

**Valutazione clinica di pazienti giovani affetti da PANS.  
(Sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto):  
Raccomandazioni dalla Consensus Conference PANS del 2013.**

**Kiki Chang, MD,1,\* Jennifer Frankovich, MD,2,\* Michael Cooperstock, MD, MPH,3  
Madeleine Cunningham, PhD,4 M. Elizabeth Latimer, MD,5 Tanya K. Murphy, MD,6  
Mark Pasternack, MD,7 Margo Thienemann, MD,8 Kyle Williams, MD,9 Jolan Walter, MD,10  
and Susan E. Swedo, MD11; From the PANS Collaborative Consortium**

1Professor of Psychiatry, Director of the Pediatric Bipolar Disorders Program, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA.

2Clinical Assistant Professor of Pediatrics-Rheumatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California.

3Chief, Division of Infectious Diseases and Rheumatology, University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri.

4Professor of Microbiology and Immunology, University of Oklahoma College of Medicine, Norman, Oklahoma.

5Pediatric Neurologist, Latimer Neurology Center, Bethesda, Maryland.

6Director and Professor of Pediatric Neuropsychiatry, Pediatrics and Psychiatry, University of South Florida, St Petersburg, Florida.

7Unit Chief of Pediatric Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.

8Associate Professor on the Adjunct Clinical Faculty, Stanford University School of Medicine, Stanford, California.

9Director of the Behavior and Immunology Clinic in the DOC and Related Disorders Program,

Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.

10Director, Pediatric Immunodeficiency Program, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.

11Chief, Pediatrics & Developmental Neuroscience Branch, National Institute of Mental Health (NIMH), Rockville, Maryland.

\*Co-first authors.

## **Abstract**

Il 23 e 24 maggio 2013 è stata convocata presso la *Stanford University* la prima *Consensus Conference* sulla PANS che ha riunito un gruppo geograficamente eterogeneo di medici e ricercatori provenienti da settori complementari della pediatria: pediatria generale e dello sviluppo, malattie infettive, immunologia, reumatologia, neurologia e psichiatria infantile. I partecipanti alla conferenza erano accademici con interesse clinico e di ricerca sia rispetto alla PANDAS (Sindrome neuropsichiatrica pediatrica autoimmune associata a streptococco) in pazienti giovani, che alla PANS (Sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto) – che comprende un’ampia categoria di agenti infettivi scatenanti. Gli obiettivi erano di chiarire i confini diagnostici della PANS per sviluppare strategie sistematiche per la valutazione dei casi PANS sospetti, oltre che di esporre gli studi più importanti in questo campo. Questo documento, una dichiarazione consensuale, presenta una serie di raccomandazioni per la valutazione diagnostica di pazienti giovani affetti da PANS.

## **Contesto**

Negli anni '80, ricercatori del *National Institutes of Health (NIH)* osservarono un sottogruppo di bambini con disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) che avevano presentato un esordio improvviso di sintomi psichiatrici, in genere a seguito di infezione dipendente da una varietà di agenti, tra cui lo *Streptococcus pyogenes*, la varicella e il *Mycoplasma pneumoniae*. Si coniò il termine PITANDS, Sindrome da disordini neuropsichiatrici autoimmuni attivati da infezioni pediatriche (Allen et al. 1995). I ricercatori decisero di concentrarsi sul sottoinsieme di casi attivati in seguito a infezioni da streptococco di gruppo A (GAS) per la similitudine tra DOC ad insorgenza acuta e il periodo che precede l’insorgenza dei sintomi della Corea di Sydenham (SC), ipotizzando che l’esordio acuto di DOC nei pazienti PITANDS potesse essere una forma atipica di SC (Swedo et al 1989; Swedo 1994; Swedo et al., 1994). Sistematiche indagini cliniche su SC e DOC portarono alla scoperta di un sottogruppo di pazienti DOC i cui sintomi erano stati innescati da infezioni GAS e che verrà etichettato come PANDAS: “Sindrome neuropsichiatrica pediatrica autoimmune associata a streptococco” (Swedo et al. 1998).

Il sottogruppo PANDAS è caratterizzato da: un esordio prepuberale acuto di tic o sintomi DOC, associazione con l’infezione GAS e specifici sintomi neuropsichiatrici (Swedo et al 1998, 2004; Murphy et al 2012).

Il secondo requisito, cioè l’associazione tra insorgenza dei sintomi / esacerbazioni e l’infezione GAS, si rivelò di difficile dimostrazione, qualitativamente e quantitativamente, a causa della prevalenza di infezioni GAS nei bambini in età scolare, e a causa della natura asintomatica degli organismi GAS reumatogenici (Garvey et al., 1998); questo fatto ha determinato sia diagnosi errate che mancate diagnosi di PANDAS (Gabbay et al. 2008). Ulteriori problemi sono stati riscontrati in pazienti che presentavano tic, perché il sottogruppo PANDAS si distingue per un esordio brusco e un

corso episodico, ma i tic sono spesso descritti in questi pazienti come aventi un esordio acuto " off / on' e un corso altalenante in cui i tic aumentano/calano (Lekman et al. 2011). Come risultato della confusione determinata dai criteri d'insorgenza individuati, studi successivi presero in considerazione giovani pazienti che non soddisfacevano i criteri per la PANDAS, riportando così risultati contrastanti e rendendo la PANDAS una diagnosi sempre più controversa. Cosa ancor più preoccupante, i criteri per la PANDAS sono stati sviluppati per definire un gruppo eziologicamente omogeneo di pazienti al fine di poterli inserire in studi di ricerca, volutamente escludendo così casi ad insorgenza acuta non innescati da infezioni GAS, il che, inavvertitamente e purtroppo, ha distolto l'attenzione dai pazienti con insorgenza acuta di DOC non collegabile alle infezioni GAS. Per far fronte a questo, nel luglio 2010 alcuni esperti si sono riuniti presso il NIH per stabilire i criteri con cui poter diagnosticare la Sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto: la PANS (Swedo et al. 2012). Tali criteri descrivono una presentazione clinica distinta per la PANS, definita come segue.

- I. improvvisa, drammatica insorgenza del disturbo ossessivo-compulsivo o assunzione di cibo soggetta a rigorose restrizioni
- II. Presenza concomitante di altri sintomi neuropsichiatrici (sempre con insorgenza grave e acuta) di almeno due delle seguenti sette categorie:
1. Ansia
  2. Labilità emotiva e / o depressione
  3. Irritabilità, aggressività, e / o comportamenti gravemente oppositivi
  4. Regressione comportamentale (evolutiva)
  5. Peggioramento del rendimento scolastico, sintomi simil ADHD (disturbo di attenzione/iperattività), deficit della memoria, cambiamenti cognitivi.
  6. Anomalie sensoriali o motorie
  7. Segni e sintomi somatici, tra cui disturbi del sonno, enuresi, o problemi di frequenza urinaria.
- III. I sintomi non sono meglio riferibili ad un disturbo medico o neurologico, come ad esempio la Corea di Sydenham (SC).

Molti pazienti PANS stanno davvero molto male, presentano compulsioni estreme (come leccare le scarpe, abbaiare), tic motori e fonici (tosse convulsa, torsione delle mani), regressione comportamentale ed episodi terrificanti di ansia estrema o di aggressione. Le manifestazioni comportamentali spesso fan sì che i pazienti vengano indirizzato ai servizi psicologici o psichiatrici, ma tutti i pazienti devono ricevere una valutazione medica completa. Va detto che la PANS è una "diagnosi ad esclusione", e quindi si deve escludere ogni altro tipo possibile di disturbo prima di decidere per una diagnosi di PANS. Per definizione, i singoli sintomi PANS si sovrappongono con una varietà di disturbi psichiatrici, come il disturbo ossessivo compulsivo, la sindrome di Tourette, l'ADHD, la depressione e il disturbo bipolare. Tuttavia, l'insorgenza improvvisa e la presentazione simultanea di questi sintomi, differenziano la PANS da queste condizioni psichiatriche. La diagnosi PANS è quindi limitata ai casi con acuta insorgenza dei sintomi in più ambiti. In alcuni casi, i pazienti con PANS sperimentano allucinazioni visive o uditive; questi casi meritano una nota speciale, in quanto i sintomi possono apparire identici ai sintomi psicotici visti in condizioni come la schizofrenia, il disturbo bipolare, e il lupus cerebrale. Anche in questo caso, perché la PANS è una diagnosi ad esclusione, è necessaria una valutazione completa per escludere disturbi che si presentano con sintomi neuropsichiatrici simili. Con questo documento vogliamo fornire strumenti per la valutazione clinica laboratoristica dei giovani con potenziale PANS. Le raccomandazioni terapeutiche saranno affrontate in un documento a parte.

