una proporció substancial dels casos d'adults i Janet al 1902 descriu el primer cas de TOC pediàtric. Estudis clínics de TOC pediàtric van aparèixer en les dècades posteriors com per exemple, (Adams 1985). Fins a un terç dels TOC en adults tenien un debut en edats infantils (Valleni-Basile, Garrison et al. 1994). No va ser fins que es van dur a terme estudis epidemiològics en adults i nens als anys 80 que es va reconèixer l'alta prevalença d'aquest trastorn.

2. HISTÒRIA: Aproximacions a l'espectre de Trastorns Obsessius-Compulsius

La primera aproximació emfatitzava els mecanismes **de defensa psicodinàmics** que produïen símptomes obsessius-compulsius. Freud i altres autors psicoanalítics creien que la personalitat obsessiva-compulsiva, la neurosi obsessiva-compulsiva i la psicosi obsessiva-compulsiva pertanyien a un sol espectre i que totes es caracteritzaven per mecanismes inconscients específics com per exemple un impuls anal augmentat (Flament, Whitaker et al. 1988). Al claudicar les defenses contra els mecanismes inconscients, podrien emergir una neurosi o una psicosis. Tot i que

aquest treballs van contribuir enormement per entendre la fenomenologia del TOC, no varen rebre suport empíric i no van conduir a tractaments efectius.

Una aproximació posterior apuntava que eren els **mecanismes cognitiu-conductuals** que sustentaven els símptomes obsessius-compulsius. Les obsessions són pensaments intrusius que augmenten els nivells d'ansietat i les compulsions són actes mentals o comportaments que neutralitzen les obsessions i disminueixen els nivells d'ansietat. Alguns trastorns considerats dins de l'espectre obsessiu-compulsiu, com el trastorn dismòrfic corporal i la hipocondria, de forma similar estan caracteritzats per pensaments intrusius que augmenten l'ansietat i accions repetitives que la disminueixen. Aquestes teories han servit per desenvolupar una sèrie d'intervencions psicoterapèutiques però tampoc ens acosten necessàriament a les bases neurobiològiques del trastorn.

L'aproximació més recent emfatitza la neurobiologia del trastorn obsessiu-compulsiu. La hipòtesis serotoninèrgica del TOC es basa en dades que recolzen que els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) són més efectius que els inhibidors selectius de la recaptació de noradrenalina (ISRN) (Zohar and Insel 1987). La hipòtesis dels ganglis basals neix amb l'observació de que la psicopatologia del cos estriat duu a comportaments repetitius involuntaris (Palumbo, Maughan et al. 1997).

Avenços en neurociència han conduït a teories més integradores que incorporen dades de diferents estudis que inclouen estudis neuropsicològics, d'imatge cerebral funcional, i la investigació molecular.

3. EPIDEMIOLOGIA

S'han dut a terme un gran nombre d'estudis en poblacions d'adolescents, la majoria dels quals utilitzen qüestionaris escolars per l'adquisició de les mostres. La majoria d'estudis (Geller 2006) refereixen una prevalença entre el 2 i el 4 % en la població pediàtrica als EEUU i pràcticament a la resta del món. Aquesta prevalença no és inferior a la descrita en poblacions adultes, fet que suggereix un pronòstic variable en el TOC infanto-juvenil. Si tots els casos es mantinguessin simptomàtics al llarg de la vida, caldria esperar una prevalença acumulada superior en edat adulta. El fet que la prevalença no augmenti ens indica que com mínim alguns casos de TOC infantil o

adolescent esdevenen subclínic al llarg del temps. De fet les prevalences en estudis adults i pediàtrics son pràcticament iguals, és a dir, que la incidència de nous casos és la mateixa que aquells casos que abandonen la població afecta i no s' identifiquen com a casos clínics, probablement degut a remissió dels mateixos.

4. ETIOLOGIA

Teoria psicodinàmica

La teoria psicodinàmica contempla el TOC dins d' un continuum de patologia obsessiva-compulsiva i suggereix que sorgeix quan els mecanismes de defensa fracassen en l' intent de contenir l' ansietat del caràcter obsessiu. Segons aquest model, la patologia obsessiva-compulsiva implica la fixació i la regressió subseqüent des de la fase epídica a la fase anterior en el procés de desenvolupament, és a dir, la fase anal. La fixació és deu normalment a la predominança excessiva de l' erotisme anal, que proveeix frustracions excessives o gratificacions en la fase anal.

Els pacients obsessius-compulsius es suposa que utilitzen mecanismes de defensa com l' aïllament, l' anul·lació, la formació reactiva i el desplaçament per controlar els impulsos sexuals i agressius inacceptables. Els mecanismes de defensa són inconscients i per tant, és difícil que el propi pacient els reconegui.

Teoria de l' aprenentatge

Un model conductual important sobre l' adquisició i el manteniment dels símptomes obsessius-compulsius deriva de la teoria de l' aprenentatge de Mowrer (1939). En l' estadi 1 , l' ansietat es condiciona a un succés ambiental específic (condicionament clàssic). Per disminuir l' ansietat la persona comença a realitzar rituals compulsius (respostes de fugida/evitació). Si amb ells s' aconsegueix disminuir l' ansietat, és més probable que la conducta compulsiva es repeteixi en un futur. El condicionament de major ordre es dona quan altres estímuls neutres, com paraules, imatges o pensaments s' associen a l' estímul inicial i l' ansietat associada es difon. La

conducta ritual manté la resposta de por, ja que la persona evita l' estímul que la provoca i per tant evita l' extinció. De la mateixa manera, la reducció de l' ansietat que segueix el ritual manté la conducta compulsiva.

Teories neurobiològiques

Córtico-estriato-talàmica: des del punt de vista neuroanatòmic i s' explicarà a continuació.

Serotoninèrgica: des del punt de vista de la neuroquímica i sustentada per la resposta del trastorn a inhibidors de la recaptació de serotonina.

Genètica:

Estudis familiars de nens i adolescents han constatat que el TOC presenta una alta agregació familiar.

En el 18-30% de familiars es poden trobar TOCs o símptomes subclínic, i s' han observat percentatges encara superiors de TOC i tics en els familiars de TOC de debut precoç.

La heterogenicitat fenotípica i genètica del TOC comporta importants dificultats per localitzar gens de susceptibilitat. Estratègies com la subclassificació fenotípica i endofenotípica podria obrir camins per entendre el component genètic del TOC.

