

## Caratterizzazione del fenotipo PANS

*Tanya K. Murphy, MD,1,2 Priyal D. Patel, BA,1 Joseph F. McGuire, MA,1,3 Allison Kennel, RN,1  
P. Jane Mutch, PhD,1 E. Carla Parker-Athill, PhD,1 Camille E. Hanks, BA,1 Adam B. Lewin, PhD,1,2,3  
Eric A. Storch, PhD,1,2,3 Megan D. Toufexis, DO,1 Gul H. Dadlani, MD,4 and Carina A. Rodriguez, MD5*

1Department of Pediatrics, Rothman Center for Pediatric Neuropsychiatry, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida.

2Department of Psychiatry, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida.

3Department of Psychology, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida.

4Department of Pediatrics, All Children's Heart Institute, St. Petersburg, Florida.

5Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida.

Finanziamento: Questo lavoro è stato sostenuto da una sovvenzione da parte del Massachusetts General Hospital.

### Abstract

**Obiettivo:** La PANS (Sindrome Neuropsichiatrica Pediatrica ad esordio Acuto) è un sottotipo del disturbo ossessivo compulsivo (DOC) caratterizzato da un esordio o esacerbazione bruschi di sintomi neuropsichiatrici. Il nostro obiettivo è quello di definire la presentazione fenotipica dei giovani pazienti con PANS.

**Metodi:** 43 giovani (età 4-14 anni) che soddisfacevano i criteri per la PANS sono stati valutati mediante test di autovalutazione e misurazioni gestite da medici, anamnesi medica, valutazione clinica completa e test di laboratorio.

**Risultati:** I giovani pazienti con PANS presentavano un'età precoce di insorgenza di DOC (media = 7,84 anni) e durante la valutazione manifestavano sintomi ossessivo-compulsivi da moderati a gravi. Tutti presentavano comorbidità con ansia e labilità emotiva, e ottenevano un punteggio ben al di sotto la media su tutti i parametri relativi alla qualità della vita. I pazienti che presentavano elevati titoli anticorpali per lo streptococco tendevano per una maggiore gravità del DOC, e presentavano più frequentemente pupille dilatate rispetto ai pazienti giovani senza titoli elevati. Un'analisi globale dei sintomi principali della PANS ha rivelato tre gruppi di sintomi distinti che includevano sintomi fondamentali caratteristici della PANS, sintomi correlati all'infezione da streptococco, e sintomi fisiologici/regolati dalle citochine. I giovani pazienti con PANS che presentavano comorbidità con tic, tendevano ad esibire un calo del rendimento scolastico, insufficienza visuomotoria, sintomi di restrizione alimentare, deterioramento della scrittura a mano, e avevano una qualità della vita peggiore rispetto ai pazienti PANS senza tic.

**Conclusioni:** L'improvviso esordio acuto dei sintomi neuropsichiatrici, l'alta frequenza di comorbidità (con: ansia, regressione comportamentale, depressione e pensieri suicidi), e la scarsa qualità della vita colpiscono il sottogruppo PANS poiché improvvisamente e gravemente compromette gli anni della giovinezza. Identificare le caratteristiche cliniche dei giovani con PANS permetterà ai medici di diagnosticare e trattare questo sottotipo di DOC, con un approccio più strategico ed efficace.

### Introduzione

Swedo et al. (1998) per primi hanno esaminato le caratteristiche cliniche di giovani pazienti con un esordio improvviso del disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e / o di tic, con una valutazione clinica sistematica di 50 pazienti che hanno incontrato i criteri diagnostici per il Disturbo neuropsichiatrico pediatrico autoimmune associato a Streptococco (PANDAS). Anche se i giovani pazienti PANDAS avevano sintomi simili a quelli con DOC non-PANDAS (ad esempio pensieri ossessivi, comportamenti compulsivi, evitamento), differivano notevolmente nell'insorgenza dei sintomi ossessivo-compulsivi. I giovani pazienti con PANDAS hanno sperimentato un'improvvisa, grave insorgenza dei sintomi neuropsichiatrici temporalmente associati ad un'infezione GAS (streptococco gruppo A), un ciclo di sintomi recidivante-remittente, e un'età precoce di insorgenza DOC (media = 7,4 anni); spesso si sono presentati con comorbidità di tipo psichiatrico, nella maggior parte deficit di attenzione / iperattività (ADHD), disturbi dell'umore e ansia. La gravità dei sintomi sia DOC che ticosi è risultata essere moderata. Sebbene Swedo et al. (1998) abbiano riscontrato che le riacutizzazioni episodiche dei sintomi fossero associate con

l'esposizione a infezioni, infezioni GAS documentate, faringiti e / o infezioni delle vie respiratorie superiori (non accompagnate da coltura tramite tampone), questi indicatori correlati alle infezioni non hanno potuto spiegare tutte le riacutizzazioni dei sintomi episodici. Al di là di questo studio, pochi altri hanno esplorato sistematicamente l'associazione tra fenotipo PANDAS e caratteristiche cliniche (Bernstein et al 2010; Murphy et al 2012)..

Collettivamente, i risultati suggeriscono associazioni tra PANDAS e la presenza di comorbidità con: ADHD (Swedo et al 1998; Murphy et al 2007; Leslie et al 2008; Murphy et al 2012), ansia di separazione (Swedo et al 1998; Murphy e Pichichero 2002; Bernstein et al 2010), tic vocali e motori (Bernstein et al 2010; Swedo et al 2012), minzione frequente (Murphy e Pichichero 2002; Bernstein et al 2010; Murphy et al 2012), deterioramento della scrittura a mano (Bernstein et al 2010; Murphy et al 2012), declino del rendimento scolastico (Bernstein et al 2010; Murphy et al 2012). Inoltre, Murphy et al. (2012) hanno trovato che i bambini con PANDAS hanno più probabilità di presentarsi con una drammatica comparsa dei sintomi, remissioni complete, associazione temporale dei sintomi con infezioni GAS, e goffaggine. Per i giovani con PANDAS, la presenza di titoli elevati relativi a streptococchi è stata collegata a maggiore gravità dei sintomi DOC (Murphy et al 2004; Lewin et al 2011.), deficit di memoria visuospatiale (Hirschtritt et al 2009; Lewin et al 2011), funzioni esecutive alterate, velocità di destrezza inferiore (Lewin et al. 2011), e diagnosi ADHD (Peterson et al. 2000).

Anche se questi studi hanno documentato e caratterizzato la presenza di PANDAS tra giovani con DOC e/o tic, ci sono diversi problemi quando si effettua un'indagine completa su giovani che sperimentano un esordio improvviso di sintomi ossessivo-compulsivi (ad esempio le piccole dimensioni del campione, una metodologia variegata, criteri diagnostici ristretti). In particolare, i medici si confrontano con la difficoltà di diagnosticare giovani che soddisfano i criteri del sottotipo PANDAS tranne uno, vale a dire la prova di un'infezione GAS prima della comparsa dei sintomi. Ad esempio, Swedo et al. (1998) e Murphy et al. (2012) esclusero 27 e 15 giovani rispettivamente, con DOC ad esordio acuto a causa della mancanza di documentazione rispetto all'infezione GAS. In risposta a questi problemi, è stato proposto l'acronimo PANS come un termine a più ampio spettro che comprende sintomi neuropsichiatrici ad esordio acuto senza un fattore ambientale o immuno-correlato specifico (Swedo et al. 2012). Questo nuovo criterio di valutazione PANS comprende giovani che hanno sperimentato un esordio brusco di DOC e / o restrizione alimentare con almeno due sintomi neuropsichiatrici (ad esempio: sintomi di tipo sensoriale, deterioramento della scrittura a mano, ansia di separazione, labilità emotiva) la cui presentazione non può essere meglio spiegata da un'altra malattia neurologica o medica.

Dato che la prima ricerca fino ad oggi si era concentrata solo su giovani pazienti che incontravano pienamente i criteri PANDAS, questa prospettiva ristretta può aver limitato la nostra comprensione di un DOC ad esordio acuto, ignorando così giovani pazienti con sintomi neuropsichiatrici causati da altri fattori, tra cui le malattie virali (Hoekstra et al., 2005), il micoplasma (Muller et al. 2004), fattori ambientali (Molina e Shoenfeld 2005), o persino nessuna disfunzione immuno-correlata. Questo studio ha esaminato la presentazione fenotipica di 43 giovani che hanno soddisfatto i criteri di PANS proposti, cosa che lo rende ad oggi uno degli studi più grandi quanto a numero di fattori esaminati in grado di influenzare la presentazione clinica della PANS. Sulla base delle relazioni precedenti, abbiamo ipotizzato che le differenze nella presentazione possono esistere secondariamente alla presenza o meno di tic e/o di prove di innesco infettivo. Inoltre, dato che il disturbo di restrizione alimentare ad esordio acuto è un criterio diagnostico primario per la PANS, abbiamo ipotizzato che questa presentazione possa avere caratteristiche che lo distinguono da DOC senza restrizioni alimentari.

## **Metodi**

### **Partecipanti**

I partecipanti sono stati reclutati presso l' *University of South Florida's pediatric neuropsychiatry clinic*, durante uno studio in corso che indagava l'azitromicina come trattamento per la PANS. I partecipanti sono stati brevemente preselezionati (n = 202) tramite un'intervista telefonica che ha esaminato le caratteristiche di insorgenza, la presenza di DOC, e la storia medica (ad esempio, febbre reumatica, diagnosi di autismo, malattia neurologica cronica degenerativa). Tra i giovani in grado di soddisfare i criteri di controllo, ma che non hanno partecipato allo studio (n = 97), la maggior parte non poteva partecipare a causa della lunga distanza da percorrere, preferendo proseguire il trattamento in loco.

I giovani pazienti ammessi a partecipare allo studio dovevano soddisfare i seguenti criteri: insorgenza acuta o recidive da moderate a gravi di sintomi DOC (bambini Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale [CY-BOCS] Total Severity Score  $\neq$  16; Lewin et al. 2013) entro i 6 mesi della valutazione; improvvisa e grave co-occorrenza di almeno due sintomi neuropsichiatrici (ad esempio ansia, labilità emotiva, tic, minzione frequente, sintomi alimentari restrittivi; Swedo et al 2012).; età compresa tra i 4 e 14 anni; non assumere o assumere una dose stabile di farmaci neuropsichiatrici (4 settimane per la maggior parte dei farmaci e 8 settimane per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina [SSRI]).