### Valutazione diagnostica

Quando si sospetta che un paziente soffra di PANS è importante raccoglierne la storia medica e psichiatrica completa ed eseguire un esame fisico completo:

#### Tabella 1. Panoramica per la valutazione della PANS

- \_ Storia familiare
- \_ Anamnesi ed esame fisico
- \_ Valutazione psichiatrica
- \_ Valutazione delle malattie infettive
- \_ Valutazione dei sintomi e della storia medica del paziente che indirizzi verso la necessità di un'ulteriore valutazione per disregolazione immunitaria (malattie autoimmuni, malattie infiammatorie, immunodeficienza)
- \_ Valutazione neurologica
- \_ Valutazione dei sintomi somatici, approfondimenti sui disturbi del sonno se presenti
- \_ Valutazione genetica

PANS: sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto.

La **tabella 1** fornisce una panoramica della valutazione che deve essere svolta dal medico (i) curante. Se i risultati sono significativi allora dovrebbero essere consultati specialisti pertinenti in materia.

La **tabella 2** fornisce una panoramica delle diagnosi differenziali per la PANS, e riflette la necessità di valutare più ambiti medici e psichiatrici.

### Storia familiare

La storia familiare dovrebbe includere un esame attento delle malattie neurologiche, dei disturbi psichiatrici, delle malattie autoimmuni e autoinfiammatorie, delle sindromi da immunodeficienza, delle frequenti infezioni tra le quali la faringite streptococcica ricorrente (**Tabella 3**).

In una di queste anamnesi si è visto che parenti di primo grado di bambini affetti da PANDAS presentavano un'incidenza maggiore di disturbo ossessivo compulsivo, tic e febbre reumatica acuta, il che suggerisce che i bambini possono aver ereditato una vulnerabilità specifica per sequele post-streptococciche senza escrezioni purulente (Lougee et al. 2000). Anche malattie autoimmuni materne sono segnalate per essere comuni nelle famiglie dei pazienti che soddisfano i criteri per la PANDAS (Murphy 2010). Va anche segnalato il fatto che i disturbi neuropsichiatrici nei fratelli dei pazienti PANDAS sono particolarmente comuni ed è importante valutare questo dato. La storia familiare per quanto riguarda l'ambito psichiatrico può fornire indizi importanti per una predisposizione genetica a DOC, ansia o disturbi dell'umore, ADHD, disturbo pervasivo dello sviluppo (PDD) e altri. Va specificato che una storia familiare positiva per disturbi psichiatrici non vieta di prendere in considerazione una diagnosi di PANS. In realtà, uno studio dell'Istituto Nazionale per la Salute Mentale (NIMH) ha trovato un aumento di dieci volte del tasso del disturbo ossessivo compulsivo e tic tra i parenti di primo grado dei probandi PANDAS (Lougee et al. 2000). Infatti uno studio condotto dal NIMH, (Istituto Nazionale per la Salute Mentale) ha riscontrato un aumento di 10 volte del tasso di presenza del disturbo ossessivo compulsivo e di tic tra i parenti di primo grado dei soggetti PANDAS (Lougee et al. 2000).

### Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente dovrebbero affrontare non solo i segni e sintomi caratteristici della PANS (come ad esempio le anomalie sensoriali o i movimenti coreiformi), ma anche le caratteristiche cliniche dei disturbi che devono essere esclusi (Corea di Sydenham, Lupus e malattia di Wilson tra gli altri).

#### Tabella 2. Diagnosi differenziale per giovani pazienti con PANS

Disturbo ossessivo compulsivo  
 Anoressia nervosa  
 ARFID: Disordini dell'alimentazione (assunzione selettiva/rifiuto)  
 Sindrome di Tourette  
 Tic transitori  
 Disturbo bipolare  
 Corea di Sydenham  
 Encefalite autoimmune  
 Malattia sistemica autoimmune\*  
 Malattia di Wilson\*  
 \*Condizioni rare.

PANS: sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto.

#### Tabella 3. Valutazione della storia familiare per giovani pazienti con PANS (esempi)

##### Neuro / psichiatrica

- \_ Disturbi del movimento: tic, sindrome di Tourette, corea
- \_ Disturbo ossessivo compulsivo, accumulo di oggetti
- \_ Ansia, disturbo di panico, fobia sociale
- \_ Disturbo alimentare
- \_ Alcolismo e abuso di altre sostanze o problemi di dipendenza
- \_ Disturbi dell'umore: depressione, manie/episodi di depressione disturbo bipolare, episodi di rabbia, labilità emotiva
- \_ Schizofrenia/disturbi psicotici
- \_ Autismo/disturbo pervasivo dello sviluppo
- \_ Deficit di attenzione/iperattività (ADHD), disturbi dell'apprendimento, disabilità intellettiva
- \_ Disturbi di personalità

##### Malattie autoimmuni e autoinfiammatorie

- \_ Reumatologiche
  - \_ Febbre reumatica, sostituzione della valvola cardiaca, Corea di Sydenham
  - \_ Artrite idiopatica giovanile, artrite reumatoide
  - \_ Spondiloartrite, artrite reattiva
  - \_ Malattie del tessuto connettivo, tra cui il Lupus, la sindrome di Sjogren, sclerodermia
  - \_ Malattia di Kawasaki, porpora di Henoch-Schonlein, altri tipi di vasculite
  - \_ Febbre mediterranea familiare, altre sindromi con febbri ricorrenti
- \_ Malattie endocrinologiche
  - \_ Tiroidite, morbo di Addison, diabete di tipo 1
- \_ Ematologiche
  - \_ Porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), anemia emolitica
  - \_ (APL) sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- \_ Neurologiche
  - \_ Sindrome di Gillian-B Barre', mielite trasversa
  - \_ Sclerosi multipla o neuromielite ottica (malattia di Devic)
  - \_ (ADEM) Encefalomielite acuta diffusa
  - \_ Encefalite autoimmune, vasculite cerebrale
- \_ Gastroenterologiche
  - \_ Malattia celiaca
  - \_ Malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa)
  - \_ Sindrome del colon irritabile, intolleranze alimentari (ad esempio al glutine, a prodotti lattiero-caseari)

\_ Dermatologiche

\_ Alopecia, vitiligine, psoriasi

**Infezioni e sindromi da immunodeficienza ricorrente**

\_ Infezioni ricorrenti: sinusite, tonsillite (in particolare da streptococco), polmonite, infezioni della pelle (ad esempio da stafilococco), altre infezioni.

\_ Malattie granulomatose croniche (CGD), immunodeficienza comune variabile (CVID), altre sindromi da immunodeficienza

**Malattie idiopatiche**

\_ Sindrome da stanchezza cronica, fibromialgia, e altro disturbi dolorosi

PANS: sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto

Pertanto la valutazione globale deve essere personalizzata in base alla presentazione del paziente e alla sua storia medica. La raccolta di cartelle cliniche del paziente può aiutare a costruire una linea del tempo dei primi problemi comportamentali e delle malattie infantili. La storia infettiva di genitori e fratelli è di particolare interesse, sia per quanto riguarda la suscettibilità a PANS e PANDAS, sia come potenziale fonte di infezioni correlate a PANS / PANDAS (in particolare le infezioni GAS).