5. CLÍNICA

RITUALS OBSESSIUS NORMALS EN LA INFÀNCIA

És freqüent trobar la presència de rituals obsessius normals en la infància.

- En etapes precoces del desenvolupament apareixen "reaccions circulars" que són actes reverberants implicats en reflexes innats i que permetrien el reconeixement de la realitat externa (Piaget).

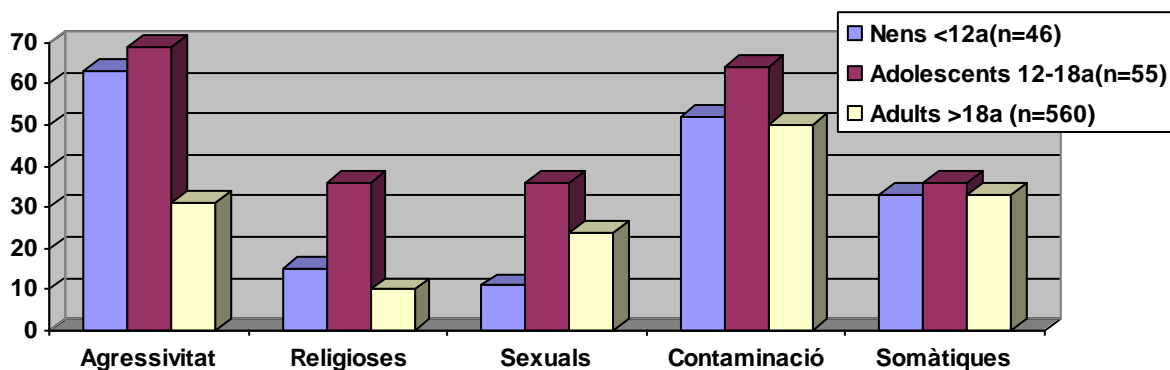
- L' etapa del joc està plena d' imitacions, actes motors, vocalitzacions repetitives i gratificants pel nen i que per això es mantenen en el temps.
- Apareixen rituals més complexes en relació a la neteja del cos, a l' anar a dormir, separar-se dels pares, sol·licitud persistent del mateix conte..., etc
- En l' adolescència, saltar pel carrer evitant l' ombra d' altres persones, anotar la matrícula de cotxes que passen per un lloc determinat, contar escales, etc...

Tot lo anterior es dona en períodes crítics (2, 7-8 anys i adolescència), per això és necessari establir les diferències entre els rituals obsessius-compulsius i els rituals normals de la infància, en els que s' aprecia un caràcter agradable, lúdic, sense influències negatives, que no s' acompanya d' ansietat ni la seva interrupció produeix irritabilitat, a més de no pertorbar la vida quotidiana del nen.

SÍMPTOMES ESPECÍFICS DEL TOC A LA INFÀNCIA (Geller 2006)

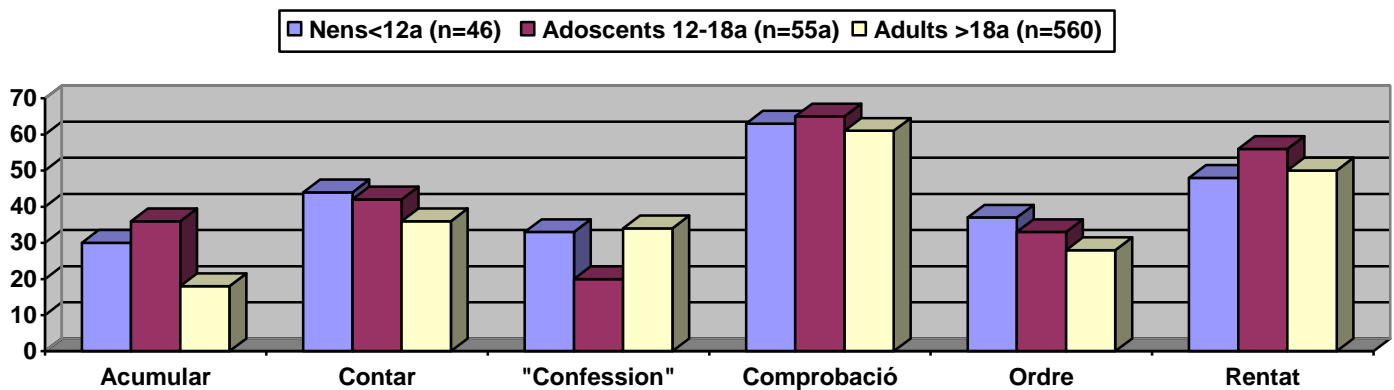
Al comparar els símptomes del TOC entre diferents grups, Geller i cols. varen trobar diferències importants entre nens, adolescents i adults en la freqüència d' algunes obsessions i compulsions en particular.

Obsessions_ Gràfic 1



Com podem observar en el gràfic 1 (Geller, Biederman et al. 2001), tant nens com adolescents presentaven moltes més obsessions d' agressivitat o dany (incloent per a esdeveniments catastròfics, com la mort o malaltia pròpia o d' éssers estimats) que en adults (63%vs69%vs31% $p<0.001$). Aquests temors són els més freqüents en els grups pediàtrics. Les obsessions religioses, d' altra banda estaven sobrerrepresentades en el grup d' adolescents en comparació al de nens i adults i les sexuals estaven infrarepresentades en el grup de nens en comparació als altres dos grups, també amb diferències estadísticament significatives.

Compulsions Gràfic 2.



Com podem observar en el gràfic 2 de compulsions (Geller, Biederman et al. 2001), només la de acumulació es veu més freqüentment en nens i adolescents que en adults, la resta no presenten diferències estadísticament significatives.

SEVERITAT

Les puntuacions en la Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) am una mitja de 23 ± 6.5 no va presentar diferències entre nens i adolescents. Com en adults es descriu la presència de múltiples obsessions (>93%) i compulsions (100%).

Un pobre insight o consciència de trastorn es va observar més freqüentment en nens (18%) que en adolescents (6%) o adults (6%).

D' altra banda en un 29% dels casos es va poder determinar la presència de factors precipitants en contrast a un 15% en els nens. Exemples de factors precipitants podien ser una hemorràgia materna i hospitalització sobtada, mort d' un avi, llegir el llibre *Outbreak* (sobre un virus letal) i veure un programa a la televisió sobre el SIDA. S' exclouen les infeccions per estreptococs que tractarà en un apartat posterior (PANDAS).