I giovani pazienti sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio se presentavano una delle seguenti caratteristiche : esordio graduale o durata dei sintomi DOC > 6mesi; assunzione di cicli di antibiotici e / o di altra terapia immunitaria per PANS ; diagnosi primaria di tic (anziché DOC); trattamento con terapia cognitivo-comportamentale (CBT); storia di non risposta ad un ciclo precedente di antibiotico; diagnosi di disturbo dello spettro autistico, deficit cognitivo, e/o la malattia neurologica cronica. 43 giovani tra i 4 e i 14 anni (media = 8.06, SD = 2.72) sono stati arruolati nello studio, e 42 hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Uno dei partecipanti ha avuto una grave insorgenza di DOC 6 settimane prima, ed è stato sottoposto a trattamento con amoxicillina/acido clavulanico per 8 giorni prima valutazione. Ha mostrato un miglioramento drastico entro 3 giorni dall'inizio del trattamento antibiotico, ed era per lo più guarito al momento del reclutamento nello studio. Pertanto, i suoi sintomi sono stati riportati nelle caratteristiche fenotipiche, ma esclusi per l'analisi della gravità dei sintomi. Circa la metà dei giovani partecipanti era di sesso maschile (n = 24, 56%), con le razze e l'origine etnica così rappresentate: Caucasica (n = 40, 93%), Ispanica (n = 1, 2%), Asiaoamericana (n = 1, 2%), Afroamericana (n = 1, 2%).

## Misurazioni

**Valutazioni mediche.** I valutatori sono stati formati con lo stesso materiale video per la formazione, e la formazione dei valutatori è stata curata dall'autore principale dello studio (T.K.M.).

Il test *Infection-related DOC / Tic Evaluation (I-ROTE)* (Murphy et al. 2012) è stato creato e amministrato dall'autore principale dello studio (T.K.M.), ed è stato sottoposto ai genitori di ogni partecipante. Le informazioni raccolte hanno fornito elementi rilevanti per la diagnosi, comprendendo la natura dei sintomi e l'associazione temporale con fattori infettivi scatenanti, la ciclicità dei sintomi dall'esordio al momento della valutazione, la presenza di comorbidità, e informazioni descrittive sui problemi manifestati dai partecipanti allo studio. L' *I-ROTE* ha dimostrato grande affidabilità tra le valutazioni (coefficiente di correlazione intraclasse = 0,86) quando utilizzato per determinare la casistica PANS / PANDAS (Murphy et al. 2012).

Il *CY-BOCS* (Scahill et al. 1997) è un test clinico per valutare la gravità delle ossessioni e delle compulsioni nel bambino. Ai giovani pazienti e ai genitori è stato chiesto di indicare la presenza di ossessioni e compulsioni specifici e l'indice di gravità globale sulla base di frequenza, interferenze, angoscia, resistenza, e controllo dei sintomi. Il *CY-BOCS Total Score* ha dimostrato buona affidabilità e validità (Scahill et al 1997;. Storch et al 2004;. Lewin et al 2013).

I medici dello studio hanno utilizzato la scala *Clinical Global Impressions- Severity (CGI-S)* (Guy 1976) per valutare la gravità di: DOC, tic, umore, e sintomi neurocognitivi per ciascuno dei domini sintomatologici. Si tratta di una scala di sette punti che vanno da nessuna malattia/remissione (0 punti) a estremamente grave /completamente non funzionale (6 punti).

Il *CGI-PANS (CGI-P)*, una versione adattata del *CGI-S* creato dal primo autore dello studio(T.K.M.), ha valutato la gravità e la presenza dei sintomi principali PANS. I sintomi PANS fondamentali sono stati scelti in base ai criteri descritti dal *PANS Consortium* (Swedo et al. 2012). Un sostegno alla validità di questo tipo di misurazione è giunto dall'associazione positiva con i criteri PANS fondamentali.

La *Child-Global Assessment Scale (C-GAS)* (Shaffer et al. 1983) è stato utilizzato per valutare il livello generale di funzionamento psicologico del paziente sulla base delle informazioni cliniche raccolte dai genitore e dal paziente. I punteggi vanno da 0 a 100, i punteggi più alti indicano migliore funzionamento a casa e a scuola, e con i coetanei.

La *Yale globale Tic Severity Scale (YGTSS)* (Leckman et al. 1989) è una misurazione psicométrica audio per i medici valutatori, progettata per valutare la presenza e la gravità dei tic nel paziente. Ai bambini e ai genitori è stato chiesto di indicare la presenza di tic motori e/o vocali, e di valutare la gravità complessiva in

base a numero, frequenza, intensità, complessità, e interferenza dei sintomi. Il punteggio totale YGTSS varia da 0 a 50, con i punteggi più elevati che rappresentano una maggiore severità dei tic.

Il *Rey-Osterrieth Complex Figure Test (REY-O)* (Meyers e Meyers 1995) è un test per valutare l'abilità di costruzione visuo-spaziale, la capacità organizzativa, la pianificazione, e la memoria di informazioni complesse. La misurazione consiste in quattro subtest: copia, ricordo immediato, ricordo in differita, e compiti di riconoscimento. Sono state osservate forti proprietà psicometriche per persone tra i 6 e gli 89 anni di età ed è stato ampiamente utilizzato con giovani pazienti con DOC (Lewin et al. 2014). Sono stati forniti punteggi di riferimento corretti per l'età, eccetto nel caso del compito di copia, in cui è stato utilizzato un percentile sulla base dell'età. Sono disponibili dati di riferimento per bambini ≠ 6 anni di età (Meyers e Meyers 1995), ma non per bambini di età <6. I giovani pazienti che hanno ottenuto un punteggio <1% sul compito di copia, sono stati classificati come aventi un significativo deficit visuospatiale/motorio.

Il *Beery-Buktenica Developmental Test* per l'integrazione visivo-motoria, *Sixth Edition* (Beery VMI) (Beery 1997) è un test di abilità visuo-motorie che si compone di 24 forme geometriche disposte in ordine di difficoltà crescente, mirate in particolare per soggetti di età prescolare (Klein 1978). I punteggi sono determinati dal numero di cifre che vengono copiate correttamente prima di tre errori consecutivi. Tale valutazione è stata effettuata su bambini di 4-7 di età al posto del *Rey-O*. I giovani pazienti sono stati classificati come aventi un significativo deficit motorio/visuospatiale quando raggiungevano o stavano al di sotto del 37°percentile (circa una deviazione standard o superiore sotto la media).

Classificazione genitore/figlio. La *PANDAS / PANS Scale* è una scheda di autovalutazione per genitori sviluppata dal principale autore dello studio (T.K.M.) per valutare i sintomi PANDAS / PANS comuni (cioè ad esempio: minzione frequente, ossessioni, compulsioni, tic, ansia da separazione), sulla base dei criteri proposti dal *PANS Consortium* (Swedo et al. 2012). Questa valutazione è efficace anche nel registrare gli episodi di esacerbazione PANS nell'ultima settimana, e il singolo sintomo viene valutato come "peggiorato" (1 punto), drammaticamente "peggiorato" (2 punti), "nuovo" (3 punti), o "migliorato / stabile" (0 punti). Il punteggio massimo possibile è 54.

**Tabella 1. Frequenza dei sintomi clinici**

|   | n (%)    |   | n (%)   |
|---|----------|---|---------|
| Ansia   | 43 (100) | Midriasi                                  | 10 (23) |
| Panico/Somatico   | 15 (35)  | Movimenti coreiformi                      | 9 (21)  |
| Ansia generalizzata (GAD)a                                    | 20 (47)  | Anoressia (non causata da PANS-DOC)       | 5 (12)  |
| Ansia da separazione (SAD)a                                   | 33 (77)  | Deficit motori/visuospatiali (n = 42) (d) | 28 (67) |
| Fobia sociale   | 12 (28)  | <b>COMPORAMENTI OSSESSIVO COMPULSIVI:</b> |         |
| Elusione scolastica (a)                                       | 20 (47)  | Fare del male a sé e/o ad altri           | 39 (91) |
| Sintomi comportamentali e cambiamenti d'umore                 | 43(100)  | Mettere in ordine e/o a posto, simmetria  | 30 (70) |
| Labilità emotiva e/o aumento dell'irritabilità                | 43 (100) | Paura di contaminazioni                   | 29 (67) |
| Ansia/depressione (b)   | 19 (46)  | Ossessioni sessuali e/o religiose         | 16 (37) |
| Ritiro/depressione (b)  | 10 (24)  | Raccogliere/ammassare oggetti             | 14 (32) |
| Lamentele fisiche (b)   | 9 (22)   |   |         |
| Problemi sociali (b)  | 2 (5)    |   |         |
| Problemi di pensiero (b)                                      | 21 (51)  |   |         |
| Problemi di attenzione (b)                                    | 8 (20)   |   |         |
| Comportamento contro le regole (b)                            | 3 (7)    |   |         |
| Comportamento aggressivo (b)                                  | 12 (29)  |   |         |
| Pensiero suicida (n = 33)                                     | 10 (30)  |   |         |
| Regression comportamentale                                    | 36 (84)  |   |         |
| Deterioramento delle performance scolastiche                  | 36 (88)  |   |         |
| Disturbi del sonno  | 36 (84)  |   |         |
| Tic   | 30 (70)  |   |         |
| Tic semplici  | 30 (70)  |   |         |
| Tic complessi   | 12 (28)  |   |         |
| Anomalie sensoriali   | 26 (61)  |   |         |
| Problemi urinari  | 24 (56)  |   |         |
| Urinazione frequente (pollachiuria)                           | 19 (44)  |   |         |
| Enuresi   | 11 (26)  |   |         |
| Deterioramento della scrittura a mano (età: 7-14 anni) (n=30) | 17 (57)  |   |         |
| Restrizioni alimentari  | 20 (47)  |   |         |
| Diagnosi di ADHD  | 20 (47)  |   |         |
| Disattenzione (c)   | 11 (26)  |   |         |
| Impulsività/iperattività                                      | 14 (33)  |   |         |
| Oppositività (c)  | 11 (26)  |   |         |
| Pensiero irrazionale e/o sintomi psicotici                    | 12 (28)  |   |         |
| Allucinazioni visive  | 5 (12)   |   |         |

I sintomi elencati si rifanno ai sintomi principali secondo i criteri diagnostici PANS.

(a) Come misurato dallo *Screen for Childhood Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED)*.

(b) Come misurato dal *Child Behavior Checklist (CBCL) subscales* (n = 41). Punteggi totali > 70 sono stati considerati clinicamente significativi.

(c) Misurazione effettuata con la *Swanson, Nolan, e Pelham-IV Scale (SNAP-IV)* disattenzione (limite massimo = 1.78), impulsività / iperattività (limite massimo = 1.44), e oppositività (limite massimo = 1.88).