Le anomalie correlate ad un quadro PANS che potrebbero essere presenti all'esame obiettivo sono: disidratazione o cachessia secondaria ad assunzione limitata di liquidi o cibo; sequele di comportamenti compulsivi (ad esempio, un alone rosso intorno alla bocca dovuto ad un eccessivo leccamento delle labbra, mani screpolate da operazioni di lavaggio eccessivo o irritazione dei genitali esterni da eccessivo strofinamento); tic motori/fonici; evidenza di sinusiti, otiti croniche, tonsilliti o faringiti; e / o segni di infezione GAS (vale a dire, faringiti, arrossamento anale o vulvare, lesioni cutanee).

La maggior parte dei giovani pazienti con PANDAS presentano condizioni neurologiche abbastanza normali, ma la frequenza di problemi neurologici nei giovani pazienti con PANS non è ben definita. Movimenti coreiformi, descritti come movimenti fini simili alle dita che suonano su un pianoforte, quando il giovane paziente ha le braccia e le mani tese in avanti e gli occhi chiusi (Swedo et al., 1998, Touwen 1979) possono essere riscontrati in soggetti con PANS, ma se si notano movimenti chiaramente riferibili alla Corea, l'iter da seguire è quello per: SC (Corea di Sydenham), sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APLS), lupus, encefalite dei gangli basali.

Oltre a documentare evidenze fisiche dei sintomi PANS, una rassegna completa di esami fisici può aiutare ad escludere altre condizioni mediche. Di seguito è riportato un elenco dei risultati PANS più pertinenti, segni d'importanti infezioni reumatogeniche da streptococco (note per essere in grado di innescare PANDAS e SC), e risultati che sono indicativi di altre condizioni correlate.

**I.** Sintomi costituzionali (febbre, perdita di capelli, perdita di peso, sudorazione notturna) che possono indicare malattia sistemica autoimmune / infiammatoria, immunodeficienza, infezione cronica, o disturbi della tiroide.

**II.** Pelle: eruzioni cutanee scarlattiniforme (scarlattina), eritema marginato (febbre reumatica acuta), rash malare (eritema a farfalla) (lupus), petecchie (APLS), rash pruriginoso cronico (vasculite, altro), livido reticularis (poliartrite nodosa e altri disturbi reumatologici), arrossamento perianale (STREP perianale).

**III.** Occhi: pupille dilatate o lenta risposta pupillare alla luce (PANS e altre malattie neurologiche), macchie scure sotto gli occhi (allergie o sinusite cronica), iniezione sclerale (uveite, episclerite, o sclerite), o anelli di Kayser-Fleisher (malattia di Wilson)

**IV.** Orecchio, naso e gola: ricorrente, recente, o tonsillite in corso, rinosinusite (congestione nasale cronica, scarico nasale o retronasale, pressione aumentata dei seni nasali), raucedine, otite media, turbinati nasali gonfi o segni allergici, petecchie sul palato (APLS o infezioni da Streptococco del gruppo A beta-emolitico [GABHS]), o ulcera in bocca (lupus).

**V.** Collo: linfadenopatie, gotta, movimenti limitati.

**VI.** Dolore toracico, tosse, segni di dispnea, rantoli (infezioni, malattia reumatologica), tachicardia, mormorii o "clic", prolungate PR nell'elettrocardiogramma (ECG) (febbre reumatica acuta, infezioni, altre malattie infiammatorie).

**VII.** Addome: costipazione, diarrea, dolore addominale, dilatazione addominale, sangue o muco nelle feci che può suggerire malattia intestinale sottostante.

**VIII.** Apparato muscoloscheletrico: dolore, calore, fragilità, arrossamento, pseudoparalisi (artrite e febbre reumatica acuta), fragilità miofasciale o fragilità localizzata (fibromialgia).

**IX.** Neurologico:

A. Cognitivo: i pazienti PANS sono spesso disattenti. Se è presente una grave compromissione della cognizione o della memoria, si dovrebbe prendere in considerazione l'encefalite autoimmune/infiammazione cerebrale.

B. Nervi cranici: Sono in genere normali nei pazienti PANS.

C. Forza: i pazienti PANS presentano in genere una forza normale, ma ci può essere una debolezza muscolare prossimale lievemente ridotta e una postura da seduti scomposta.

D. Capacità motorie: Queste possono essere normali o anomale a seconda della presenza o assenza di movimenti accidentali e regressione dello sviluppo. Ci possono essere anomalie della scrittura, nel disegnare o copiare figure semplici.

E. Movimenti anomali: tic motori o fonici sono comuni nei pazienti con PANS. Possono essere presenti movimenti coreiformi (dita che si muovono come per suonare il pianoforte). Questi movimenti possono essere provocati con il test Romberg in cui al paziente viene chiesto di tenere le mani aperte e gli occhi chiusi per 60 secondi. Movimenti delle mani sono considerati anormali nei bambini maggiori di 8 anni.

F. Riflessi: Questi possono essere normali o minimamente alterati nella fase acuta di PANS / PANDAS.

G. Esame cerebellare: Risulta normale nei pazienti con PANS.

H. Andatura: Risulta normale nei pazienti con PANS a meno che compulsioni o tic interrompano l'andatura. La corea può essere provocata da esami che provocano stress e se presente dovrebbe indurre ad una valutazione per SC.

Altri segni neurologici positivi dovrebbero essere monitorati e analizzati con esami appropriati ed eventualmente sarebbe meglio indirizzare il paziente da un neurologo.

## Valutazione psichiatrica

Una valutazione psichiatrica completa è importante per comprendere l'intera gamma della sintomatologia psichiatrica, storia psichiatrica, storia dello sviluppo, risposta ai farmaci psicotropi utilizzati in passato o al momento, oltre che la risposta alla psicoterapia in passato e al momento attuale. Teoricamente un bambino con PANS dovrebbe essere valutato da un esperto in psichiatra infantile o da uno psicologo. Come minimo però la valutazione delle cure primarie dovrebbe includere l'intera gamma dei sintomi psichiatrici e comportamentali associati alla PANS, tra cui non solo DOC e disturbi del comportamento alimentare, ma anche labilità emozionale, disturbi dell'umore, ADHD, disturbi d'ansia, tic, psicosi e disturbi dello sviluppo neurologico, tra cui disturbo dello spettro autistico.

Un colloquio diagnostico strutturato utilizzando il Programma Kiddie per i disturbi affettivi e per la schizofrenia- (KSADS-PL) (Kaufman et al. 1997) può essere utile, anche se questi strumenti sono stati progettati per scopi di ricerca e possono essere troppo ingombranti nella pratica clinica. Se non si utilizza un colloquio strutturato è particolarmente importante esplorare aree di potenziale imbarazzo o sensibilità, attraverso immagini a sfondo sessuale o violento, in quanto questi sono problemi comuni tra i pazienti con PANS (Frankovich et al. 2015A, in corso di stampa). Pensieri e comportamenti autolesivi si verificano frequentemente e possono essere particolarmente preoccupanti nei bambini con regressione dello sviluppo e una maggiore impulsività. Ad esempio ci sono stati soggetti con PANS che hanno fatto tentativi di saltare fuori da una macchina in movimento o da una finestra del secondo piano (Murphy et al. 2014).

## Esame dello stato mentale

Durante un episodio PANS acuto, il giovane paziente può apparire in stato d'iperallerta, senza sorriso, ansioso e con il tipico atteggiamento "attacca o fuggi". I genitori possono riferire che il loro figlio ha uno "sguardo terrorizzato", anche se questo è spesso presente solo nei primi giorni di malattia. I deficit di memoria sembrano essere parte della sindrome PANS. I giovani pazienti spesso non ricordano nei dettagli i loro sintomi o l'impatto che tali sintomi hanno sulle loro capacità.

La labilità emotiva (incontinenza emotiva) è un marchio di garanzia, un sintomo caratteristico della PANS, ed è caratterizzata da involontari e spesso incontrollabili episodi di pianto o riso, spesso incongruenti (ad esempio un paziente potrebbe ridere in modo incontrollabile quando è arrabbiato o frustrato). Anche la depressione è comune, in particolare durante le fasi successive della malattia, e il giovane paziente può presentarsi con un umore piatto o depresso. Agitazione, irritabilità, aggressività e capricci / episodi di rabbia sono anche comuni. La capacità discorsiva è spesso colpita, con una varietà di osservazioni degne di nota, tra cui "un linguaggio infantile" secondario a regressione dello sviluppo, povertà della proprietà di linguaggio, (anche selettive), mutismo talvolta selettivo o balbuzie. Possono essere presenti grave impulsività e comportamento compulsivo. La capacità di "insight" può essere limitata.