EDAT DE DEBUT

En una revisió d' 11 estudis (Geller, Biederman et al. 1998) es descriu una edat de debut situada entre els 7.5 i 12.5 anys (mitja 10.3 anys) i la edat de diagnòstic entre els 12 i 15.2 anys (mitja 13.2 anys). Observem la latència de diagnòstic característica d' aquest trastorn.

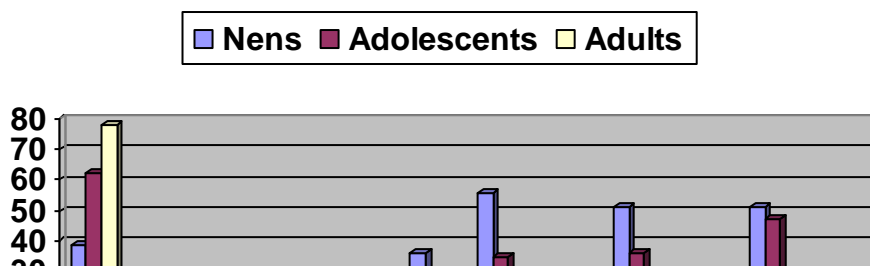
En contrast, els estudis d' adults determinen una edat mitja de debut als 21 anys. Això ens fa pensar que aquest trastorn podria tenir una distribució per edat bimodal amb un pic a la infància i un altre en edat adulta jove.

GÈNERE

La majoria d' estudis de TOC pediàtric descriuen una predominança en gènere masculí 3:2. Contràriament, en adults es veu una lleugera dominància en el gènere femení. Els patrons de gènere adults ja apareixen en l' adolescència avançada.

COMORBILITATS

Comoribilitats: Gràfic 3 (Geller, Biederman et al. 1998)



6. MODEL NEUROANATÒMIC

Des de finals de la dècada de 1980, alguns científics han desenvolupat diferents models neurobiològics del TOC que destaquen el paper del còrtex frontal i el cos estriat. A més a més, com veurem en apartats posteriors els estudis de neuroimatge han mostrat hiperactivitat a nivell del còrtex orbitofrontal, el còrtex cingulat anterior i el nucli caudat i estudis neuropsicològics que han mostrat dèficits en les funcions frontoestriatals.

Model de Baxter i cols: la hiperactivitat del nucli caudat és insuficient per controlar la funció inadequada d' aquest per inhibir el tàlem.

Model de Modell i cols.: la activitat del caudat actua directament excitant el tàlem.

La conciliació dels dos models s' ha aconseguit a través de l' elaboració de la teoria de la via directa i la indirecta. De forma específica, la dominància patològica del sistema directe seria consistent amb la desinhibició o excitació del tàlem a través de la via cortico-estriat-talàmica.

Insel va proporcionar un model complementari del TOC centrat en el paper de còrtex orbitofrontal com a principal mediador del "circuit de la preocupació". Per això

algunes teories inicials consideraven el còrtex orbitofrontal com una entitat indivisible, pel que no emfatitzaven en el paper funcional diferent del còrtex cingulat anterior.

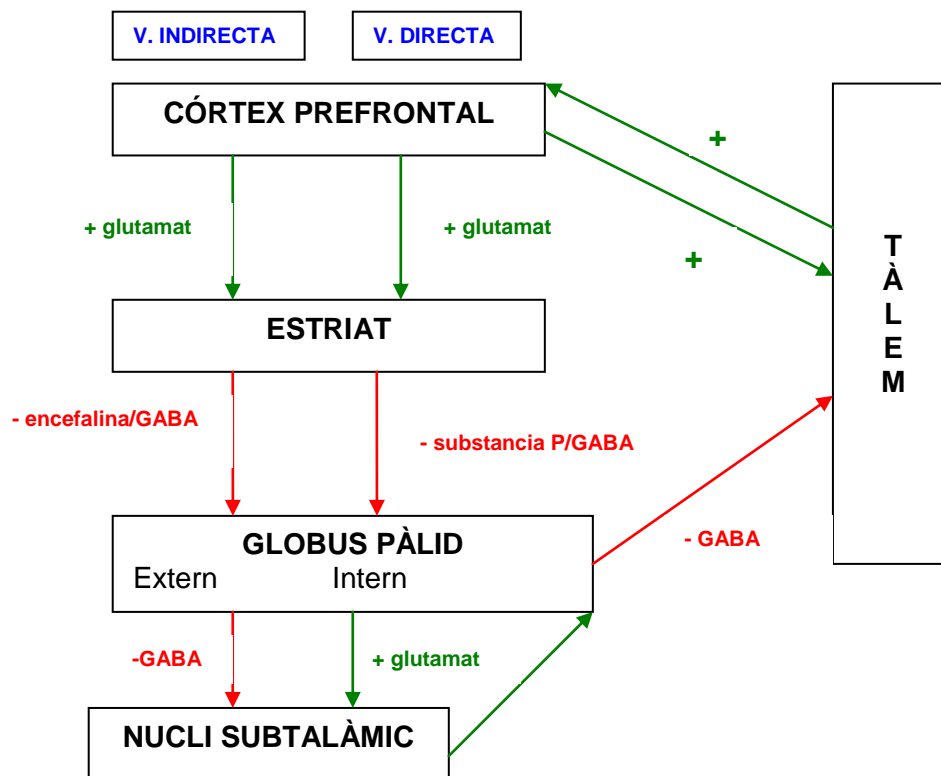
Model neuroanatòmic actual

Actualment, el model neuroanatòmic més àmpliament acceptat pel TOC proposa la implicació d' un circuit còrtico-estriato-talàmic directe i un d' indirecte (Mataix-Cols and van den Heuvel 2006). Existeixen altres models explicatius com el model estriatal topogràfic i el model des de la perspectiva amigdalocèntrica.

L' estriat està format pel nucli caudat, el putamen i el nucli accumbens. Clàssicament es pensava que el paper dels ganglis de la base, incloent l' estriat, es limitava a modular les funcions motores. Recentment s' ha acceptat un esquema molt més complex, que reconeix també el paper de l' estriat en les funcions afectives i cognitives. Existeixen diferents circuits frontoestriatals, paral·lels i separats. En primer lloc, els circuits difereixen entre ells per les diferents zones de projecció al còrtex, estriat i tàlem, així com el tipus específic de funcions que realitzen. Destacaré quatre d' aquests circuits:

- Circuit còrticoestriatal que inclou les projeccions del còrtex paralímbic a través del nucli accumbens que s' encarrega de funcions afectives o motivacionals.
- El circuit que inclou les projeccions des del còrtex sensitivomotor a través del nucli putamen que realitza funcions sensitivo-motores.
- Les projeccions del còrtex orbitofrontal anterior/lateral a través del nucli caudat ventromedial que constitueixen el circuit cognitiu ventral que suposadament media les operacions relacionades amb el context i la inhibició de resposta.
- Les projeccions del còrtex prefrontal dorsolateral a través del nucli caudat dorsolateral que constitueixen el circuit cognitiu dorsal que es creu que intervé en la memòria i altres funcions executives.