(d) Ai partecipanti è stato riconosciuto un deficit motorio/visuospatiale se raggiungevano il punteggio di <1% nel *Rey-Osterrieth Complex test Figura (REY-O) subtest* o il <37% nel *Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (BEERY VMI)*.

ADHD = deficit di attenzione iperattività; DOC = disturbo

|                         |       |  |
|-------------------------|-------|--|
| Allucinazioni olfattive | 4 (9) | ossessivo compulsivo; PANS = sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto. |
| Allucinazioni uditive   | 3 (7) |  |

Il *Swanson, Nolan, e Pelham-IV Scale (SNAP-IV) (Swanson 1995)* è un modulo di valutazione da sottoporre ai genitori, per valutare la presenza di sintomi correlati ad ADHD quali disattenzione, impulsività /iperattività, e oppositività. Ad ogni elemento viene dato un punteggio per gravità su una scala di quattro punti, che vanno dal “non presente” (0 punti) a “molto” (3 punti). Dei punteggi totali è stata fatta la media per valutare la gravità complessiva del campione, e i punteggi individuali sono stati valutati per identificare quali partecipanti rientrano nei sintomi correlati all’ ADHD (vedi Tabella 1).

Lo *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders- Child and Parent (SCARED) (Birmaher et al. 1997)* è un test di autovalutazione per figli e genitori volto a misurare la gravità dei sintomi dell’ansia infantile, tra cui ansia generale, ansia da separazione, disturbo di panico, ansia sociale e ansia scolastica. Ad ogni voce viene assegnato un punteggio sulla base della gravità su una scala di tre punti, che vanno dal “non vero o quasi mai vero” (0 punti) a “molto vero” o “spesso vero” (2 punti). Dei punteggi totali SCARED è stata fatta la media per valutare la gravità complessiva dell’ansia nel campione studiato, e i punteggi individuali sono stati utilizzati per identificare la presenza di sottotipi di ansia.

Il *Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach e Rescorla 2001)* è un modulo di autovalutazione compilato dai genitori costituito da 118 voci che valuta i comportamenti (ad esempio, hobby, responsabilità, amicizie) e le tendenze del bambino. Il CBCL fornisce un punteggio totale dei comportamenti problema, oltre a sottoclassi di tali comportamenti, tra cui: l’essere ansiosi / depressi, ritirati / depressi, soffrire di disturbi somatici, avere problemi sociali, problemi di pensiero, problemi di attenzione, problemi di trasgressione, avere comportamenti aggressivi. Per ogni sottoclasse, sono stati considerati “*sintomi clinicamente significativi*” quando è stato raggiunto un punteggio > 70.

La *Tourette Disorder Scale (TODS) (Shytle et al. 2003)*, è un modulo di autovalutazione per genitori costituito da 15 voci, che misura la gravità dei sintomi ADHD correnti, umore, irritabilità, DOC e tic. Questa scala di misurazione fornisce una valutazione globale di molti sintomi associati con la PANS, e il punteggio varia per gravità di sintomi da 0 a 150.

Il *Child Health Questionnaire Parent Form 50 (CHQ-PF50) (Landgraf et al., 1996)* è un test proposto ai genitori per valutare la qualità di vita del figlio. Le voci misurate includono il funzionamento fisico e caratteriale, la salute generale, il dolore fisico, la salute mentale, l'autostima e il comportamento, con punteggi che, se al di sotto delle medie nazionali per ogni sottoscala, indicano compromissione clinicamente significativa. Le scale riassuntive, tra cui quella psicosociale e fisica, sono calcolate sulla base di combinazioni di alcune sottoscale.

### Test di laboratorio.

Gli esami per anti-deossiribonucleasi B (anti-DNAse B), anti-streptolisina O (ASO), IgG e IgM per *Mycoplasma pneumoniae*, anticorpi antinucleo (ANA), cellule Raji (immunocomplessi circolanti C3d-collegati) e immunoglobuline quantitative, sono stati eseguiti presso un laboratorio clinico (LabCorp). Sono stati eseguiti anche un pannello metabolico completo (CMP), emocromo (CBC), e analisi delle urine.

L’innalzarsi dei titoli ASO si verifica una settimana dopo un’infezione e il picco si manifesta dopo 2-3 settimane. Il picco più elevato dei titoli anti-DNA si manifesta dopo 4-8 settimane. I titoli elevati possono persistere per diversi mesi, diminuendo la capacità di determinare se tale risultato si possa mettere in correlazione temporale con un’infezione GAS precedente. Le reazioni anticorpali alle proteine enzimatiche prodotte dall’infezione GAS, tra cui streptolisina O e deossiribonucleasi, risultano accelerate dal sistema immunitario dopo un’infezione. L’utilizzo di due anticorpi streptococco differenti riduce la possibilità di ottenere falsi negativi, e aumenta la probabilità di raccogliere prove di esposizione a infezioni GAS indipendentemente dal sito dell’infezione. Tuttavia, poiché i titoli elevati sono comuni nei bambini di età compresa tra i 7 e i 12 anni, la presenza di titoli elevati non è sufficiente a dimostrare una correlazione con l’esordio dei sintomi (Kaplan et al. 1998). I limiti erano > 60 U / mL per età da 0-6 anni, e > 170 U / mL per 7-17 anni di età per anti-DNAse B, e > 160 IU / mL per età da 0-6 anni e > 200 UI / mL per 7-17 anni di età per i titoli ASO. I titoli rettificati per età consentono una maggiore precisione nel determinare gli aumenti dei titoli anticorpali per i partecipanti più giovani (Ayoub e Harden 2002). A supporto della tesi di una recente infezione streptococcica è stata fornita documentazione in cartella clinica di una rapida ascesa

positiva per l'antigene dello streptococco, risultati dei tamponi faringei, anticorpi anti-streptococco elevati al momento dell'arruolamento nello studio, o prove di associazione temporale tra insorgenza dei sintomi ed esposizione a infezioni GAS a causa di un contatto diretto con una persona infetta (fratello o familiare).

Esami immunoenzimatici sono stati eseguiti su siero per rilevare innalzamenti delle IgG e IgM per *M. Pneumoniae*, che possono suggerire la presenza di un'infezione recente e una precedente esposizione immunologica, rispettivamente. Gli anticorpi IgG rimangono elevati per lunghi periodi di tempo, e documentano in primo luogo che l'infezione si è verificata in qualche momento della vita di un individuo. Il picco degli anticorpi IgM avviene 3-6 settimane dopo l'infezione e tipicamente persiste per 2-3 mesi, ma può rimanere elevato per parecchi mesi. Risultati positivi per IgM di *Mycoplasma*, dovrebbero essere confermati mediante l'esame PCR per una diagnosi definitiva, poiché un risultato positivo per IgM non equivale alla presenza di un'infezione acuta (Nilsson et al. 2008). Il test ANA è stato condotto attraverso un esame immunologico multiplex. I titoli > 1:80 indicano un risultato positivo. Gli immunocomplessi circolanti C3d-collegati, sono stati misurati attraverso test immuno-enzimatico. Un aumento dei complessi immunoenzimatici può indicare la presenza di malattie sistemiche o di infezioni che potrebbero causare danni agli organi e ai tessuti. Sono state testate Igs quantitative, comprese IgG, IgA, IgM, IgE. Bassi valori di IgG, IgA e IgM possono indicare un rischio maggiore di contrarre un'infezione, e livelli elevati di IgE possono suggerire la presenza di allergie. Inoltre, è stato eseguito un test immuno-enzimatico (EIA) per la malattia di Lyme (IgM / IgG), per identificare una possibile esposizione a *Borrelia burgdorferi*. Tutti i risultati EIA, positivi o dubbi, sono stati confermati con il test *Western Blot*, come consigliato dal *Centers for Disease Control and Prevention* (Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie) (1995). I valori di laboratorio sono stati classificati come elevati e normali sulla base di intervalli di riferimento determinati dal laboratorio clinico per ogni risultato.

**Esame fisico e neurologico.** Un esame fisico e neurologico è stato condotto dal medico per valutare la salute generale e per individuare eventuali anomalie neurologiche (ad esempio nell'attenzione, nell'azione, nel contatto visivo, nel linguaggio, nel tocco), i riflessi e la forza, i nervi cranici, la deambulazione, l'attività cerebellare, e i movimenti (tremori, corea, e tic). Sono state misurate anche altezza, peso, pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. È stato eseguito un elettrocardiogramma (ECG) successivamente interpretato da un cardiologo pediatrico certificato (GHD), per determinare la presenza di anomalie che potrebbero suggerire il rischio di cardite reumatica o prolungamento del QT.

## Procedure

Tutte le procedure dello studio sono state approvate dal *All Children Hospital Institutional Review Board*. Sono stati raccolti il consenso informato scritto e il semplice consenso dei genitori e dei partecipanti, rispettivamente. In seguito, i giovani pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione globale che includeva la storia medica e familiare, e le misurazioni descritte in precedenza. Per gli esami del laboratorio clinico il sangue è stato prelevato utilizzando tecniche aseptiche. Le diagnosi PANS sono state eseguite da uno psichiatra infantile esperto (T.K.M.) sulla base della valutazione clinica dei sintomi.

## Analisi dei dati

In primo luogo, le statistiche descrittive sono state usate per caratterizzare il campione di pazienti e la sintomatologia dei giovani con PANS. In secondo luogo, analisi *Ward's hierarchical agglomerative cluster* sono state utilizzate per analizzare i sintomi ipotizzati e i titoli anticorpali associati alla PANS sulla base del consenso di esperti (Swedo et al. 2012). L'assenza/presenza di questi sintomi è stata determinata utilizzando: l'*I-ROTE* (infezione documentata di GAS, deterioramento della scrittura a mano, diagnosi di ADHD, sintomi urinari, allucinazioni e / o sintomi psicotici), il *PANS CGI-S* (labilità emotiva e/o irritabilità, peggioramento del rendimento scolastico, sintomi di ansia, disturbi del sonno, regressione comportamentale, alterazioni sensoriali, restrizioni alimentare), la scala *CBCL* (sintomi depressivi), l'*YGSS* (tic semplici, tic complessi), il *Rey-O* e *Beery* (problemi visuospatiali / motori), valori di laboratorio (elevati titoli ASO, anti-DNAse B, anticorpi IgM per *Mycoplasma*), e valutazioni mediche (midriasi, stanchezza, sintomi gastrointestinali).