Tuttavia, i pazienti con PANS spesso riconoscono e riescono ad accettare i pensieri DOC una volta che siano rassicurati che non dovranno rivelarne il contenuto. Possono sperimentare allucinazioni uditive o visive, oltre a immagini violente, idee suicide o omicide. Queste esperienze devono essere valutate in modo specifico. I bambini con PANS sono spesso molto consapevoli dei loro pensieri e azioni indesiderate, possono esserne imbarazzati e chiedere scusa.

## Esami generali di laboratorio

Tutti i pazienti che rispondono ai criteri PANS DOVREBBERO eseguire i seguenti esami:

- \_ Conta completa delle cellule del sangue con differenziale manuale
- \_ Velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C-reattiva (CRP)
- \_ Pannello metabolico completo
- \_ Analisi delle urine (per valutare l'idratazione) e per escludere infiammazioni nei pazienti con disturbi urinari; urinocoltura per coloro che presentano piuria
- \_ Coltura della gola tramite tampone, titoli anti-streptolisina O (ASO) e anti-DNAse B

Inoltre dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti esami di laboratorio:

- \_ Se in presenza di elevati marcatori infiammatori, affaticamento, eruzioni cutanee o dolori articolari, si dovrebbero eseguire indagini per anticorpi antinucleo (ANA) o anticorpi antinucleo fluorescenti (FANA); se i titoli ANA sono elevati procedere con l'iter per la diagnosi di lupus.
- \_ il test per anticorpi antifosfolipidi dovrebbe essere perseguito solo se il paziente presenta corea, petecchie, emicrania, ictus, trombosi, trombocitopenia, o livedo reticularis. L'indagine include: anticorpi anticardiolipina, dRVVT (tempo di veleno di vipera Russel diluito), anti glicoproteina beta-2 I.
- \_ Se il test di funzionalità epatica risultasse anormale o ci si trovasse in presenza di anelli di Kayser-Fleisher, si presenta la necessità di fare una valutazione per la malattia di Wilson con ceruloplasmina e test sulle urine di 24 ore per il rame.

## Valutazione delle malattie infettive

**PANDAS.** La diagnosi di PANDAS si basa su prove di infezione da streptococco recente o in corso con insorgenza o esacerbazione acute. La faringite streptococcica è confermata con un tampone faringeo eseguito correttamente o con i test rapidi dell'antigene. I test rapidi dell'antigene sono sufficientemente sensibili; pertanto se il test è negativo è necessario eseguire la coltura con attraverso tampone faringeo. Le infezioni GAS possono essere documentate anche in altri siti sintomatici (da distinguere dai siti asintomatici nella sezione "Esami generali di laboratorio"), tra cui la cavità nasale, la pelle e la struttura della pelle, le zone perianali o vaginali. L'infezione streptococcica perianale può accompagnare l'insorgenza o l'esacerbazione dei sintomi neuropsichiatrici (Toufexis et al. 2014).

Si dovrebbero prendere in considerazione anche storie di eruzione cutanea scarlattiniforme, impetigine, dermatite perianale o vulvare, o infezioni GAS dei tessuti profondi durante i precedente 6 mesi. Si consiglia la coltura delle secrezioni nasali, poiché una piccola percentuale di sinusiti è causata da GAS (Cherry et al. 2014). La diagnosi sierologica di infezione recente GAS, può essere condotta in maniera affidabile dimostrando un aumento di 0,2 log<sub>10</sub> (un aumento del 58%) in entrambi i titoli ASO o ADB, normalmente a 4-8 settimane di distanza, anche se solo il 62% delle nuove infezioni GAS è seguito da un tale aumento (Johnson et al. 2010). Un unico titolo elevato non è diagnosticamente affidabile, ma può essere considerato se i livelli superano del doppio (0,3 log<sub>10</sub>) il limite superiore della norma, in quanto questi livelli elevati sono rari nei soggetti senza recente infezione da streptococco.

Un'infezione asintomatica di GAS può determinare un aumento di ASO o ADB (Johnson et al. 2010). Non è chiaro se tale infezione possa scatenare la PANDAS in assenza di trattamento antibiotico, anche se un'esperienza analoga di febbre reumatica (Murphy et al. 2007) e la nostra esperienza aneddotica può supportare questa ipotesi. I pazienti PANDAS, i loro familiari, e le altre persone a stretto contatto con loro dovrebbero essere messe sotto osservazione per riscontrare sintomi di faringite e di altre infezioni da streptococco, con valutazione clinica tempestiva e test diagnostici al momento opportuno.

**PANS.** Si sospetta che la maggior parte dei casi PANS sia di origine postinfettiva anche se, ad esclusione del GAS, non un unico microbo è ancora stato associato con l'insorgenza della PANS. Pertanto si consiglia un esame dettagliato e una raccolta documentata delle malattie associate, febbrili e non. L'infezione antecedente all'esordio della PANS comunemente osservata sembra essere un'infezione delle vie respiratorie superiori, tra cui rinosinusite, faringite o bronchite. Non è ancora chiaro se una qualsiasi di queste tre presentazioni è più probabile delle altre nell'esordio PANS.

Il *Mycoplasma pneumoniae* è stato associato a una serie di disturbi neurologici postinfettivi (Muller et al 2004; Walter et al 2008.), tra cui un caso sierologicamente diagnosticato molto simile alla PANS (Ercan et al 2008.). È stato anche documentato aneddoticamente in alcuni casi da parte del nostro gruppo di lavoro, ed è fortemente sospettato di essere un *trigger* per la PANS. Poiché questo organismo è sia persistente che curabile, la diagnosi può essere perseguita quando un paziente con PANS o un suo familiare ha una storia di tosse, in particolare tosse della durata di 1 settimana o più, con un massimo di 4 settimane (American Academy of Pediatrics 2012). Il micoplasma pneumoniae causa faringiti e tracheobronchiti più spesso che polmoniti, ed è insolito in caso di rinosinusite. Sono disponibili in commercio sia test sierologici che PCR. Come nel caso della sierologia da streptococco, la diagnosi sierologica di *Mycoplasma pneumoniae* è più affidabile quando l'aumento dei titoli è dimostrato in una serie di prelievi. Il picco degli anticorpi è raggiunto in 3-6 settimane. Il solo titolo IgM, di solito disponibile come test immuno-enzimatico, è conveniente, ma soggetto a entrambi falsi positivi e falsi negativi.

Il test PCR è altamente sensibile, e può essere eseguito su espettorato o tampone faringeo. È più sensibile durante le prime tre settimane di malattia, ma può anche rilevare uno stato di portatore in un arco di periodo più lungo. Una combinazione di entrambi i test, PCR per la diagnosi precoce e sierologia per la diagnosi successiva, può quindi avere la resa diagnostica più alta (Waites et al. 2008). Entrambi i test possono essere positivi nei pazienti senza sintomi apparenti. Non è noto se la sola colonizzazione asintomatica è sufficiente per scatenare la PANS.

**L'influenza** è associata ad un numero di casi PANS associati con episodi di influenza acuta ben documentati, tra cui l'influenza H1N1. Una sindrome caratteristica nel paziente o in un familiare durante un periodo epidemico riconosciuto, può essere considerata la prova presuntiva di questa malattia; i test rapidi durante la fase acuta della malattia acuta sono sensibili solo al 75%, mentre il test PCR è sensibile più del 90% per il rilevamento di questa malattia.

È stato segnalato che l'infezione da virus di *Epstein Barr* precede vari disturbi neuropsicologici (Caruso et al. 2000). Abbiamo osservato diversi bambini con un disturbo neuropsichiatrico acuto associato ad infezione da virus di Epstein Barr sierologicamente diagnosticata. Questi casi risultano essere un po' più complessi dei tipici casi PANS.