A la vegada cada circuit té una via directa i una via indirecta, que actuen paral·lelament i exerceixen una influència final oposada sobre el tàlem.



Del diagrama d' ambdós sistemes es dedueix que la via directa té una activitat excitatòria sobre el tàlem, mentre que la via indirecta, a través del globus pàlid extern i nucli subtalàmic té una influència neta inhibidòria.

En la via directa, es projectaria la senyal glutamatèrgica excitatòria cap a l' estriat, enviant una senyal GABA (ac. Gamma -aminobutíric) inhibidòria a la part interna del globus pàlid. Aquesta senyal resulta en una inhibició disminuïda (disinhibició) del tàlem i això proporciona un efecte excitatori sobre el còrtex pre-frontal.

En la via indirecta, l' estriat projecta una senyal inhibidòria sobre la part externa del globus pàlid i el nucli subtalàmic, enviant una senyal excitatòria sobre la part interna del globus pàlid. L' efecte "net" es una inhibició augmentada sobre el tàlem i una excitació disminuïda en el còrtex prefrontal.

S'hipotitza que la via directa funciona com un loop de feed-back positiu i contribueix en la iniciació i continuació de comportaments. En canvi, la via indirecta proporciona un mecanisme de feed-back negatiu important per la inhibició de comportaments i per a alternar o canviar de comportament. El desbalanç entre aquests circuits fronto-estriatals podria mediar la simptomatologia del TOC.

7. ESTUDIS DE NEUROIMATGE EN TOC

En els adults, els estudis de neuroimatge també apunten teories sobre la disfunció dels circuits fronto-estriatals en la fisiopatologia del TOC. Els estudis que utilitzen neuroimatge funcional (PET, SPECT, RMNf, RM Espectroscòpia) han mostrat troballes més consistents que aquells que han utilitzat neuroimatge estructural (RMN i TC).

Diversos mètodes en pacients TOC han descrit dues àrees de activitat funcional anormalment augmentada: la regió orbitària del còrtex frontal i el nucli caudat (un dels nuclis més grans del cos estriat). Les troballes en el còrtex cingulat, altres nuclis de la base i tàlem i cerebel s'han descrit més rarament.

Tots aquests canvis s'han descrit en casos de TOC i es correlacionen amb la gravetat de la simptomatologia i amb la milloria o retorn a nivells normals de metabolisme després d'un tractament eficaç.

En general els estudis de neuroimatge s'han realitzat en absència de marcs teòrics, és a dir, que marcs que explicarien la relació entre la simptomatologia del TOC amb les funcions de les àrees que serien disfuncional. A continuació presentaré les troballes en els estudis de neuroimatge en el context dels dos models explicatius existents pel TOC basant-me en una revisió publicada l'any 2006 (Friedlander and Desrocher 2006) i l'actualització d'aquesta.

A. Model de la disfunció executiva:

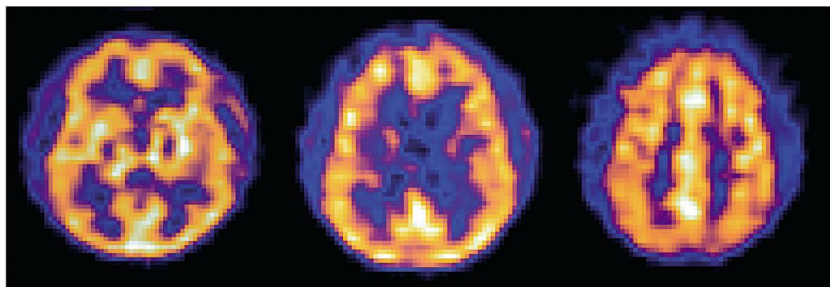
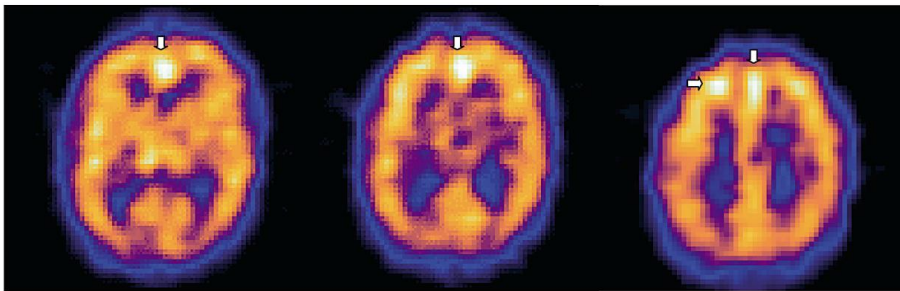
Proposa que la disfunció principal del trastorn es centra en el control d' impulsos i la inhibició de conductes. El problema és la incapacitat per inhibir respostes que no són adaptatives per una situació concreta, fet que en ocasions s' anomena perseveració. Aquesta disfunció executiva també s' ha descrit en pacient amb lesions cerebrals, nens amb TDAH, en la malaltia de Parkinson i en l' esquizofrènia. En pacients afectes de TOC, aquest comportament perseverant es veu concretament en les compulsions. La evidència neuropsicològica ha implicat típicament regions dorsolaterals del còrtex prefrontal. Aquesta zona del còrtex prefrontal està altament connectada amb els ganglis de la base i el tàlem. Passem a descriure les alteracions descrites en aquestes àrees cerebrals:

Còrtex prefrontal dorslo-lateral

ESTUDI	MOSTRA	TÈCNICA	RESULTAT
(Martinot, Allilaire et al. 1990)	Adults	PET	↓ metabolisme ctx prefrontal lateral
(Lucey, Costa et al. 1997)	Adults	SPECT	↓ volum còrtex frontal superior
(Lacerda, Dalgalarondo et al. 2003)	Adults	SPECT	↑ctx frontal superior dret
(Jang, Kwon et al. 2006)	Adults	RMSpectr	↓ NAA còrtex frontal
(Shin, Yoo et al. 2007)	Adults	RMN	↓ còrtex ventral esquerra
(Rosenberg, Keshavan et al. 1997)	Nens/adolescents	RMN	No diferències amb controls
(Szeszko, MacMillan et al. 2004)	Nens/adolescents	RMN	No diferències amb controls

Cal destacar que els dos estudis on no s' han detectat diferències s' han realitzat amb nens i adolescents.