Questo metodo ha costituito progressivamente gruppi di variabili dicotomiche fino a che il tutto è stato inglobato in un unico gruppo. Le fasi di questo raggruppamento vengono visualizzate come dendrogramma o diagramma ad albero **Fig.2** (Borgen e Barnett 1987). Coerentemente con la ricerca precedente (McGuire

et al 2013), i sintomi sono stati classificati in un gruppo quando: 1) Le loro linee dendrogrammatiche convergono all'interno di una finestra di 10 unità sull'asse di distanza del gruppo; e 2) la convergenza si è verificata prima di 50 (0 = singoli sintomi, 100 = gruppo unitario di tutti i sintomi).

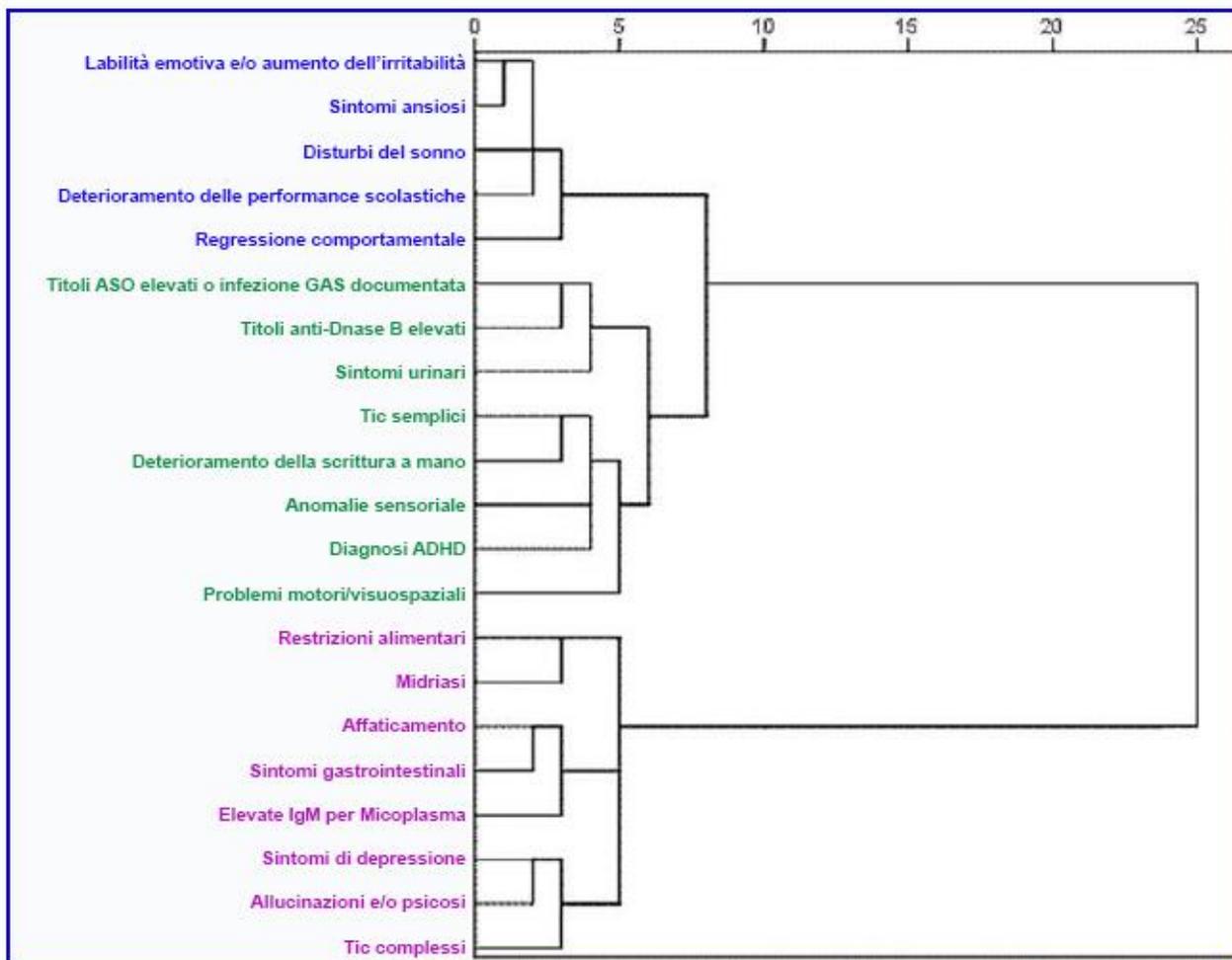


FIG. 2. Analisi gerarchica dei gruppi di sintomi PANS e dei fattori infettivi scatenanti. **Gruppo 1**, sintomi fondamentali caratteristici della PANS; **gruppo 2**, sintomi correlati allo streptococco; **gruppo 3**, sintomi fisiologici influenzati dalle citochine.

In seguito, i raggruppamenti che hanno soddisfatto i criteri di cui sopra sono stati valutati sulla base dell'esperienza del ricercatore e dell'interpretabilità clinica. Infine,  $\chi^2$  e test campione indipendenti sono stati usati per confrontare i soggetti con e senza tic, sintomi di restrizione alimentare, e fattore scatenante streptococcico. Infine, un campione indipendente ha messo a confronto la gravità del DOC (CGI-S per DOC, CYBOCS Total Score) tra giovani con e senza titolazioni elevate (ad esempio, anti-DNasi B e ASO). Data la natura esplorativa di questi confronti, la significatività è stata fissata a  $p = 0.05$ .

## Risultati

**Caratteristiche dei giovani con PANS.** I partecipanti allo studio hanno sperimentato un esordio di DOC in età precoce (media = 7.84, SD = 2.65), con una durata media di sintomi DOC di \*10 settimane (media = 10.14, DS = 6.67), con sintomi gravi-moderati (MCGI-S = 3.98, SDCGI-S = 0,83). Preoccupazioni intrusive circa " il far danni a se stessi e / o ad altri " e compulsioni correlate, sono i sintomi DOC più comunemente riportati (vedi **Tabella 1** per un elenco de sintomi PANS approvati). I maschi più frequentemente hanno manifestato ossessioni sessuali e/o religiose rispetto alle femmine, ( $\chi^2 = 3.80$ ,  $p = 0.05$ ), ma non si sono riscontrate differenze di genere nelle altre ossessioni e compulsioni indicate sulla *CYBOCS checklist*.

Tutti i partecipanti hanno presentato comorbidità con ansia e labilità emotiva, soddisfacendo il requisito per la presenza di due sintomi PANS associati. La maggior parte ha manifestato problemi visuospatiali durante la valutazione (vedi **Tabella 1**). L'ansia da separazione (77%) è il tipo più comune di ansia riscontrato nel campione di soggetti preso in esame, seguita da ansia generalizzata (47%), e elusione

scolastica (47%). Sintomi depressivi clinicamente significativi sono stati rilevati in quasi il 25% dei giovani PANS.

### Storia medica

I farmaci utilizzati al momento della valutazione includevano anticonvulsivanti (n = 2, 5%); SSRI (n = 6, 14%); e farmaci per il sonno (n = 12, 30%), allergie o asma (n = 8, 19%), e ADHD (n = 2, 5%). Tutti i partecipanti hanno continuato ad assumere stabilmente per almeno 4 settimane i farmaci psicoterapeutici (8 settimane per gli SSRI) prima della valutazione. Una storia di frequenti infezioni è stata comunemente osservata nei soggetti PANS, in seguito alla valutazione delle cartelle cliniche e sulla base dei racconti forniti dai genitori (vedi **Tabella 2** per la frequenza di malattie precedenti e fattori infettivi scatenanti). La maggioranza dei partecipanti (72%) presenta una storia di frequenti faringiti streptococciche.

**Tabella 2. Frequenza di malattie e fattori infettivi scatenanti sulla base della valutazione delle cartelle cliniche e dei racconti dei genitori**

|   | n (%)   |
|---|---------|
| <b>Fattori infettivi scatenanti</b>   |         |
| Gruppo A streptococco (GAS)   | 25 (58) |
| Micoplasma pneumoniae   | 5 (12)  |
| Infezioni delle vie respiratorie superiori (URI)  | 16 (37) |
| Lyme  | 1 (2)   |
| Nessun fattore infettivo scatenante   | 4 (9)   |
| Altro (a)   | 5 (12)  |
| <b>Storia medica</b>  |         |
| Frequenti infezioni da Streptococco/Tonsilliti  | 31 (72) |
| Frequenti infezioni delle alte vie respiratorie (URIs)  | 25 (58) |
| Frequenti infezioni alle orecchie   | 5 (12)  |
| M. Pneumonia  | 5 (12)  |
| Nascita prematura   | 6 (14)  |
| Complicazioni durante la gravidanza (b)   | 5 (12)  |
| <b>Malattie su base immunitaria</b>   | 22 (51) |
| Malattia di Kawasaki  | 2 (5)   |
| Allergie  | 9 (21)  |
| Asma  | 7 (16)  |
| Tiroidite di Hashimoto  | 1 (2)   |
| Psoriasi  | 1 (2)   |
| Neutropenia   | 1 (2)   |
| Porpora di Henoch-scholein  | 1 (2)   |
| <i>(a) Infezioni dell tratto urinario, malattie gastrointestinali, esposizione a malattie non diagnosticate dei fratelli.</i> |         |
| <i>(b) Pre-eclampsia, induzione, esposizioni prenatali, complicanze post-natale, punteggi anormali dell'indice Apgar.</i>     |         |

Frequenti infezioni delle vie respiratorie superiori (URIs) sono state segnalate nella maggioranza del campione di soggetti analizzati (58%), e il 28% dei bambini ha avuto una tonsillectomia e/o adenoidectomia. Malattie su base immunitaria (ad esempio malattia di Kawasaki, tiroidite di Hashimoto, psoriasi, Porpora di Henoch-Schlolein, neutropenia, asma e allergie) sono state notate in più partecipanti. ECG sono stati effettuati su 41 bambini e sono stati interpretati come normale per età da un cardiologo. Nel nostro campione, due bambini hanno manifestato neutropenia lieve e due avevano una bassa conta dei globuli bianchi. Una carenza di immunoglobulina A si è riscontrata come tendenza in maniera più significativa nei pazienti con tic ( $v_2 = 3,35$ ;  $p = 0,08$ ).