La *Borrelia burgdorferi* (malattia di Lyme) è sotto sospetto perché è stata associata ad una vasta gamma di disturbi neuropsichiatrici postinfettivi, tra cui un piccolo numero di casi con DOC (Fallon et al. 1998). Sono noti casi di PANS post-Lyme. I test diagnostici per la malattia di Lyme, secondo le linee guida dei *Centers for Disease Control* (Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie-2011) possono essere utilizzati per giovani pazienti con PANS che: 1) hanno una storia di malattia compatibile con la malattia di Lyme, e 2) vivono in regioni in cui c'è presenza della malattia di Lyme. Negli Stati Uniti, questo è limitato quasi esclusivamente ai sei stati del New England, New York, New Jersey, Pennsylvania, Maryland, Virginia, Minnesota e Wisconsin. Altre regioni con presenza di Lyme si trovano anche in Nord Dakota, Iowa, Indiana, West Virginia, Illinois e California (Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie-2013).

Per quanto riguarda altre patologie infettive, abbiamo aneddoticamente documentato alcuni casi d'infezione da herpes simplex e varicella in relazione ad insorgenza o recrudescenza di PANS. Crediamo che numerosi altri agenti infettivi, in particolare quelli con una colonizzazione tipicamente prolungata, abbiano il potenziale per scatenare la PANS. Documentazione appropriata di tali infezioni deve essere garantita ogni volta che la loro presenza è suggerita clinicamente.

### **Valutazione per le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni.**

I sintomi neuropsichiatrici possono essere causati da encefalite autoimmune, malattia autoimmune sistemica e altre malattie infiammatorie. Pertanto, è importante considerare l'eziologia di queste malattie. L'iter diagnostico per queste condizioni dovrebbe essere condotto in modo accurato, e perseguito solo se in presenza di sintomi rilevanti. Test anticorpali falsi-positivi sono comuni, e sono privi di significato se non sono rispettati i criteri per una diagnosi clinica. L'identificazione di anticorpi nei pazienti può essere molto preoccupante per le famiglie, perché il concetto di falso-positivo può essere difficile da comprendere per un non-medico, in particolare quando c'è un bambino gravemente malato. Le linee guida e le indicazioni per una diagnosi di encefalite autoimmune sono estese, e non rientrano nell'ambito di discussione del presente articolo, ma queste condizioni devono essere prese in considerazione nei casi in cui uno dei seguenti sintomi sia presente: 1) delirio, psicosi e/o encefalopatia diffusa; 2) pervasivo declino cognitivo; 3) deficit della memoria persistente; 4) pervasivo deterioramento del comportamento; 5) convulsioni; 6) movimenti anomali non riconducibili a tic.

La valutazione per l'encefalite autoimmune comprende neuroimaging, elettroencefalogramma (EEG), test anticorpali neuronali (ad esempio N-metil-D-aspartato [NMDA] anticorpi anti recettori, anticorpi anti-canale del potassio a dipendenza di voltaggio) nel siero e nel liquido cerebrospinale (CSF), anticorpi tiroidei (anticorpi tireoglobulina, anticorpi tireoperossidasi), e valutazioni paraneoplastiche.

Tutti i pazienti devono avere un esame emocromocitometrico completo con differenziale (CBC-D) (con striscio di sangue periferico), VES e PCR per la valutazione di un eventuale processo infiammatorio sistemico. Se in presenza di anemia, un ulteriore iter di valutazione dovrebbe includere esami del ferro e indagine su malattia infiammatoria intestinale o malattia autoimmune sistemica. Trombocitopenia e / o leucopenia persistente possono essere un segnale di malattia autoimmune sistemica, tra cui il Lupus e altre malattie del tessuto connettivo. Il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome di Sjögren e APLS possono presentarsi con marcati sintomi neuropsichiatrici, tra cui depressione, mal di testa, convulsioni, psicosi e disturbi del movimento. DOC, autorestrizioni nell'alimentazione e ansia possono essere aggravati da malattie sistemiche (come il lupus) e da anemia grave, ed in pazienti con elevato livello di stress per cause non mediche.

Se il paziente che si presenta con PANS presenta marcatori infiammatori elevati (VES o PCR) e / o citopenia (riduzione di alcune cellule del sangue), e / o secchezza degli occhi o della bocca (non causata da farmaci), si dovrebbero testare gli anticorpi antinucleo (ANA). Se gli ANA sono positivi, allora bisognerebbe analizzare i sottotitoli ANA (pannello ANA) in modo tale da poter rilevare gli anticorpi specifici del Lupus (a doppia elica [ds] DNA, Smith, RNP), o gli anticorpi correlati alla Sindrome di Sjogren (SSA o anti ro e SSB o anti-La). Inoltre, se gli ANA sono positivi, l'analisi dei C3 e C4 può guidare la valutazione. Se il paziente mostra risultati positivi nel pannello ANA e livelli di complemento bassi o caratteristiche che facciano pensare a malattie sistemiche, deve essere indirizzato da un reumatologo. È importante tenere a mente che un ANA positivo si trova nel 12-13% dei bambini sani (Hilario et al 2004; Satoh et al 2012); quindi, un ANA positivo da solo non giustifica un approfondimento reumatologico. I titoli ANA positivi in pazienti con PANDAS e PANS può essere superiore alla media della popolazione pediatrica, associazione che è attualmente in fase di esame supplementare.

Gli anticorpi anti-istone sono associati con il Lupus indotto da farmaci e col Lupus cerebrale, e sono stati segnalati poiché sono risultati positivi nel 17% dei pazienti PANS (Frankovich et al. 2015b, in stampa). Anche se gli anticorpi anti-istone sono di interesse per la ricerca, in questo momento non si hanno informazioni per la gestione clinica dei pazienti PANS, tranne nei casi in cui tali pazienti soddisfino anche i criteri per lo SLE (Lupus sistemico eritematoso). L'indagine sugli anticorpi APL (anti-fosfolipidi) devono essere prescritti per pazienti con PANS se il paziente presenta una delle seguenti condizioni: trombocitopenia persistente, petecchie persistenti, corea, trombosi clinica, emicrania, ictus, o livedo reticularis. L'iter di indagine APL è costoso e deve essere ordinato solo se indicato. L'iter di indagine APL include quanto segue: anticorpi antiglicoproteina b2, anticorpi anticardiolipina (IgG, IgM, IgA), DRVVT, e il lupus anticoagulante. I risultati anomali dovrebbero essere interpretati da un reumatologo.

La malattia di Behçet può anche presentarsi con sintomi neuropsichiatrici, e deve essere presa in considerazione nei pazienti con ulcere orali e/o genitali ricorrenti. È necessario esaminare la pelle per identificare segni di interessamento cutaneo (ad esempio lesioni acneiformi, eruzioni papulo-vescicolo-pustolosa, pseudofollicolite, noduli, eritema nodoso, tromboflebite superficiale, lesioni simil-pioderma gangrenoso, lesioni simili ad eritema multiforme, e porpora palpabile), eseguire un test patergico, prendere in considerazione il test HLA-B5, ed eventualmente indirizzare il paziente verso una visita oculistica per la valutazione di uveite, nonché da un reumatologo se vengono rispettati i criteri per la malattia di Behçet.