Exemple Fig1 (Lacerda, Dalgarrondo et al. 2003): home de 24 anys amb TOC naïve que mostra elevació del fluxa sanguini regional cerebral (rCBF). Inferior: control de 30 anys que mostra un rCBF normal.



Ganqlis de la base

Caudat/Pàlid/Putamen: També s' han trobat resultats contradictoris

ESTUDI	MOSTRA	TÈCNICA	RESULTAT
(Insel 1992)	Adults	TAC	No dif. amb controls
(Baxter, Phelps et al. 1987)	Adults	PET	↑ bilateral
(Baxter, Schwartz et al. 1988)	Adults	PET	↑ bilateral
(Kellner, Jolley et al. 1991)	Adults	RMN	No diferències amb controls
(Rubin, Villanueva-Meyer et al. 1992)	Adults	SPECT	↓ cap caudat bilateral
(Scarone, Colombo et al. 1992)	Adults	RMN	↑ caudat dret
(Perani, Colombo et al. 1995)	Adults	PET	↑ pàlid i putamen
(Robinson, Wu et al. 1995)	Adults	RMN	↓ caudat bilateral
(Aylward, Harris et al. 1996)	Adults	RMN	No diferències amb controls
(Jenike, Breiter et al. 1996)	Adults	RMN	No diferències amb controls
(Lucey, Costa et al. 1997)	Adults	SPECT	↓ de volum caudat dret
(Bartha, Stein et al. 1998)	Adults	RMSpectr	No diferències amb controls
(Choi, Kim et al. 2007)	Adults	RMN	Deformatats del caudat
(Atmaca, Yildirim et al. 2007)	Adults	RMN	No diferències amb controls
(Luxenberg, Swedo et al. 1988)	Nens/adolescents	TC	↓ caudat bilateral
(Rosenberg, Keshavan et al. 1997)	Nens/adolescents	RMN	↓ putamen
(Szeszko, MacMillan et al. 2004)	Nens/adolescents	RMN	↓ pàlid = caudat i putamen
(Carmona, Bassas et al. 2007)	Adults/nens /adolescents	RMN	↓ caudat i putamen en nens i però en adults

Cal destacar que els estudis on no s' han trobat diferències, es diferencien d' aquells on han aparegut diferències en què els pacients havien estat més temps lliures de tractament (potser, millor evolució ?). Això ens fa preguntar si la medicació també podria jugar un paper en els canvis estructurals del nucli caudat.

Tàlem:

ESTUDI	MOSTRA	TÈCNICA	RESULTAT
(Swedo, Schapiro et al. 1989)	Adults	PET	↑ tàlem dret
(Perani, Colombo et al. 1995)	Adults	PET	↑ tàlem bilateral
(Alptekin, Degirmenci et al. 2001)	Adults	SPECT	↑ tàlem dret
(Kim, Lee et al. 2001)	Adults	RMN	↑ tàlem bilateral
(Lacerda, Dalgarrondo et al. 2003)	Adults	SPECT	↑ tàlem bilateral
(Atmaca, Yildirim et al. 2007)	Adults	RMN	↑ tàlem bilateral
(Rosenberg, Keshavan et al. 1997)	Nens/adolescents	RMN	↑ tercer ventricle
(Fitzgerald, Moore et al. 2000)	Nens/adolescents	RMspectr	↓ nivells NAA tàlem medial bilateral
(Smith, Russell et al. 2003)	Nens/adolescents	RMspectr	↑ nivells colina tàlem medial bilateral
(Mirza, O'Neill et al. 2006)	Nens/adolescents	RMspectr	↑ nivells creatine-phosphocreatine tàlem medial bilateral

Exemple gràfic Fig.2 (Smith, Russell et al. 2003)

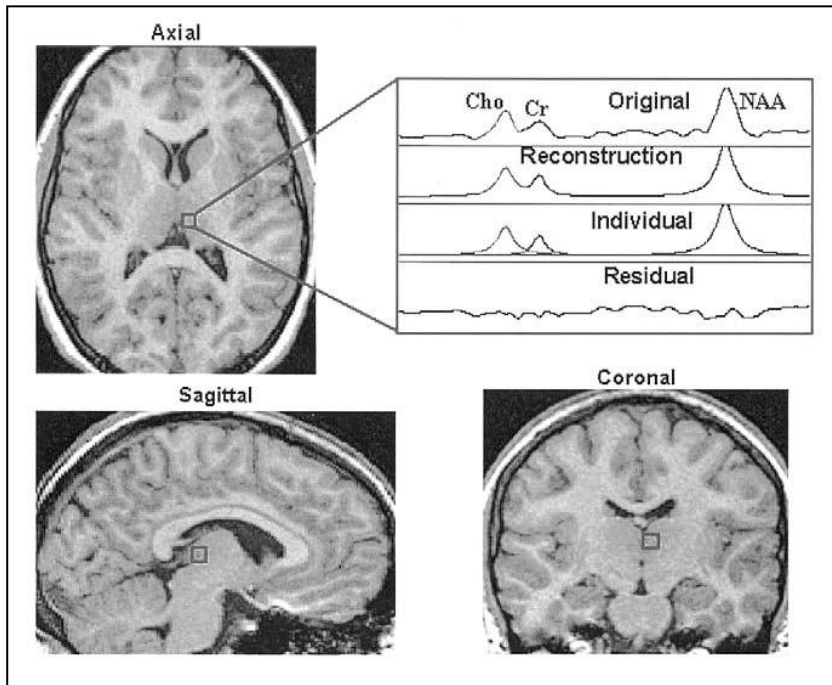


Fig.2 Localització del vòxel i mostra de l'espectre de ressonància magnètica protònica espectroscòpica del tàlem medial esquerre: Cho:choline compounds; Cr:creatine/phosphocreatine NAA:*N*-acetylaspartate

B. Model del control modulatori

Un segon model de

neuropatologia del TOC afirma que aquest desordre està causat pel dany en el còrtex orbitofrontal, còrtex medial i àrees associades. El còrtex orbitofrontal (OFC) està implicat en la modulació de comportaments socialment adequats. Quan es dona una disfunció el pacient mostra falta de tacte, impulsivitat i comportament desinhibit. Quan la funció del còrtex medial està alterada la persona mostra dèficits de motivació, amb l'atenció centrada en un focus del voltant i ignorant la resta.