Quattro bambini hanno manifestato lievi aumenti degli enzimi epatici. Sulla base di anamnesi e valutazioni cliniche, l'infezione GAS è stata identificata come l'agente infettivo scatenante più comune, seguito da URI, e sospetta M. pneumoniae (vedi **tabella 2**). Diversi partecipanti si sono presentati con più di un agente infettivo scatenante, pochi presentavano agenti scatenanti poco chiari tra cui malattie gastrointestinali, eruzioni cutanee, e esposizione a malattie sconosciute (ad esempio, malattie non e nei fratelli). Inoltre, alcuni partecipanti non presentavano un agente infettivo scatenante. La maggioranza dei partecipanti (91%) presentava titoli anticorpali elevati, tra cui IgM per M. pneumoniae, anti-DNAsi B, ASO, e/o anticorpi IgG/IgM per malattia di Lyme. Gli anticorpi Anti-DNAsi B sono i titoli anticorpali più frequentemente riscontrati, con elevazione significativamente più frequente nei maschi (n = 20, 47%)

rispetto alle femmine (n = 10, 23%) ( $\chi^2 = 6.00$ ,  $p = 0,01$ ). Tutti i campioni positivi alla malattia di Lyme sono risultati negativi quando analizzati con il test *Western Blot Test*.

Vedere la **Tabella 3** per la frequenza dell'innalzamento dei titoli anticorpali.

**Tabella 3. Caratteristiche dei giovani con PANS e un confronto con la presenza di tic**

|  | Campione totale<br>(n = 43) n (%) | Giovani con tic<br>(n = 30) n (%) | Giovani senza tic<br>(n = 13) n (%) | $\chi^2$ | Valore p |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------|----------|
| Maschi                                   | 24 (56)                           | 19 (63)                           | 5 (38)                              | 2.28     | 0.13     |
| Comorbidità con ADHD                     | 20 (47)                           | 16 (53)                           | 4 (31)                              | 1.86     | 0.17     |
| Comorbidità con disturbo d'ansia non-DOC | 43 (100)                          | 30 (100)                          | 13 (100)                            | -        | -        |
| <b>Risultati di laboratorio elevati</b>  |                                   |                                   |                                     |          |          |
| Anti-DNAse B (n = 42)                    | 30 (71)                           | 21 (70)                           | 9 (69)                              | 0.05     | 0.83     |
| Anti-streptolisina O (ASO) (n = 43)      | 16 (37)                           | 12 (40)                           | 4 (31)                              | 0.33     | 0.57     |
| Anticorpi Anti-nucleo (n = 19)           | 1 (5)                             | 1 (3)                             | 0                                   | 0.49     | 0.49     |
| Micoplasma (IgM) (n = 42)                | 9 (21)                            | 5 (17)                            | 4 (31)                              | 1.41     | 0.23     |
| Micoplasma (IgG) (n = 42)                | 27 (64)                           | 20 (67)                           | 7 (54)                              | 0.64     | 0.42     |
| Malattia di Lyme (n = 42)                | 5 (12)                            | 5 (17)                            | 0                                   | 2.27     | 0.13     |
| Conferma con test Western blot (n = 5)   | 0                                 | 0                                 | 0                                   | -        | -        |
| Cellule Raji (n = 42)                    | 14 (33)                           | 11 (37)                           | 3 (23)                              | 0.53     | 0.47     |
| Basse IgG (n = 42)                       | 2 (5)                             | 2 (7)                             | 0                                   | 0.94     | 0.33     |
| Basse IgA (n = 42)                       | 6 (14)                            | 6 (20)                            | 0                                   | 3.15     | 0.08     |
| Basse IgM (n = 42)                       | 0                                 | 0                                 | 0                                   | -        | -        |
| Elevate IgE (n = 42)                     | 13 (31)                           | 8 (27)                            | 5 (38)                              | 0.50     | 0.48     |

ADHD = deficit di attenzione iperattività; DOC = disturbo ossessivo compulsivo; PANS = sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto.

**Handicap e qualità della vita nei giovani PANS.** Più della metà di tutti i partecipanti (51%) rientrava nell'intervallo clinicamente significativo per i problemi di pensiero secondo il *CBCL*, che valuta sintomi come "vedere o sentire cose", idee e comportamenti strani, ripetizione delle compulsioni, e pensieri o azioni dirette verso l'autolesionismo. Dei partecipanti allo studio di età compresa tra 6 e 18, in quasi un terzo (30%) si sono riscontrati elementi di pensiero suicida secondo le voci elencate nel *CBCL*, tra cui "parlare di uccidere se stesso" e/o "danneggiare deliberatamente sé stesso" o "tentativi di suicidio". Il funzionamento medio complessivo, misurato dal *C-GAS* (media = 48,0), è risultato essere nel range 41-50, indicando una moderata compromissione sociale nella maggior parte delle aree o insufficienza grave in una sola area.

**Tabella 4. Qualità della vita nei giovani con PANS secondo le sottoscale CHQ-PF50**

|   | Campione standard<br>Media(SD) | Campione totale<br>(n=39)<br>Media(SD) | Giovani con tic<br>(n=29)<br>Media(SD) | Giovani senza tic<br>(n=10)<br>Media(SD) | t    | Valore p | Cohen's d | Giovani con restrizioni alimentari<br>(n = 19)<br>Media(SD) | Giovani senza restrizioni alimentari<br>(n = 20)<br>Media(SD) | t    | Valore p | Cohen's d |
|---|--------------------------------|--|--|--|------|----------|-----------|---|---|------|----------|-----------|
| Salute generale   | 73                             | 70.3 (34.2)                            | 69.6 (36.2)                            | 72 (30)                                  | 0.18 | 0.85     | - 0.07    | 71.8  | 68.6 (36.9)   | 0.28 | 0.78     | 0.12      |
| Funzionalità fisica   | 96.1                           | 81.5 (25)                              | 79.7 (27.3)                            | 86.7 (80)                                | 0.76 | 0.45     | - 0.15    | 75.6  | 87.7 (18.8)   | 1.55 | 0.13     | - 0.90    |
| Caratteristiche / limitazioni sociali - emozionali/ comportamentali | 95.2                           | 44.7(37.4)                             | 37.3 (36.2)                            | 65.6 (34.1)                              | 2.15 | 0.04*    | - 0.79    | 42.7  | 47.0 (37.3)   | 0.34 | 0.74     | - 0.16    |
| Caratteristiche /limitazioni sociali - fisiche                      | 93.6                           | 77.2 (37.7)                            | 72.6 (39.1)                            | 90 (31.6)                                | 1.26 | 0.22     | - 0.47    | 79.1  | 75.0 (40.5)   | 0.34 | 0.74     | 0.14      |
| Dolore fisico/disagio   | 81.7                           | 62.1 (31.2)                            | 58.3 (33)                              | 73 (23.6)                                | 1.30 | 0.20     | - 0.47    | 51.0  | 73.7 (20.9)   | 2.41 | 0.02*    | - 1.52    |
| Comportamento   | 75.6                           | 50.6 (21.9)                            | 48.8 (20.2)                            | 55.8 (26.6)                              | 0.87 | 0.39     | - 0.32    | 46.3  | 55 (21.0)   | 1.23 | 0.23     | - 0.58    |
| Condotta globale  | —                              | 48.2 (32.6)                            | 44.3 (33.6)                            | 59.5 (28)                                | 1.28 | 0.21     | - 0.47    | 38.2  | 58.7 (31.4)   | 2.04 | 0.05*    | - 0.91    |
| Salute mentale  | 78.5                           | 47.2 (18.5)                            | 45.5 (19.6)                            | 52 (14.9)                                | 0.95 | 0.35     | - 0.35    | 45.0  | 49.4 (17.9)   | 0.75 | 0.75     | - 0.34    |
| Autostima   | 79.8                           | 51 (25.6)                              | 46.2 (23.2)                            | 64.6 (28.5)                              | 2.03 | 0.05*    | - 0.75    | 50.0  | 52.1 (25.9)   | 0.24 | 0.81     | - 0.11    |
| Percezione generale della salute                                    | —                              | 62.3 (26.1)                            | 62.2 (28.3)                            | 62.4 (19.7)                              | 0.02 | 0.98     | - 0.01    | 63.0  | 61.5 (29.6)   | 0.18 | 0.86     | 0.07      |
| Impatto emotivo dei genitori  | 80.3                           | 27.8 (20.4)                            | 25.3 (19.7)                            | 35 (21.8)                                | 1.31 | 0.20     | - 0.48    | 21.3  | 34.6 (19.3)   | 2.14 | 0.04*    | - 0.96    |
| Impatto dei genitori - nel tempo                                    | 87.8                           | 36.2 (28.7)                            | 34.1 (29.6)                            | 42.2 (26.6)                              | 0.76 | 0.45     | - 0.28    | 28.9  | 43.9 (28.1)   | 1.67 | 0.10     | - 0.74    |
| Attività familiari  | 89.7                           | 31.5 (23.1)                            | 27.1 (21.6)                            | 44.2 (23.5)                              | 2.10 | 0.04*    | - 0.77    | 31.9  | 31.4 (23.5)   | 0.10 | 0.92     | 0.03      |
| Coesione familiare  | 72.3                           | 68.4 (29.3)                            | 69.6 (30.4)                            | 65 (27)                                  | 0.43 | 0.67     | 0.16      | 72.8  | 63.9 (31.0)   | 0.94 | 0.35     | 0.40      |

\* $p < 0.05$ .

PANS= sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto.; CHQ-PF50= Child Health Questionnaire Parent Form 50.

Anche se i punteggi C-GAS variavano da 30 (in grado di funzionare in quasi tutti i settori) a 65 (qualche difficoltà in un'area), la maggior parte dei partecipanti (n = 30, 75%) ha ottenuto un punteggio tra 41 e 60, con il 20% (n = 8) dei partecipanti che ha ottenuto un punteggio di 40, indicando una maggiore compromissione o incapacità di funzionamento. Solo il 5% (n = 2) dei partecipanti ha ottenuto un punteggio di  $\geq$  61. Inoltre, un terzo dei bambini (33%) sono stati sottoposti ad un programma casa/ospedale a causa della gravità dei loro sintomi. Per quanto riguarda la qualità della vita come misurato dal CHQPF50, il punteggio medio per la salute mentale (*Well-Being*) è stato ben al di sotto della media nazionale (campione = 47.18, nazionale = 78.50), indicando una maggiore frequenza di ansia e sintomi depressivi in questo campione. Il punteggio medio *Parental Impact-Emotional* è stato il più basso di tutte le sottoscale (campione = 27.78, nazionale = 80,30), indicando la gravità delle preoccupazioni dei genitori a causa della menomazione fisica e psicosociale del bambino. Il punteggio medio per l'autostima (campione = 51.00, nazionale = 79.80) ha rivelato una significativa insoddisfazione nei giovani PANS nei confronti delle loro capacità, aspetto, famiglia, relazioni coi coetanei, e per la propria vita in generale. Tre partecipanti non hanno completato la misurazione CHQ-PF50 di riferimento. I punteggi medi per tutte le voci rispetto alla qualità della vita sono riportati nella [tabella 4](#).