**Tavola 4. Diagnosi differenziali del dolore: le seguenti condizioni/malattie vanno prese in considerazione nelle diagnosi differenziali di dolore muscoloscheletrico e dolore addominale in pazienti PANS. Perseguire l'iter consigliato per trattare le seguenti condizioni / malattie se sono presenti segni e sintomi rilevanti.**

<i>Condizione/malattia</i>	<i>Descrizione del tipo di dolore</i>	<i>Importanti sintomi concomitanti da considerare</i>	<i>Esame fisico</i>	<i>Dati obiettivi che aiutano a confermare la diagnosi</i>	<i>Cosa fare</i>
<b>Disturbo della processazione del dolore: Distrofia simpatica riflessa. Distrofia neurovascolare riflessa. Fibromialgia.</b>	Dolore muscoloscheletrico spesso sproporzionato in relazione all'esame fisico.	Disturbi del sonno. Risveglio senza la sensazione di essere riposati. Problemi relativi all'integrazione sensoriale: iperacusia, fotofobia, gusto e olfatto alterati, cambiamenti della visione. Dolore addominale Mal di testa / TMU: dolore alle articolazioni temporo-mandibolari.	Punti dolenti e punti che scatenano il dolore fibromialgico. Dolori diffusi e ipersensibilità.	Nessuno	Amitriptilina ( 5-10 grammi prima di coricarsi). Gabapentin. Biofeedback. Terapia cognitivo comportamentale. Rivolgersi ad uno specialista della terapia del dolore.
<b>Febbre reumatica acuta</b>	Artrite migrante delle grandi articolazioni. Se il paziente assume farmaci anti -infiammatori non steroidei (NSAIDS) allora la diagnosi di monoartrite è predominante. Il dolore delle articolazioni è spesso sproporzionato in relazione all'esame fisico.	Cardite. Eritema marginato: eritema anulare di color rosso chiaro, non pruriginoso, con bordi serpiginosi, che interessa in maniera tipica il tronco, particolarmente evidente dopo un bagno caldo. Corea di Sydenham .	Tachicardia e/o soffio al cuore possono indicare la presenza di cardite. Pseudoparalisi delle articolazioni affette ( poiché si tratta di un episodio transitorio non potrà essere valutato durante la visita, ma dedotto dalla storia medica del paziente). Versamenti articolari sono rari.	Al momento della cardite: rash, artrite (ma non Corea di Sydenham); velocità di sedimentazione degli eritrociti (ESR), antistreptolisina O (ASO), DNaseB TUTTI elevati. Elettrocardiogramma: tachicardia, PR prolungata. Le articolazioni appaiono normali, oppure ci possono essere leggeri versamenti.	Rivolgersi al proprio medico e/o al reumatologo pediatrico per una profilassi antibiotica. Ecocardiogramma se il paziente presenta soffio al cuore.
<b>Artriti giovanili, incluse: Spondiloartropatia Artrite correlata ad entesite Artrite reattiva Artrite psoriasica Artrite idiopatica Le artriti si possono riscontrare anche in caso di : Lupus Malattia mista del tessuto connettivo Sindrome di Sjogren</b>	Dolore e rigidità in una o più articolazioni, inclusi: piedi, calcagni, anche, collo, parte posteriore del tronco; dolore e rigidità peggiorano al mattino o dopo periodi prolungati di stasi, che migliora col movimento o con farmaci anti -infiammatori non steroidei (NSAIDS). Dolori e rigidità alle dita quando si scrive. Dolore alle articolazioni temporo-mandibolari.	Occhi doloranti e arrossati possono essere segni acuti (sintomatici) diuveiti / iriditi. Uveiti e iriditi asintomatiche si presentano solo con visione offuscata. Il dolore alle articolazioni temporo-mandibolari può essere segno di disordine della processazione del dolore o di artrite distruttiva delle articolazioni temporo – mandibolari. La debolezza dei muscoli quadricipiti è comune nei pazienti con spondiloartropatia. La psoriasi può essere segno di artrite secca.	Calore, gonfiore e/o movimenti limitati del collo e della parte bassa della schiena (movimento di flessione in avanti). Debolezza nei siti di inserzione di tendini e legamenti (fascia plantare, tendini di Achille, inserzione del legamento patellare, articolazione sacroiliaca). Psoriasi ( dietro le orecchie, all'ombelico, schisi sacrale).	Esame ad ultrasuoni condotto da un esperto o MRI per evidenziare presenza di infiammazione attiva. L'esame radiografico può evidenziare danno in caso di artrite di vecchia data o artrite distruttiva. Prima di poter vedere segni evidenti di erosione può esserci osteopenia e sclerosi. ESR e proteina C-reattiva (CRP) si riscontrano elevati in alcuni pazienti.	Rivolgersi al reumatologo pediatrico per valutazione formale e interpretazione dei sintomi fisici, delle immagini radiografiche e MRI e per la prescrizione di esami del sangue.
<b>Malattia celiaca o malattia addominale - intestinale</b>	Dolore addominale ricorrente , flatulenza, eruttazioni, diarrea, problemi di accrescimento.	Pazienti con dolore al collo, alle anche, alla schiena, possono avere anche sintomi addominali e/o distensione addominale. Anemia sideropenica, artralgia, artrite, entesite, fatica e offuscamento cognitivo, emicrania, crisi epilettiche, mieliti, problemi di postura e andatura ( atassia afferente, disfunzioni vestibolari, atassia cerebrale). Tiroiditi, diabete di tipo 1, osteopenia, alopecia, steatosi epatica, ipoplasia dentale.	Distensione addominale. Dermatite erpetiforme.	Anticorpi anti-transglutaminasi tessutale elevati. La biopsia del piccolo intestino evidenzia infiammazione dei villi.	Rivolgersi ad un gastroenterologo.

<b>Malattia addominale infiammatoria (IBD)</b>	Dolore addominale o distensione addominale, diarrea, costipazione, muco o sangue nelle feci, problemi di accrescimento.	Anemia. Artralgie e artriti. Entesiti (piedi, calcagni, ginocchia). Dolore ad anche, collo, schiena.	Distensione addominale. Sintomatologia a carico del retto.	Esame radiografico dell'apparato digerente (bario), CT, MRI ed endoscopia possono evidenziare i segni IBD.	Rivolgersi ad un gastroenterologo.
--	---	---	---	--	------------------------------------

I pazienti che soddisfano i criteri per PANS comunemente riferiscono di dolori al petto, dolori addominali, mal di testa, dolore muscolo-scheletrici e fatica. Molti di questi pazienti incontrano i criteri per un disturbo di processazione del dolore (ad esempio, fibromialgia) (Frankovich et al. 2015A, in corso di stampa), e una minoranza presenta comorbidità per malattia infiammatorie/autoimmuni. I sintomi psichiatrici che manifestano i pazienti PANS sono spesso così gravi che i problemi di dolore passano in secondo piano. Pertanto, si consiglia di chiedere a tutti i pazienti con PANS se soffrono di dolori. Sulla base del tipo di dolore e attraverso l'esame fisico, le cause dei dolori articolari e/o dei dolori addominali possono essere: febbre reumatica acuta, artrite giovanile, malattia infiammatoria intestinale, malattia celiaca. La tabella 4 fornisce dettagli sull'iter della gestione del dolore nei pazienti con PANS.

Pannelli immunitari e livelli di ferritina sono di un certo interesse dal punto di vista della ricerca, ma in questo frangente, questi test non forniscono informazioni sulla gestione clinica dei pazienti con PANS a meno che non siano anche presenti sintomi di particolari.

### Autoimmunità neuronale

Test per la presenza di anticorpi cross-reattivi antineuronali possono aiutare a guidare la diagnosi verso la PANS o per escluderla. I campioni di siero di bambini gravemente malati di Corea di Sydenham(SC) o PANDAS mostrano titoli elevati di anticorpi anti-lisoganglioside, anti-tubulina (Kirvan et al 2007.), anti-recettori dopaminergici D2 (Brimberg et al 2012 (Kirvan et al 2006a); Ben-Pazi et al. 2013; Cox et al 2013), e anti-recettori della dopamina D1 (Ben-Pazi et al 2013). Ancora più importante, sia nella SC che nella PANDAS, gli anticorpi producono l'attivazione della proteina calcio-calmodulina chinasi II (CaMK II) nella linea cellulare neuronale umana SK-N-SH (Kirvan et al., 2003, 2006b). L'attivazione di CaMK II provoca eccitazione neuronale e maggiore trasmissione della dopamina (Kirvan et al. 2006b), che può essere almeno parzialmente responsabile dei sintomi PANS. Recenti studi hanno dimostrato che le IgG in pazienti giovani con SC e PANDAS reagiscono e segnalano con i recettori della dopamina D2 espressi in linee cellulari trasfettate (Cox et al. 2013). Risultati simili sono stati dimostrati anche per i recettori D1 espressi in linee cellulari trasfettate, ma questi dati non sono ancora pubblicati (Cunningham, et al., Dati non pubblicati). Attualmente, *Moleculera Labs* ([www.moleculera.com](http://www.moleculera.com)) è l'unico laboratorio (CLIA) con certificazione e accreditato dal COLA (*Commission on Office Laboratory Accreditation*) che fornisce test per anticorpi antineuronali antitubulina, antilisoganglioside e anti-recettori della dopamina attraverso il Test immunoenzimatico (ELISA), così come il test per misurare la segnalazione CaMKII. Anche se il pannello Moleculera può fornire informazioni accessorie utili per i bambini con PANDAS sospetti, non è ancora chiaro se i test siano utili per il più grande gruppo di pazienti che rispondono ai criteri PANS (senza eziologia GAS). Sono necessarie più ricerche per delineare la sensibilità e la specificità di questi test per i giovani malati di PANS.