En el TOC la disfunció d'aquestes àrees podria sustentar la naturalesa de les obsessions, el contingut de les quals sol ser referit a por, sexualitat, neteja, i la persistència de les obsessions comportaria les compulsions. Àrees del cervell íntimament connectades amb aquestes zones corticals són el cingulat anterior i l'amígdala.

Còrtex orbitofrontal i medial

ESTUDI	MOSTRA	TÈCNIC A	RESULTAT
(Baxter, Phelps et al. 1987)	Adults	PET	↑ OFC esq
(Baxter, Schwartz et al. 1988)	Adults	PET	↑ OFC bilat
(Swedo, Schapiro et al. 1989)	Adults	PET	↑ densitat OFC esq i prefronta (PFC) bilat
(Machlin, Harris et al. 1991)	Adults	SPECT	↓metab glucosa a OFC
(Sawle, Hymas et al. 1991)	Adults	PET	Hipermetabolisme OFC
(Rubin, Villanueva-Meyer et al. 1992)	Adults	SPECT	↑ OFC bilat
(Crespo-Facorro, Cabranes et al. 1999)	Adults	SPECT	↓ OFC dret (tics)
(Szeszko, Robinson et al. 1999)	Adults	RMN	↓ OFC bilat
(Busatto, Zamignani et al. 2000)	Adults	SPECT	↓ OFC dret
(Alptekin, Degirmenci et al. 2001)	Adults	SPECT	↑ bilateral OFC
(Kim, Lee et al. 2001)	Adults	RMN	↑ densitat OFC esq
(Lacerda, Dalgarrondo et al. 2003)	Adults	SPECT	↑ctx frontal inferior
(Kang, Kim et al. 2004)	Adults	RMN	↓ OFC esq
(Atmaca, Yildirim et al. 2007)	Adults	RMN	↓ OFC bilat
(Rosenberg and Keshavan 1998)	Nens/adolescents	RMN	↑ PFC ventral

Córtex cingulat

ESTUDI	MOSTRA	TÈCNICA	RESULTAT
(Garber, Ananth et al. 1989)	Adults	RMN	Pacients amb antec. familiars presenten anormalitats cingulat ant
(Swedo, Schapiro et al. 1989)	Adults	PET	↑ cingulat ant.
(Perani, Colombo et al. 1995)	Adults	PET	↑ bilat de cingulat ant. mig i post.
(Ebert, Speck et al. 1997)	Adults	RMspectr	↓ vol cinguat
(Busatto, Zamignani et al. 2000)	Adults	SPECT	↓ cingulat ant esq
(Sumitani, Harada et al. 2007)	Adults	RMespectr	↓ nivells NAA a cingulat ant
(Atmaca, Yildirim et al. 2007)	Adults	RMN	↓ cingulat ant quasi-significativa
(Rosenberg, Mirza et al. 2004)	Nens/adolescents	RMspectr	↓ glutamaèrgica cingular anterior
(Szeszko, MacMillan et al. 2004)	Nens/adolescents	RMN	↑ cingulat

8. NEUROPSICOLOGIA (Anderson and Savage 2004)

1. Habilitats visuoespacials

Els dèficits visuoespacials i visuoconstruccional són les troballes més consistents en els estudis neuropsicològics de pacients TOC. L'habilitat visuoespacial es defineix com la capacitat de percebre i manipular objectes en espais bi-tridimensionals. Els pacients afectes de TOC mostren discapacitats en molts tests visuoespacials incloent el subtest de disseny de blocs del Wechsler Adult Intelligence

Scale (WAIS), el Figure Matching Test, el Mental Rotations Test i figura de Rey entre d'altres. Alguns grups d'investigadors suggereixen que els dèficits observats en el TOC podrien reflectir una disfunció temporo-parietal dreta per les demandes de raonament espacial comú en totes aquestes tasques. D'altra banda, una disfunció fronto-estriatal, que resulta en dèficits de funció executiva, podria afectar a múltiples esferes del TOC incloent les habilitats visuoespacials.

2. Memòria no verbal

El dèficit en memòria no verbal també s'ha descrit en molts estudis de TOC. La memòria no verbal és l'habilitat d'aprendre i recuperar objectes i imatges visuals nous. Els pacients afectes de TOC han mostrat dèficits en nombrosos tests de memòria no verbal, com la reproducció visual i reconeixement retardat de figures, la còpia de figures immediata i retardada, entre d'altres. Molts estudis suggereixen que la codificació i recuperació estan afectades en el TOC, mentre l'emmagatzemant d'informació es manté intacte.

3. Funció executiva

Es refereix a l'habilitat d'utilitzar funcions superiors per modular la memòria, la funció sensorial, la cognició i afecta en el desenvolupament de situacions, en què les estratègies s'han de canviar per mantenir el rendiment. Alguns estudis apunten en què els pacients afectes de TOC no canvien les estratègies quan les demandes o les regles d'una tasca així ho requereixen o tenen dificultats per canviar de tasques. Aquests dèficits podrien ser conseqüència d'una disfunció fronto-estriatal. Ara bé, el mal rendiment en aquests tests també es podria veure influenciat per la lentitud secundària al dubte. En un estudi de potencials associats a esdeveniments (Okasha, Rafaat et al. 2000) suggereixen que en el TOC els pacients són incapaços de passar per alt estímuls irrellevants i es veuen atabalats per tota aquesta informació. El mateix grup va trobar que els casos lleus de TOC presentaven una millor atenció selectiva que aquells casos més greus. Arrel d'estudis més moderns s'ha extret que és possible que els dèficits executius en el TOC es deguin a una

disfunció del còrtex orbitofrontal que produiria una alteració en els processos de presa de decisions.

9. TRACTAMENT (meta-anàlisi (Geller, Biederman et al. 2003))

En aquest apartat em centraré en el tractament farmacològic del TOC en edats pediàtriques, ara bé, sobradament reconeguda és la necessitat d' una intervenció integral amb Teràpia cognitiu-conductual i implicació familiar.

Passaré a descriure els resultats obtinguts en un metanàlisi de l' any 2003 del grup de Geller. En aquesta taula es mostren les diferències en efectivitat entre diferents molècules versus placebo i entre elles.