### **Il DOC nella PANS con e senza tic**

La maggior parte dei partecipanti presentava tic semplici associati al momento della comparsa dei sintomi o poco dopo, con una gravità lieve dei tic (*MYGTSS* = 15.50, *SDYGTSS* = 7.81). Una piccola porzione del campione presentava tic complessi (28%) rispetto ai soggetti con tic semplici (70%). I giovani con tic erano più esposti a sperimentare un calo del rendimento scolastico ( $v_2 = 4,38$ ,  $p = 0,03$ ), sintomi di restrizione alimentare ( $v_2 = 4.11$ ,  $p = 0.04$ ), e deterioramento della scrittura a mano ( $v_2 = 6,92$ ,  $p = 0,01$ ), e avevano più probabilità di essere immessi in un programma casa/ospedale a causa della gravità dei sintomi complessivi ( $X^2 = 5.23$ ,  $p = 0,02$ ). La [tabella 5](#) mette a confronto la gravità dei sintomi nei giovani pazienti PANS con DOC, con e senza tic. I partecipanti con tic manifestavano una maggiore gravità dei sintomi PANS e una maggiore compromissione della memoria visuo-spaziale rispetto a quelli senza tic (vedi [Tabella 5](#)). Inoltre, i partecipanti con tic hanno ottenuto un punteggio inferiore su tutte le voci relative alla qualità della vita (*CHQ-PF50*) ad eccezione della voce "Coesione familiare", con significative differenze di gruppo nelle voci "Autostima", "Caratteristiche Emotive / comportamentali", e "Attività familiari" (vedi [tabella 4](#)).

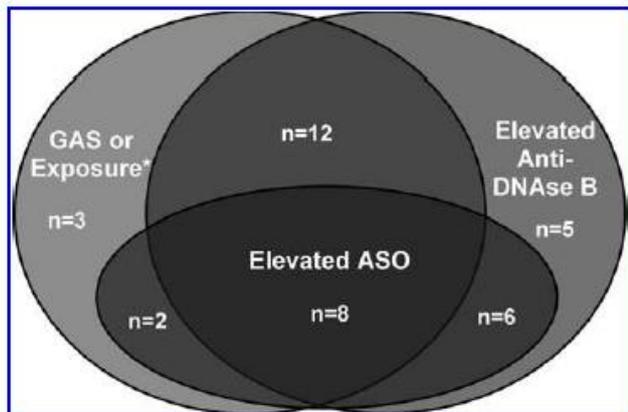
### **Restrizione alimentare nei giovani PANS.**

Quasi la metà (47%) di tutti i partecipanti ha avuto sintomi di restrizione alimentare al momento della valutazione. Dieci partecipanti hanno sperimentato una significativa compromissione relativa alle restrizioni alimentari (ad esempio, perdita di peso, disidratazione, e/o ricoveri), e hanno soddisfatto i criteri diagnostici per il Disturbo di assunzione del cibo - restrizione alimentare o rifiuto totale del cibo (ARFID). Di questo sottoinsieme, un partecipante presentava solo sintomi DOC legati all'alimentazione, mentre i rimanenti nove partecipanti hanno soddisfatto i criteri DOC per sintomi alimentari e non alimentari correlati. La contaminazione da germi e/o tossine, l'avvelenamento, la paura di vomitare, soffocare, e la paura di un aumento di peso sono le cause più comunemente riscontrate nel comportamento alimentare restrittivo dei giovani PANS. I giovani che presentavano un comportamento di restrizione alimentare avevano medie significativamente più elevate nella scala *SCARED* e medie di punteggio inferiori per le sottoscale *CHQ-PF50*: "Dolore fisico", "Condotta globale", "Impatto emotivo dei genitori", rispetto ai giovani senza restrizioni alimentari (vedi [tabelle 4 e 5](#)). I giovani con restrizioni alimentari sono anche più propensi ad avere midriasi ( $v_2 = 9,91$ ,  $p = 0,002$ ), tic ( $v_2 = 4.11$ ,  $p = 0.04$ ), e movimenti coreiformi ( $v_2 = 4,47$ ,  $p = 0,03$ ) rispetto ai giovani senza restrizioni alimentari. Non sono state riscontrate altre differenze significative nei sintomi PANS nei giovani con e senza restrizione alimentare.

### **Confronto dei sintomi e della gravità del DOC rispetto ai risultati delle infezioni GAS**

I partecipanti con elevati titoli ASO (media = 4.25, SD = 0.77) tendono a manifestare una maggiore gravità del DOC rispetto alla scala *CGI-S* relativa ai giovani senza titoli elevati ASO (media = 3.80, SD = 0.83),  $t(40) = -1,71$ ,  $p = 0,09$ . Nessuna differenza significativa è stata osservata attraverso il *CY-BOCS Score Total* tra i gruppi ASO,  $t(40) = -0.11$ ,  $p = 0,91$ . Non sono state riscontrate differenze significative tra i partecipanti con elevati titoli anti-DNAse rispetto ai valori normali sia nel *CGI-S* ( $t[40] = -1.55$ ,  $p = 0,13$ ) che nel *CY-BOCS*

Total Score (t [40] = -0.48, p = 0.63]. Non sono state trovate differenze significative nella gravità del DOC nelle scale CGI-S (t [40] = 0.53, p = 0,60) e CY-BOCS (t [40] = 0,69, p = 0,50) tra i giovani con e senza innesco infettivo GAS. Tuttavia, i partecipanti con un fattore scatenante GAS (58%) avevano una maggiore



probabilità di presentare ossessioni relative all'ordine, all'organizzazione, e/o compulsioni di simmetria (n = 22, 88%) rispetto ai partecipanti senza fattore scatenante GAS documentato (n = 8, 44%) ( $\chi^2 = 9.41$ , p = 0.002). Non si sono altre differenze nella presentazione dei sintomi tra i giovani con e quelli senza un fattore scatenante GAS documentato. La **Figura 1** mostra la percentuale di giovani con elevati titoli ASO, elevati titoli anti-DNasi B, e/o associazione temporale con infezione GAS o esposizione precedente.

Figura. 1. Percentuale del campione totale (n = 36) con elevati titoli antistreptolisina O (ASO), elevati titoli anti-DNasi B, e/o associazione temporale con infezione da streptococco (GAS) o esposizione ad essa. I partecipanti sono stati inclusi nel gruppo "infezione GAS o esposizione" se positivi per tampone faringeo o coltura, e/o c'era evidenza documentata di un'esposizione temporalmente associata ai sintomi.

**Tabella 5. Demografia e gravità dei sintomi nei giovani con PANS**

|   | Campione totale (n=42) Media(SD) | Giovani con tic (n=30) Media(SD) | Giovani senza tic (n=12) Media(SD) | t    | Valore p | Cohen's d | Giovani con restrizioni alimentari (n = 20) Media(SD) | Giovani senza restrizioni alimentari (n = 22) Media(SD) | t    | Valore p | Cohen's d |
|---|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------|----------|-----------|---|---|------|----------|-----------|
| <b>Età</b>                                | 8.1 (2.7)                        | 7.6 (2.4)                        | 9.4 (3.0)                          | 1.98 | 0.06     | -0.70     | 8.2 (2.4)   | 8.1 (2.9)   | 0.08 | 0.94     | 0.04      |
| <b>Età di esordio del DOC</b>             | 7.8 (2.7)                        | 7.5 (2.4)                        | 9 (3.0)                            | 1.72 | 0.09     | -0.58     | 8.1 (2.3)   | 7.8 (2.9)   | 0.28 | 0.78     | 0.11      |
| <b>Durata dei sintomi DOC</b>             | 10.1 (6.7)                       | 9.5 (6.8)                        | 12.2 (6.5)                         | 1.18 | 0.24     | -0.40     | 10.0 (7.1)  | 10.4 (6.5)  | 0.15 | 0.88     | -0.06     |
| <b>Gravità dei sintomi</b>                |                                  |                                  |                                    |      |          |           |   |   |      |          |           |
| <b>CY-BOCS (punteggio totale)</b>         | 28.3 (5.0)                       | 28.6 (5.3)                       | 27.7 (4.2)                         | 0.54 | 0.59     | 0.18      | 28.5 (5.3)  | 28.2 (4.8)  | 0.21 | 0.84     | 0.06      |
| <b>PANDAS punteggio totale)</b>           | 27 (11.5)                        | 29.3 (11.4)                      | 21.3 (10.2)                        | 2.14 | 0.04*    | 0.72      | 29.6 (11.9)   | 24.6 (10.8)   | 1.44 | 0.16     | 0.44      |
| <b>SCARED (punteggio totale)</b>          | 28.9 (17.6)                      | 31.9 (18.7)                      | 21.7 (12.6)                        | 1.73 | 0.09     | 0.59      | 35.9 (19)   | 22.8 (14.1)   | 2.55 | 0.02*    | 0.79      |
| <b>YGTS (punteggio totale)</b>            | 11.1 (9.7)                       | 15.5 (7.8)                       | 0                                  | -    | -        | 2.29      | 13.5 (8.5)  | 8.9 (10.3)  | 1.55 | 0.13     | 0.48      |
| <b>TODS (punteggio totale)</b>            | 71.4 (35)                        | 76.5 (35.8)                      | 59.3 (30.6)                        | 1.46 | 0.15     | 0.50      | 79.1 (39.8)   | 54.1 (28.5)   | 0.08 | 0.94     | 0.73      |
| <b>Funzionamento neuropsicologico</b>     |                                  |                                  |                                    |      |          |           |   |   |      |          |           |
| <b>REY-O Copy raw score (a)</b>           | 14 (9)                           | 10.7 (6.6)                       | 23 (8.8)                           | 4.10 | < 0.001  | -1.69     | 12.5 (7.8)  | 16.3 (10.5)   | 1.09 | 0.29     | -0.41     |
| <b>REY-O Immediate Recall t score (a)</b> | 28.5 (8.2)                       | 28 (6.1)                         | 29.9 (12.2)                        | 0.55 | 0.59     | -0.23     | 29.5 (6.3)  | 27.2 (10.9)   | 0.70 | 0.49     | 0.26      |
| <b>REY-O Delayed Recall t score (a)</b>   | 26.9 (8)                         | 25.8 (5.3)                       | 29.4 (12.5)                        | 1.06 | 0.30     | -0.45     | 27.2 (6.3)  | 26.3 (10.8)   | 0.27 | 0.79     | 0.10      |
| <b>REY-O Recognition t score (a)</b>      | 45.8 (12.9)                      | 45.7 (13.5)                      | 46 (12)                            | 0.06 | 0.96     | -0.02     | 46.8 (13.5)   | 43.9 (12.2)   | 0.57 | 0.57     | 0.23      |
| <b>BEERY VMI t score (b)</b>              | 47 (9.6)                         | 47.6 (7.5)                       | 45 (17)                            | 0.40 | 0.70     | 0.24      | 50 (3.6)  | 46.1 (10.8)   | 0.60 | 0.56     | 0.48      |

(a) Il REY-O è stato completato solo da 29 dei 43 partecipanti, con i punteggi t disponibili per 27 partecipanti.