### Valutazione per immunodeficienza

Alcuni rapporti indicano che alcuni pazienti con sindrome di Tourette, DOC e PANDAS hanno una maggiore tendenza a sviluppare infezioni o mostrano altre evidenze di disfunzione immunitaria (Hornig 2013). Studi preliminari evidenziano profili di immunoglobuline alterate (IgM, sottoclassi di IgG, IgA) e si riscontra una diminuzione della conta delle cellule T tra questa popolazione rispetto ai soggetti di controllo sani (Kawikova et al 2007, 2010; Bos-Veneman et al. 2011). I pazienti PANS devono essere sottoposti ad una valutazione per immunodeficienza se vi è una storia di ripetute infezioni, infezioni di organismi atipici o un decorso clinico insolito, un familiare di primo grado con una storia di infezione travolgente e/o fatale, o se il medico sta valutando un trattamento per via endovenosa di immunoglobuline (IVIG). Anche i pazienti con caratteristiche esclusivamente autoimmuni dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione immunitario, poichè l'autoimmunità può inizialmente presentarsi come unica caratteristica di disregolazione immunitaria. Lo screening per immunodeficienza dovrebbe procedere in più fasi, integrate con valutazione clinica ripetuta del paziente.

#### Gli esami iniziali dovrebbero comprendere:

- I. Sottoclassi linfocitarie (T, B, NK [NK] celle) con CBC con differenziale manuale.
- II. Immunoglobuline quantitative (IgG, IgA, IgM, IgE) con sottoclassi di IgG
- III. Risposta vaccinale (Pneumococco e anticorpali al tetano)

Se la valutazione iniziale è rassicurante, non sono necessari ulteriori indagini. Se la valutazione è anormale e solleva preoccupazioni circa una potenziale carenza immunitaria, il paziente deve essere affidato ad un immunologo per ulteriori valutazioni. Analisi del sangue aggiuntive possono includere: pannello di maturazione delle cellule T e B, titoli anticorpali dopo almeno quattro settimane dopo il vaccino pneumococcico polisaccaridico (Pneumovax 23) e studi funzionali delle cellule T o ulteriore fenotipizzazione immunitaria rilevante per la storia clinica o per i risultati degli esami di laboratorio precedenti.

## **Ulteriori valutazioni diagnostiche**

MRI cerebrali sono utili quando si sospettano altre condizioni (ad esempio a carico del sistema nervoso centrale [SNC] come una vasculite dei piccoli vasi, encefalite limbica) o quando il paziente ha forti mal di testa, disturbi dell'andatura, deterioramento cognitivo, o psicosi. Per i casi particolarmente gravi, una risonanza magnetica con immagini T-2 o mezzo di contrasto può essere utile per dimostrare alterazioni infiammatorie nei gangli della base, incluse le variazioni volumetriche (Giedd et al., 1996, 2000).

Un EEG in particolare durante le ore della notte può essere utile per dimostrare attività epilettiforme focale e/o rallentamento generalizzato. Questi segni di attività cerebrale anormale o di irritabilità sono stati trovati in 7 su 42 (16%) pazienti con PANDAS (Zhou et al. 2014).

Allo stesso modo, la polisonnografia (PSG), conosciuta anche come "studio del sonno" potrebbe rivelare episodi di apnea ostruttiva del sonno o altre anomalie del sonno, in particolare nei soggetti con recente insorgenza di insonnia o parasonnie (ad esempio, sonnambulismo, terrori notturni). Non sono disponibili risultati delle valutazioni PSG in soggetti PANS, ma studi PSG in 11 pazienti con PANDAS hanno rivelato parasonnie, movimenti periodici degli arti, anomalie nella fase REM del sonno, tra cui il disturbo comportamento REM e disinibizione motoria REM non-specifica (Hommer et al. 2014).

Se la PSG rivela anomalie specifiche nella struttura del sonno, tali anomalie possono essere obiettivo specifico di interventi farmacologici, come le benzodiazepine per il disturbo del comportamento REM.

La puntura lombare (LP) deve essere presa in considerazione in presenza di risonanza magnetica o anomalie nell'EEG, o in caso di sintomi encefalopatici, come delirio, alterazione della coscienza, convulsioni, o psicosi. Se si decide per una puntura lombare, la valutazione CSF dovrebbe comprendere le bande oligoclonali, nonché test standard come glucosio e proteine. Inoltre, esami per gli anticorpi antineuronali, come ad esempio gli anticorpi anti-recettore NMDA, devono essere eseguiti da un laboratorio affidabile (ad esempio, il Laboratorio di Neuroimmunologia presso la Mayo Clinic Laboratories, diretto dalla Dr. Vanda Lennon.)

Accertamenti sui problemi di deglutizione possono essere indicati per pazienti con problemi di limitata assunzione di cibo, soprattutto se correlata con timori di soffocamento o di vomito.

Nella Corea di Sydenham, studi hanno rivelato disfagia correlata ad anomalie motorie e dis coordinazione dei muscoli volontari / involontari dell'esofago (Swedo et al., 1994).

## **Discussione**

L'iter diagnostico raccomandato per i giovani soggetti con sospetto di PANS qui presentato, rappresenta un documento consensuale redatto da un gruppo di esperti. Non è destinato ad essere "algoritmico"; pertanto, i medici dovrebbero utilizzare queste linee guida con giudizio. Sebbene abbiamo cercato di essere il più esaurienti possibili, siamo consapevoli che i singoli casi possono richiedere una valutazione che qui non è menzionata. Come per tutte le presentazioni di nuove malattie psichiatriche e/o escalation di sintomi psichiatrici, l'indagine sulla storia medica del paziente deve includere l'anamnesi (con particolare attenzione a: malattie recenti, esposizione a infezioni, febbri, episodi di dolori articolari, dolori addominali), un esame accurato di altre manifestazioni (importanti eruzioni cutanee come scarlattina, eritema marginato), un attento esame fisico (con particolare attenzione alla valutazione di movimenti coreici e coreiformi). Dal momento che questa sindrome si presenta con prominente regressione comportamentale e cambiamento di personalità, le interruzioni brusche dei rapporti sociali (compresi i problemi riscontrati a scuola, con gli amici, con i genitori) può dare l'impressione che vi sia una causa psicosociale della malattia. Sintomi neuropsichiatrici ad esordio acuto possono essere correlati a traumi psico-sociali/stress, ma la risposta trauma-stress dovrebbe essere una diagnosi ad esclusione. Ci può anche essere sovrapposizione clinica tra sintomi PANS e sintomi del disturbo di conversione e malattie psicosomatiche.

Pertanto, la raccolta di una storia medica completa, un colloquio psichiatrico, e l'esame fisico completo sono fondamentali in tutti i casi di PANS sospetti.

Durante la valutazione di pazienti PANS, è particolarmente importante prendere in considerazione spiegazioni mediche alternative per i sintomi neuropsichiatrici. Il Lupus cerebrale e le varie encefaliti autoimmuni possono presentarsi con sintomi cognitivi e comportamentali isolati, cambiamenti di personalità, e altri sintomi (Dale e Brillot 2012). Inviare il paziente da un neurologo o reumatologo può essere utile in alcuni casi, ma la scelta deve essere focalizzata sulla specificità dei segni o sintomi che danno preoccupazione, in quanto lo specialista potrebbe non avere esperienza con la valutazione della sintomatologia prettamente psichiatrica.