	Clomipramina	Sertralina	Fluvoxamina	Fluoxetina	Paroxetina
Placebo	p< 0.001	p< 0.001	p< 0.001	p< 0.001	p< 0.001
Sertralina	p < 0.003	p = 0.72	p = 0.97	p = 0.24	
Fluvoxamina	0= 0.03	p =0.06	p = 0.18		
Fluoxetina	p= 0.001	p = 0.72			
Sertralina	p< 0.001				

Com podem veure en els resultats d' aquest metanàlisi que va incloure els resultats de 11 estudis diferents (de mostres pediàtriques) l' eficàcia de tots els fàrmacs va mostrar diferències significatives respecte al placebo. També es pot veure que la **clomipramina** va mostrar resultats millors, amb diferències estadísticament significatives als ISRS. La resta de fàrmacs, els ISRS, no van mostrar diferències

significatives entre ells, però cal recordar que només la sertralina està aprovada per edats pediàtriques.

10. PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with (group A b-hemolytic) Streptococcal infection)

Les infeccions per estreptococs en nens solen ser processos benignes i autolimitats. En un petit percentatge de nens, poden aparèixer importants seqüeles neurològiques i/o psiquiàtriques. La Còrea de Sydenham és la millor coneguda i detectada. Els PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with (group A b-hemolytic) Streptococcal infection) és un síndrome ben definit que consisteix en l'aparició sobtada o exacerbació de tics o TOC en una relació temporal immediata amb una infecció per estreptococ del grup A, β -hemolític (GABHS). El terme apareix al 1996 i des d'aleshores s'han publicat més de 75 articles al respecte. Constitueix un subtipus de tics, TOC, Sd. De la Tourette en nens. A més a més dels PANDAS clàssicament definits, diversos autors (Pavone, Parano et al. 2006) han detectat diverses varietats de PANDAS, com per exemple la variant adulta, la variant distònica, la variant mioclònica, i la variant crònica. La nosologia d'aquesta entitat evoluciona ràpidament.

Els **criteris diagnòstics** de PANDAS són (Snider and Swedo 2004):

1. Presència de TOC i/o tics
2. A una edat entre 3 i 11 anys
3. Curs episòdic de la severitat dels símptomes
4. Associació amb infecció per estreptococ del grup A, β -hemolític
5. Associació amb signes coreiformes (opcional)

Per tant, el PANDAS és per definició una malaltia pediàtrica. No es pot diagnosticar en una visió transversal de la malaltia sinó en l'evolució longitudinal. Això és degut que tant les infeccions, com el TOC i els tics són molt freqüents en nens.

Per fer el diagnòstic de PANDAS cal comprovar l'antecedents d'infecció per estreptococ del grup A, β -hemolític que en ocasions és difícil ja que el trastorn apareix de forma posterior a l'infecció. La confirmació directa es pot fer amb una tira ràpida o per cultiu de frotis faringi. Ara bé, cal recordar que els símptomes del PANDAS poden aparèixer setmanes després de l'infecció faríngea, i el cultiu pot ser negatiu. A més a més aquest agent pot causar infeccions a altres parts del cos a part de la faringe. Apart de demostrar la infecció aguda durant l'episodi simptomàtic agut, demostrar cultius negatius i serologies estables durant episodis de remissió també ens recolzarà el diagnòstic. El mètode preferit per determinar els antecedents d'infecció és la demostració d'anticossos antiestreptolisina o antideoxyribonucleasa.

S'ha demostrat una reacció creuada d'anticossos que reconeixen tant els components cel·lulars dels GABHS i el teixit dels ganglis de la base.

Predisposició genètica: Les infeccions per estreptococs són freqüents en nens però els símptomes neuropsiquiàtrics no ho són. Això fa pensar que només alguns pacients estan predisposats a desenvolupar PANDAS després d'una infecció per estreptococs. La presència de tics i símptomes obsessius-compulsis en familiars de pacients afectes de PANDAS és superior a la població sana. S'ha descrit la presència del marcador de cèl·lules B D8/17 que predisposa al desenvolupament d'un PANDAS o Febre Reumàtica (present en el 85% de PANDAS, 89% de Corea i 17% de controls). Estudis posteriors prospectius no han replicat aquests resultats, i per tant, de moment no es planteja la utilitat d'aquest marcador per al diagnòstic de PANDAS.

Neuroimatge: Les troballes obtingudes són limitades i discordants. S'ha descrit un augment de tamany en els ganglis de la base similars als observats en la Corea de Sydenham, suggerint un origen inflamatori del procés. No s'han observat alteracions en el tàlem o la resta del cervell.

Tractament (de Oliveira 2007):

-Immunosupressors: Dos tipus de teràpia immunomodulador (plasmafèresi i immunoglobulina endovenosa) escurcen el curs dels símptomes i afavoreixen la

recuperació dels PANDAS, recolzant la teoria que un procés autoimmune està implicat en la patogènesis. Tot i així aquests tractaments no estan aprovats per la falta d'estudis aleatoritzats i els riscos terapèutics i només s'utilitza en estudis protocolitzats.

-Amigdalectomia: Tot i que s'han descrit casos que han millorat amb la intervenció, altres han aparegut després d'una amigdalectomia.

-Antibiòtics: Els antibiòtics erradiquen la bactèria, però els PANDAS no són una malaltia infecciosa sinó post-infecciosa. La seva utilitat en profilaxis no està tampoc clara i està essent investigada.

Actualment el tractament de primera línia és la teràpia convencional per tics i TOC, utilitzant un ISRS (resposta del 50-75%) i teràpia cognitiu-conductual (resposta del 67-100%).

REFERÈNCIES

- Adams, P. L. (1985). "The obsessive child: a therapy update." Am J Psychother **39**(3): 301-13.
- Alptekin, K., B. Degirmenci, et al. (2001). "Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression." Psychiatry Res **107**(1): 51-6.
- Anderson, K. E. and C. R. Savage (2004). "Cognitive and neurobiological findings in obsessive-compulsive disorder." Psychiatr Clin North Am **27**(1): 37-47, viii.
- Atmaca, M., H. Yildirim, et al. (2007). "Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **31**(1): 46-52.