(b) Il BEERY è stato completato da 13 partecipanti.

BEERY VMI= Test sullo sviluppo dell'integrazione visivo-motoria Beery-Buktenica; CY-BOCS= Scala per il disordine ossessivo-compulsivo nei bambini Yale-Brown; OCD= Disordine ossessivo compulsivo; PANDAS= Disordine autoimmune pediatrico neuropsichiatrico associato con lo streptococco; PANS= Sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto; REY-O= Test Rey-Osterrieth Complex Figure; SCARED-P= Test per disturbi emotivi associati ad ansia nei bambini - Genitori; TODS, Scala per il Disturbo di Tourette; YGTSS, Scala Yale di valutazione per la gravità dei tic.

## Gruppi di sintomi PANS

E' stata condotta un'analisi gerarchica utilizzando i sintomi ipotizzati PANS e i titoli anticorpali per identificare i gruppi di sintomi. Il dendrogramma visualizza i risultati dell'analisi gerarchica dei gruppi (vedi **Figura 2**). Questi risultati suggeriscono la presenza di tre gruppi di sintomi distinti. Il Gruppo 1 include cinque sintomi che sono coerenti con i sintomi caratteristici della PANS (ad esempio labilità emotiva, sintomi d'ansia, disturbi del sonno, deterioramento scolastico, e regressione comportamentale), ed è stato operativamente definito come "nucleo caratteristico dei sintomi PANS." La maggior parte dei partecipanti aveva tra i quattro e i cinque sintomi in questo gruppo (93%), e tutti i partecipanti avevano almeno due sintomi in questo gruppo. Il Gruppo 2 include otto sintomi che consistono prevalentemente nella presenza di titoli anti-streptococco, in sintomi precedentemente descritti come associati con l'infezione GAS (ad esempio sintomi urinari, ADHD, il deterioramento della scrittura a mano) (Murphy e Pichichero 2002), in problemi sensoriali, e tic semplici. Questo gruppo è stato operativamente definito come "sintomi correlati

allo streptococco. " La maggior parte dei partecipanti hanno tre o più sintomi in questo gruppo (92%), e tutti i partecipanti hanno almeno un sintomo in questo gruppo. Il Gruppo 3 include prevalentemente sintomi che sono spesso descritti come parte del comportamento correlato a disordini delle citochine (ad esempio restrizioni alimentari, midriasi, affaticamento, problemi gastrointestinali, e sintomi depressivi) (Dantzer e Kelley 2007), alla presenza di elevati titoli per Micoplasma, di allucinazioni e/o sintomi psicotici, e di tic complessi. Il Gruppo 3 è stato operativamente definito come " sintomi fisiologici guidati dalle citochine " Circa la metà dei partecipanti ha due o più sintomi in questo gruppo (51%), con il 76% di tutti i partecipanti che ha almeno un sintomo in questo gruppo.

## Discussione

Questo studio ha lo scopo di caratterizzare la PANS attraverso l'analisi fenotipica di 43 giovani che soddisfano i criteri diagnostici proposti per la PANS (Swedo et al. 2012). Tutti i partecipanti si sono presentati con diverse comorbidità di sintomi, più frequentemente ansia e labilità emotiva. Anche se i bambini con DOC tradizionale presentano comunemente comorbidità con ansia, ADHD, e tic (Geller et al 2003; Storch et al 2008;.. Lewin et al 2010), di solito non presentano questi sintomi in maniera acuta e in concomitanza con l'esordio del DOC, né presentano i sintomi neuropsichiatrici extra osservati nel nostro campione (ad esempio regressione comportamentale, minzione frequente, peggioramento della scrittura). Inoltre, l'età media di insorgenza del DOC del nostro campione (Myears = 7.84, SDyears = 2.65) è di \*due anni più giovane rispetto all'età media di insorgenza del DOC non-PANS (Geller et al. 2012) e di età leggermente più giovane rispetto all'età media di insorgenza del DOC pediatrico identificato presso l' *University of South Florida's pediatric neuropsychiatry clinic* (Myears = 8.2, SDyears = 3,0) (Lewin et al. 2014). Tutti i partecipanti hanno sperimentato un'insorgenza improvvisa di DOC e sintomi neuropsichiatrici associati, in contrasto con l'inizio graduale sperimentato da bambini con DOC non-PANS (Geller et al. 2012). (Lewin et al 2011) In linea con i risultati riscontrati nei bambini con PANDAS e DOC pediatrico (Abramovitch et al 2012;.. Lewin et al 2014) i deficit visuospaziali e di memoria erano evidenti nel nostro campione.

Anche se alcuni sintomi PANS (sintomi fisiologici connessi con infezioni GAS e citochine) sono stati raggruppati insieme con i titoli elevati, l'analisi **v2** non ha evidenziato associazioni significative tra i risultati immunologici riscontrati e i sintomi PANS, suggerendo una relazione più sfumata tra i sintomi PANS e il tipo di fattore scatenante. Tuttavia, abbiamo trovato una tendenza verso una maggior gravità dei sintomi DOC nei giovani con elevati titoli anticorpali anti-DNAse. La gravità media del DOC di coloro che presentavano questi titoli anti-streptococco elevati era più vicino a 5, indicando un'insufficienza grave e capacità di funzionamento con aiuto o assistenza, mentre coloro che presentavano livelli normali di questi anticorpi erano più vicini a 3, indicando danno moderato e capacità di funzionamento autoonoma con qualche fatica. Questi risultati suggeriscono un rapporto diretto tra l'innalzamento dei titoli e la gravità dei sintomi DOC che merita un ulteriore approfondimento.

Per quanto riguarda i risultati demografici, il sesso e l'età di esordio, non sono stati utili nel predire il tipo o la gravità dei sintomi ossessivo/compulsivi nei giovani con DOC tradizionale pediatrico (Geller et al. 2012). Tuttavia, associazioni tra sesso e ossessioni sessuali o religiose sono state osservate in campioni di adulti con DOC (Bogetto et al 1999;.. Labad et al 2008.). Similmente abbiamo trovato una forte associazione tra genere e tipo di compulsione, in particolare l'elevata presenza di ossessioni sessuali e/o religiose nei maschi. Gli anticorpi anti-DNAse elevati erano significativamente più frequenti nei maschi.

Per quanto riguarda la qualità della vita, i nostri risultati dimostrano una significativa compromissione nei giovani con PANS, in linea con precedenti studi che hanno trovato forti associazioni tra scarsa qualità della vita e psicopatologie pediatrica (Bastiaansen et al 2005;.. Mancanza et al 2009.). Abbiamo anche scoperto che i giovani con comorbidità per tic avevano minore autostima e scarse capacità di funzionamento in ambito familiare, ed erano più limitati nelle loro attività quotidiane a causa di problemi emotivi e comportamentali rispetto a giovani senza comorbidità per tic. Sebbene studi precedenti in psicopatologia infantile avessero riscontrato nelle ragazze una peggiore qualità globale della vita rispetto ai ragazzi (Bastiaansen et al 2005;.. La mancanza et al 2009), noi non abbiamo osservato significative associazioni con il genere per la maggior parte delle voci analizzate. Tuttavia, la media rispetto al funzionamento fisico nelle ragazze (CHQ-PF media = 71,5) era significativamente inferiore rispetto ai ragazzi (media = 88,4), suggerendo che le ragazze si sentivano più deboli in termini di prestazioni nelle attività

fisiche (inclusa la cura di sé stessi) a causa della loro salute compromessa. Inoltre, abbiamo scoperto che i giovani PANS con i sintomi di restrizione alimentare hanno sperimentato una qualità della vita peggiore rispetto ai giovani malati di PANS senza sintomi di restrizione alimentare. In particolare, i giovani con sintomi di restrizione alimentare hanno sofferto di dolore fisico più grave, frequente, e limitante, e i loro genitori hanno avuto una preoccupazione maggiore per la salute fisica e psicosociale dei figli. Questi risultati suggeriscono che la presenza di sintomi di restrizione alimentare nella PANS è uno dei principali handicap per i bambini e per la famiglia.

### **Limiti**

Ci sono stati diversi limiti degni di nota in questo studio. In primo luogo, i risultati positivi per IgM anti-Mycoplasma non sono stati confermati con l'analisi PCR; dunque, una prova diretta dell'insorgenza di DOC causato da *M. pneumoniae* non può essere confermata (Nilsson et al. 2008). In secondo luogo, il nostro campione di giovani e genitori in cerca di cura, non può essere rappresentativo di tutti i malati di PANS. In terzo luogo, la natura retrospettiva delle relazioni fornite dai genitori sui sintomi iniziali, e la presenza e il tipo di innesco infettivo sono da considerare. Tuttavia, la maggior parte delle storie sono state supportate da cartelle cliniche. In quarto luogo, la progettazione di questo studio non ha previsto la presenza di un gruppo di malati DOC non-PANS o di un gruppo di controllo sano per analisi comparative, anche se la maggior parte delle misure utilizzate in questo studio sono ben standardizzate e forniscono punteggi corretti rispetto all'età, utilizzati per il confronto. Quinto, a causa della novità apportata dalla scala PANDAS/PANS, le proprietà psicometriche non sono ancora state determinate. Tuttavia, il *PANS Consortium* (Swedo et al. 2012) ne sta valutando l'affidabilità all'interno delle classi, la validità, e la sensibilità di trattamento per questo tipo di misurazione.