Pertanto, il compito di valutare un caso PANS è compito dei medici generici e dei psichiatri infantili. In futuro, saranno sviluppati algoritmi empirici per la diagnosi e il trattamento. Fino ad allora, ci auguriamo che questo articolo serva come modello di partenza per la corretta valutazione dei giovani con PANS.

## **Informativa**

Il Dr. Chang è un consulente retribuito per: GlaxoSmithKline, Lilly, Bristol-Myers Squibb. Fa parte del DSMB per Sunovion. Negli ultimi due anni ha ricevuto il sostegno alla ricerca da GlaxoSmithKline e Merck.

Il Dr. Walter è inserito nel “Board of Baxter” in materia di IGHy, una nuova formulazione di immunoglobuline per via sottocutanea.

La Dr. Madeleine Cunningham è co-fondatore e direttore scientifico di Moleculera Labs, che fornisce i test specifici sugli anticorpi antineuronali. Diversi membri del *PANS Collaborative Consortium* hanno collaborazioni scientifiche con la Dr. Cunningham. Gli altri autori non hanno nulla da dichiarare.

## Bibliografia

- Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE: Case study: A new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric DOC and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:307–311, 1995.
- American Academy of Pediatrics: *Mycoplasma pneumoniae and other mycoplasma species infections*. In: Red Book 2012, Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed., edited by L.K. Pickering. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 518–521, 2012.
- Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW: Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in Sydenham's chorea. *PLoS One* 8:e73516, 2013.
- Bos-Veneman NG, Olieman R, Tobiasova Z, Hoekstra PJ, Katsovich L, Bothwell AL, Leckman JF, Kawikova I: Altered immunoglobulin profiles in children with Tourette syndrome. *Brain Behav Immun* 25:532–538, 2011.
- Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, Klein J, Moses AE, Somnier FE, Leckman JF, Swedo SE, Cunningham MW, Joel D: Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 37:2076–2087, 2012.
- Caruso JM, Tung GA, Gascon GG, Rogg J, Davis L, Brown WD: Persistent preceding focal neurologic deficits in children with chronic Epstein-Barr virus encephalitis. *J Child Neurol* 15:791–796, 2000.
- Centers for Disease Control and Prevention: Lyme Disease, Two-Step Laboratory Testing Process, 2011. Available at <http://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/LabTest/TwoStep/index.html>. Accessed June, 2014.
- Centers for Disease Control and Prevention: Lyme Disease (map), 2013. Available at <http://www.cdc.gov/lyme/stats/maps/map2012.html>. Accessed August, 2014.
- Cherry J, Mundi J and Shapiro N: Rhinosinusitis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed., edited by J.D. Cherry, G.J. Harrison, S.L. Kaplan, W.J. Steinbach, and P.J. Hotez. Philadelphia: Elsevier Saunders, 193–203, 2014.
- Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, Zuccolo J, Zuccolo A, Kovoov A, Swedo SE, Cunningham MW: Brain human monoclonal autoantibody from sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine d2 receptor: Implications in human disease. *J Immunol* 191:5524–5541, 2013.
- Dale RC, Brilot F: Autoimmune basal ganglia disorders. *J Child Neurol* 27:1470–1481, 2012.
- Ercan TE, Ercan G, Sevege B, Arpaouzu M, Karasu G: Mycoplasma pneumoniae infection and obsessive-compulsive disease: a case report. *J Child Neurol* 23:338–340, 2008.
- Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA: The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr Clin North Am* 21:693–703, viii, 1998.
- Frankovich J, Rana S, Thienemann M, Chang, K: Case series: Six youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS) of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharm* 15, 2015a, in press.
- Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Chang K: A clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Summary of the first 52 consecutive patients. *Child Adolesc Psychopharm* 15, 2015b.
- Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, Meyer L, Wachtel C, Anam S, Rabinovitz B: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: Comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics* 122:273–278, 2008.
- Garvey MA, Giedd J, Swedo SE: PANDAS: The search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol* 13:413–423, 1998.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE: MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 157:281–283, 2000.
- Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE: Case study: Acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:913–915, 1996.
- Hilario MO, Len CA, Roja SC, Terreri MT, Almeida G, Andrade LE: Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* 43:637–642, 2004.
- Hommer R, Buckley A, Swedo S: New onset sleep disturbance and PSG findings in children with acute or subacute neuropsychiatric changes. Abstract submitted to 2014 AACAP annual meeting, 2014.
- Hornig M: The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Curr Opin Rheumatol* 25:488–495, 2013.
- Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL: The human immune response to streptococcal extracellular antigens: Clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis* 50:481–490, 2010.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:980–988, 1997.
- Kawikova I, Grady BP, Tobiasova Z, Zhang Y, Vojdani A, Katsovich L, Richmand BJ, Park TW, Bothwell AL, Leckman JF: Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: Preliminary report. *Biol Psychiatry* 67:679–683, 2010.
- Kawikova I, Leckman JF, Kronig H, Katsovich L, Bessen DE, Ghebremichael M, Bothwell AL: Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with Tourette syndrome: A preliminary study. *Biol Psychiatry* 61:273–278, 2007.
- Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW: Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *J Immunol* 178: 7412–7421, 2007.
- Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW: Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 9:914–920, 2003.
- Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW: Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity* 39:21–29, 2006a.
- Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW: Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 179:173–179, 2006b.
- Leckman JF, King RA, Gilbert DL, Coffey BJ, Singer HS, Dure LSt, Grantz H, Katsovich L, Lin H, Lombroso PJ, Kawikova I, Johnson DR, Kurlan RM, Kaplan EL: Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: A prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:108–118 e103, 2011.
- Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE: Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric

autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 1120–1126, 2000.

Muller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele–Horn M: Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette’s syndrome. *Psychiatry Res* 129:119–125, 2004.

Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, Storch EA, Yang MC, Mann G, Goodman WK, Swedo SE: Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children. *Biol Psychiatry* 61:279–284, 2007.

Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK: Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatr* 160:314–319, 2012.

Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Athill EP, Hanks CE, Lewin AB, Storch EA, Toufexis MD, Dadlani GH, Rodriguez CA: Characterization of the pediatric acute - onset neuropsychiatric syndrome phenotype. *J Child Adolesc Psychopharm* DOI: 10.1089/cap.2014.0062. Epub ahead of print October 10, 2014

Satoh M, Chan EK, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, Jusko, Walker NJ, Germolec DR, Whitt IZ, Crockett PW, Pauley BA, Chan JY, Ross SJ, Birnbaum LS, Zeldin DC, Miller FW: Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum* 64:2319–2327, 2012.

Swedo S, Leckman J, Rose N: From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute - onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeutics* 2:1–8, 2012.

Swedo SE: Sydenham’s chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 272:1788–1791, 1994.

Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK, Lougee L: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:264–271, 1998.

Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS: Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 93:323–326, 1994.

Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL: The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 113:907–911, 2004.

Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D: Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 46:335–341, 1989.

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* 26:164–168, 2014.

Touwen B: Examination of the Child With Minor Neurological Dysfunction: Clinics in Developmental Medicine No 71. London: SIMP, Heinemann; 1979.

Waites KB, Balish MF, Atkinson TP: New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections. *Future Microbiol* 3:635–648, 2008.

Walter ND, Grant GB, Bandy U, Alexander NE, Winchell JM, Jordan HT, Sejvar JJ, Hicks LA, Gifford DR, Alexander NT, Thurman KA, Schwartz SB, Dennehy PH, Khetsuriani N, Fields BS, Dillon MT, Erdman DD, Whitney CG, Moore MR: Community outbreak of Mycoplasma pneumoniae infection: School-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness. *J Infect Dis* 198:1365–1374, 2008.

Zhou X, Buckley A, Swedo S, Inati S: Epileptiform abnormalities in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) patients. 2014.

*Address correspondence to:*

*Kiki D. Chang, MD*

*Stanford University School of Medicine*

*Division of Child and Adolescent Psychiatry*

*401 Quarry Road*

*Stanford, CA 94305-5540*

*E-mail: kchang88@stanford.edu*

Traduzione di M. Lenarduzzi per <http://www.pandasitalia.it/>