- Aylward, E. H., G. J. Harris, et al. (1996). "Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging." Arch Gen Psychiatry **53**(7): 577-84.
- Bartha, R., M. B. Stein, et al. (1998). "A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects." Am J Psychiatry **155**(11): 1584-91.
- Baxter, L. R., Jr., M. E. Phelps, et al. (1987). "Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls." Arch Gen Psychiatry **44**(3): 211-8.
- Baxter, L. R., Jr., J. M. Schwartz, et al. (1988). "Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **145**(12): 1560-3.
- Busatto, G. F., D. R. Zamignani, et al. (2000). "A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT)." Psychiatry Res **99**(1): 15-27.
- Carmona, S., N. Bassas, et al. (2007). "Pediatric OCD structural brain deficits in conflict monitoring circuits: A voxel-based morphometry study." Neurosci Lett **421**(3): 218-23.
- Crespo-Facorro, B., J. A. Cabranes, et al. (1999). "Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with and without a chronic tic disorder. A SPECT study." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **249**(3): 156-61.
- Choi, J. S., S. H. Kim, et al. (2007). "Shape deformity of the corpus striatum in obsessive-compulsive disorder." Psychiatry Res.
- de Oliveira, S. K. (2007). "PANDAS: a new disease?" J Pediatr (Rio J) **83**(3): 201-208.
- Ebert, D., O. Speck, et al. (1997). "1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum." Psychiatry Res **74**(3): 173-6.
- Fitzgerald, K. D., G. J. Moore, et al. (2000). "Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naive pediatric obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **47**(3): 174-82.
- Flament, M. F., A. Whitaker, et al. (1988). "Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **27**(6): 764-71.
- Friedlander, L. and M. Desrocher (2006). "Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children." Clin Psychol Rev **26**(1): 32-49.
- Garber, H. J., J. V. Ananth, et al. (1989). "Nuclear magnetic resonance study of obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **146**(8): 1001-5.
- Geller, D., J. Biederman, et al. (1998). "Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **37**(4): 420-7.
- Geller, D. A. (2006). "Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents." Psychiatr Clin North Am **29**(2): 353-70.
- Geller, D. A., J. Biederman, et al. (2001). "Developmental aspects of obsessive compulsive disorder: findings in children, adolescents, and adults." J Nerv Ment Dis **189**(7): 471-7.

- Geller, D. A., J. Biederman, et al. (2003). "Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **160**(11): 1919-28.
- Insel, T. R. (1992). "Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **49**(9): 739-44.
- Jang, J. H., J. S. Kwon, et al. (2006). "A proton MRSI study of brain N-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **163**(7): 1202-7.
- Jenike, M. A., H. C. Breiter, et al. (1996). "Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry **53**(7): 625-32.
- Kang, D. H., J. J. Kim, et al. (2004). "Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **16**(3): 342-9.
- Kellner, C. H., R. R. Jolley, et al. (1991). "Brain MRI in obsessive-compulsive disorder." Psychiatry Res **36**(1): 45-9.
- Kim, J. J., M. C. Lee, et al. (2001). "Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images." Br J Psychiatry **179**: 330-4.
- Lacerda, A. L., P. Dalgalarondo, et al. (2003). "Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study." Psychiatry Res **123**(2): 125-34.
- Lacerda, A. L., P. Dalgalarondo, et al. (2003). "Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **27**(4): 657-65.
- Lucey, J. V., D. C. Costa, et al. (1997). "Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPET)." Br J Psychiatry **171**: 346-50.
- Lucey, J. V., D. C. Costa, et al. (1997). "Caudate regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy controls on single photon emission computerised tomography." Psychiatry Res **74**(1): 25-33.
- Luxenberg, J. S., S. E. Swedo, et al. (1988). "Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography." Am J Psychiatry **145**(9): 1089-93.
- Machlin, S. R., G. J. Harris, et al. (1991). "Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study." Am J Psychiatry **148**(9): 1240-2.
- Martinot, J. L., J. F. Allilaire, et al. (1990). "Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study." Acta Psychiatr Scand **82**(3): 233-42.
- Mataix-Cols, D. and O. A. van den Heuvel (2006). "Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders." Psychiatr Clin North Am **29**(2): 391-410, viii.
- Mirza, Y., J. O'Neill, et al. (2006). "Increased medial thalamic creatine-phosphocreatine found by proton magnetic resonance spectroscopy in children with obsessive-

- compulsive disorder versus major depression and healthy controls." J Child Neurol **21**(2): 106-11.
- Okasha, A., M. Rafaat, et al. (2000). "Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder." Acta Psychiatr Scand **101**(4): 281-5.
- Palumbo, D., A. Maughan, et al. (1997). "Hypothesis III. Tourette syndrome is only one of several causes of a developmental basal ganglia syndrome." Arch Neurol **54**(4): 475-83.
- Pavone, P., E. Parano, et al. (2006). "Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants." J Child Neurol **21**(9): 727-36.
- Perani, D., C. Colombo, et al. (1995). "[18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment." Br J Psychiatry **166**(2): 244-50.
- Robinson, D., H. Wu, et al. (1995). "Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **52**(5): 393-8.
- Rosenberg, D. R. and M. S. Keshavan (1998). "A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder." Biol Psychiatry **43**(9): 623-40.
- Rosenberg, D. R., M. S. Keshavan, et al. (1997). "Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **54**(9): 824-30.
- Rosenberg, D. R., Y. Mirza, et al. (2004). "Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **43**(9): 1146-53.
- Rubin, R. T., J. Villanueva-Meyer, et al. (1992). "Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography." Arch Gen Psychiatry **49**(9): 695-702.
- Sawle, G. V., N. F. Hymas, et al. (1991). "Obsessional slowness. Functional studies with positron emission tomography." Brain **114 (Pt 5)**: 2191-202.
- Scarone, S., C. Colombo, et al. (1992). "Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging." Psychiatry Res **45**(2): 115-21.
- Shin, Y. W., S. Y. Yoo, et al. (2007). "Cortical thinning in obsessive compulsive disorder." Hum Brain Mapp.
- Smith, E. A., A. Russell, et al. (2003). "Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy study." Biol Psychiatry **54**(12): 1399-405.
- Snider, L. A. and S. E. Swedo (2004). "PANDAS: current status and directions for research." Mol Psychiatry **9**(10): 900-7.
- Sumitani, S., M. Harada, et al. (2007). "Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive-compulsive disorder patients." Psychiatry Res **154**(1): 85-92.
- Swedo, S. E., M. B. Schapiro, et al. (1989). "Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **46**(6): 518-23.

- Szeszko, P. R., S. MacMillan, et al. (2004). "Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **161**(6): 1049-56.
- Szeszko, P. R., D. Robinson, et al. (1999). "Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **56**(10): 913-9.
- Valleni-Basile, L. A., C. Z. Garrison, et al. (1994). "Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **33**(6): 782-91.
- Zohar, J. and T. R. Insel (1987). "Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology." Biol Psychiatry **22**(6): 667-87.