### **Conclusione**

Nonostante questi limiti, questo studio documenta la presentazione fenotipica di 43 giovani che hanno soddisfatto i criteri proposti per la diagnosi PANS, uno dei più grandi gruppi presi in considerazione fino ad oggi, con l'obiettivo di esaminare i fattori che influenzano la presentazione della PANS. I nostri risultati indicano che i giovani con PANS si sono presentati con un'età precoce di insorgenza del DOC (media = 7,84 anni) manifestando sintomi ossessivo-compulsivi da moderati a gravi. La maggior parte di loro presenta un fattore scatenante di tipo GAS. Tutti i partecipanti hanno presentato comorbidità con ansia e labilità emotiva, e una qualità della vita peggiore rispetto alla norma. I giovani PANS con elevati titoli anticorpali anti-streptococco avevano più probabilità di soffrire di DOC grave e di avere pupille dilatate rispetto ai giovani senza titoli elevati. Un'analisi dei gruppi dei sintomi principali PANS, ha rivelato tre gruppi di sintomi distinti che includevano i sintomi caratteristici fondamentali della PANS, sintomi correlati ad infezione da streptococco, e sintomi fisiologici determinati dai livelli di citochine. I giovani con PANS che presentavano comorbidità con tic erano più propensi a mostrare un calo del rendimento scolastico, insufficienza visuomotoria, sintomi di restrizione alimentare, deterioramento della scrittura a mano, deficit di IgA, e una qualità della vita peggiore rispetto a pazienti PANS senza tic.

### **Significato clinico**

Identificando le caratteristiche base dei bambini con PANS, questo studio ha importanti implicazioni cliniche nella diagnosi, nel trattamento e nell'identificazione dei fattori predittivi di una risposta positiva al trattamento. Identificare chiare differenze nella presentazione dei sintomi tra i giovani con Disturbo Ossessivo Compulsivo PANS e non-PANS, permetterà ai medici di individuare i pazienti PANS e adattare il trattamento di conseguenza. Questa distinzione è di particolare importanza in quanto i giovani con fenotipo PANS hanno spesso sintomi gravi e acuti, e possono rispondere a trattamenti con farmaci e/o terapie psichiatriche in modo diverso rispetto a pazienti che si presentano con DOC classico. Come parte di un più ampio studio controllato e randomizzato volto a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'azitromicina in giovani PANDAS/PANS, i dati presenti daranno informazioni rispetto alla risposta al trattamento antibiotico, in analisi future.

## Ringraziamenti

Gli autori vogliono ricordare i contributi di Laura Ramirez, Caroline DeOleo, Henry Storch, e di tutte le famiglie dei partecipanti.

## Informativa

La Dr. Murphy ha ricevuto sostegno alla ricerca da: *All Children's Hospital Research Foundation, AstraZeneca Neuroscience iMED, Centers for Disease Control, International Obsessive Compulsive Disorder (OCD) Foundation, Massachusetts General Hospital, the National Institutes of Health, Ortho McNeil Scientific Affairs, Otsuka, Pfizer Pharmaceuticals, Roche Pharmaceuticals, Shire, Sunovion Pharmaceuticals Inc., Tourette Syndrome Association, and Transcept Pharmaceuticals, Inc.* Dr. Murphy is on the Medical Advisory Board for Tourette Syndrome Association. Riceve un onorario da Lawrence Erlbaum. Il Dr. Lewin riceve finanziamenti dal *Centers for Disease Control; International OCD Foundation; Joseph Drown Foundation; National Alliance for Research on Schizophrenia and Affective Disorders; National Institutes of Health, Agency.* E' consulente per *Prophase, Inc.* e ha ricevuto onorari come relatore dalla *Tourette Syndrome Association.* Ha ricevuto rimborsi dalla *Roche Pharmaceuticals.* Il Dr. Storch ha ricevuto fondi negli ultimi tre anni dalla *All Children's Hospital Research Foundation; Centers for Disease Control, Agency for Healthcare Research and Quality; International OCD Foundation; National Alliance for Research on Schizophrenia and Affective Disorders; National Institutes of Health; Ortho McNeil Scientific Affairs;* e dalla *Tourette Syndrome Association.* Ha ricevuto onorari da: *American Psychological Association, Lawrence Erlbaum, e Springer publishers.* E' stato consulente didattico per il *Rogers Memorial Hospital,* ed è consulente per *CroNos, Inc., and Prophase, Inc.,* e partecipa alla *Speaker's Bureau and Scientific Advisory Board for the International OCD Foundation.* La Dr. Rodriguez riceve fondi da: *American Academy of Pediatrics, Cepheid, Gilead Pharmaceuticals, the National Institute of Child Health and Human Development, and ViiV Pharmaceuticals.* I dottori Mutch, Athill, Touflexis, Dadlani, D. Patel, J.F. McGuire, A. Kennel, e C.E. Hanks non hanno rapporti finanziari da dichiarare.

## References

- Abramovitch A, Mittelman A, Henin A, Geller D: Neuroimaging and neuropsychological findings in pediatric obsessive-compulsive disorder: A review and developmental considerations. *Neuropsychiatry* 2:313–329, 2012.
- Achenbach TM, Rescorla L: Manual for the ASEBA school-age forms and profiles. Burlington, VT: Achenbach System of Empirically Based Assessment; 2001.
- Ayoub EM, Harden EG: Immune response to streptococcal antigens: Diagnostic methods. In: Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th ed, edited by N.R. Rose, R.G. Hamilton, B. Detrick. Washington, DC: ASM Press, 409–417, 2002.
- Bastiaansen D, Koot HM, Ferdinand RF: Determinants of quality of life in children with psychiatric disorders. *Qual Life Res* 14:1599–1612, 2005.
- Beery KE: The Beery–Buktenica VMI: Developmental Test of Visual-Motor Integration with Supplemental Developmental Tests of Visual Perception and Motor coordination: Administration, scoring, and teaching manual. Parsippany, New Jersey: Modern Curriculum Press, 1997.
- Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA: Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20:333–340, 2010.
- Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM: The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:545–553, 1997.
- Bogetto F, Venturello S, Albert U, Maina G, Ravizza L: Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 14:434–441, 1999.
- Borgen FH, Barnett DC: Applying cluster analysis in counseling psychology research. *J Couns Psychol* 34:456, 1987.
- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for Test Performance and Interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 44:590–591, 1995.
- Dantzer R, Kelley KW: Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 21:153–160, 2007.
- Geller DA, Coffey B, Faraone S, Hagermoser L, Zaman NK, Farrell CL, Mullin B, Biederman J: Does comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder impact the clinical expression of pediatric obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectr* 8:259–264, 2003.
- Geller DA, March J: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:98–113, 2012.
- Guy W: Clinical global impressions scale. The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. Volume DHEW Publ No ADM 76 338:218–222, 1976.
- Hirschtritt ME, Hammond CJ, Luckenbaugh D, Buhle J, Thurm AE, Casey B, Swedo SE: Executive and attention functioning among children in the PANDAS subgroup. *Child Neuropsychol* 15:179–194, 2009.
- Hoekstra PJ, Manson WL, Steenhuis M-P, Kallenberg CG, Minderaa RB: Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: A prospective longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:285–292, 2005.

Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR: Antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States. *Pediatrics* 101:86–88, 1998.

Klein AE: The validity of the Beery Test of Visual-Motor Integration in predicting achievement in kindergarten, first, and second Grades. *Educ Psychol Meas* 38:457–461, 1978.

Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalas C, Jimenez S, Jaurrieta N, Leckman JF, Vallejo J: Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depress Anxiety* 25:832–838, 2008.

Lack CW, Storch EA, Keeley ML, Geffken GR, Ricketts ED, Murphy TK, Goodman WK: Quality of life in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: Base rates, parent-child agreement, and clinical correlates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 44:935–942, 2009.

Landgraf JM, Abetz L, Ware JE: *Child Health Questionnaire (CHQ): A User's Manual*. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1996.

Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ: The Yale Global Tic Severity Scale: Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:566–573, 1989.

Leslie DL, Kozma L, Martin AS, Landeros A, Katsovich L, King RA, Leckman JF: Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: A case-control study among privately insured children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:1166–1172, 2008.

Lewin AB, Chang S, McCracken J, McQueen M, Piacentini J: Comparison of clinical features among youth with tic disorders, obsessive-compulsive disorder (OCD), and both conditions. *Psychiatry Res* 178:317–322, 2010.

Lewin AB, Larson MJ, Park JM, McGuire JF, Murphy TK, Storch EA: Neuropsychological functioning in youth with obsessive compulsive disorder: An examination of executive function and memory impairment. *Psychiatry Res* 216:108–115, 2014.

Lewin AB, Piacentini J, De Nadai AS, Jones AM, Peris TS, Geffken GR, Geller DA, Nadeau J, Murphy TK, Storch EA: Defining clinical severity in pediatric obsessive compulsive disorder. *Psychol Assess* 26:679–684, 2013.

Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ, Murphy TK: Neurocognitive functioning in youth with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23:391–398, 2011.

McGuire JF, Nyirabahizi E, Kircanski K, Piacentini J, Peterson AL, Woods DW, Wilhelm S, Walkup JT, Scahill L: A cluster analysis of tic symptoms in children and adults with Tourette syndrome: Clinical correlates and treatment outcome. *Psychiatry Res* 210: 1198–1204, 2013.

Meyers JE, Meyers KR: Rey Complex Figure Test under four different administration procedures. *Clin Neuropsychol* 9:63–67, 1995.

Molina V, Shoenfeld Y: Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* 38:235–245, 2005.

Müller 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 ML, Pichichero ME: Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:356–361, 2002.

Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, Lewis MH, Goodman WK: Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry* 55:61–68, 2004.

Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, Storch EA, Yang MC, Mann G, Goodman WK: 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.

Nilsson AC, Björkman P, Persson K: Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 8:93, 2008.

Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, King R, Cohen DJ, Gore JC, Lombroso P: Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57:364–372, 2000.

Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, Cicchetti D, Leckman JF: Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale: Reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:844–852, 1997.

Shytle RD, Silver AA, Sheehan KH, Wilkinson BJ, Newman M, Sanberg PR, Sheehan D: The Tourette's Disorder Scale (TODS) development, reliability, and validity. *Assessment* 10:273–287, 2003.

Storch EA, Larson MJ, Merlo LJ, Keeley ML, Jacob ML, Geffken GR, Murphy TK, Goodman WK: Comorbidity of pediatric obsessive-compulsive disorder and anxiety disorders: Impact on symptom severity and impairment. *J Psychopathol Behav* 30:111–120, 2008.

Storch EA, Murphy TK, Geffken GR, Soto O, Sajid M, Allen P, Roberti JW, Killiany EM, Goodman WK: Psychometric evaluation of the Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Psychiatry Res* 129:91–98, 2004.

Swanson J: SNAP-IV Scale. Irvine, CA: University of California Child Development Center; 1995.

Swedo SE, Leckman JF, Rose NR: From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut* 2:113, 2012.

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.

*Address correspondence to:*

*Tanya Murphy, MD*

*Department of Pediatrics*

*Rothman Center for Neuropsychiatry*

*University of South Florida  
Box 7523  
880 6th Street South  
St. Petersburg, FL 33701  
E-mail: [tmurphy@health.usf.edu](mailto:tmurphy@health.usf.edu)*