

## Cinque casi di Sindrome Neuropsichiatrica Pediatrica ad esordio Acuto (PANS) con diverse eziologie

*Jennifer Frankovich, MD, Margo Thienemann, MD, Sonal Rana, MD, and Kiki Chang, MD*

Stanford Children's Health, PANS Clinic and Research Program, Stanford University School of Medicine, Stanford, California.

### Abstract

**Background:** La sindrome Neuropsichiatrica Pediatrica ad esordio Acuto (PANS) viene diagnosticata sulla base di un inizio brusco di disturbo ossessivo compulsivo (DOC) o della comparsa di sintomi alimentari restrittivi, e dalla presenza di almeno due di una serie di altri sintomi neuropsichiatrici. La presentazione clinica dettagliata dei giovani con PANS non è ancora stata fornita nella letteratura medica.

**Metodi:** Abbiamo analizzato le cartelle cliniche di cinque giovani che soddisfacevano i criteri per la PANS nella nostra clinica PANS. Questi cinque pazienti sono stati selezionati per diverse cause sottostanti individuate per essere alla base di una risposta infiammatoria che sembrava avere un impatto sui sintomi psichiatrici.

**Risultati:** Sono stati selezionati cinque giovani pazienti con diverse potenziali eziologie in grado di incidere sui sintomi neuropsichiatrici. Questi ragazzi avevano dagli 8 a 18 anni di età al momento della comparsa della malattia PANS, e presentavano diversi quadri eziologici, di tipo batterico, autoimmune, ma in qualche caso anche sconosciuto. I rimedi diretti a trattare tali presunte eziologie variavano da antibiotici a immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) ad altri regimi immunomodulatori che sembravano migliorare la sintomatologia psichiatrica.

**Conclusioni:** I giovani malati di PANS possono presentarsi in modi diversi, con sintomi psichiatrici e fisici che si sovrappongono a malattie infiammatorie o infettive, sindromi dolorose, e ad altre diagnosi psichiatriche. I sintomi psichiatrici dei pazienti possono rispondere a trattamenti mirati contro la causa della malattia fisica. Di fronte a un paziente pediatrico che manifesta un'insorgenza improvvisa o un'esacerbazione di sintomi psichiatrici e fisici, i medici dovrebbero considerare la PANS nella loro diagnosi differenziale.

### Introduzione

Come suggerisce il nome, la diagnosi di Disturbo Neuropsichiatrico Pediatrico Autoimmune Associato con infezione da Streptococco (PANDAS) prevede la documentabilità e un'associazione temporale tra insorgenza improvvisa o esacerbazione dei sintomi neuropsichiatrici e un'infezione precedente da streptococco di gruppo A (GAS). Questo requisito di associazione con infezioni GAS ha creato difficoltà diagnostiche ai medici (Gabbay et al. 2008). È stato riconosciuto che altri patogeni possono contribuire all'insorgenza di disturbi neuropsichiatrici acuti nei giovani, tra i quali il virus dell'herpes simplex, il virus varicella-zoster, il virus dell'immunodeficienza umana, il *Mycoplasma pneumoniae*, il *Borrelia burgdorferi*, ma anche i patogeni responsabili del raffreddore comune (Ercan et al. 2008; Morer et al 2008; Chambert-Loir et al 2009; Rhee e Cameron, 2012). Anche se inizialmente descritto come PITAND (Disordini neuropsichiatrici pediatrici innescati da infezioni) (Allen et al. 1995), gli agenti eziologici potrebbero non sempre essere identificati. Pertanto, la categoria diagnostica è stata ampliata per includere tutti i casi neuropsichiatrici ad esordio acuto ed è stato coniato l'acronimo PANS, Sindrome Neuropsichiatrica Pediatrica ad esordio Acuto (Swedo et al. 2012).

La diagnosi PANS richiede la documentabilità di un inizio brusco di disturbo ossessivo compulsivo (DOC) o di comportamenti di restrizione alimentare, e almeno due dei seguenti sintomi associati: 1) ansia; 2) labilità emotiva e/o depressione; 3) irritabilità, aggressività e/o comportamenti gravemente oppositivi; 4) regressione comportamentale (di sviluppo); 5) deterioramento delle prestazioni scolastiche; 6) alterazioni sensoriali o motorie; e 7) segni e sintomi somatici, tra cui disturbi del sonno, enuresi, o frequenza urinaria alterata.

Nell'autunno del 2012, abbiamo dato inizio al *first interdisciplinary clinic at Stanford Children's Health*, progettato per valutare e trattare giovani pazienti che soddisfano i criteri PANS. Molti di questi ragazzini sono stati molto malati, con esplosioni di rabbia distruttiva, compulsioni estreme (leccare le scarpe, abbaiare), tic motori e vocali (urlare, torsione delle mani), problemi scolastici (causati da sintomi da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), disturbi della memoria, e regressione cognitiva) e ripetuti ricoveri psichiatrici.

Nel tentativo di cominciare a descrivere lo spettro delle varie presentazioni e dei decorsi clinici di questi pazienti, e per descrivere alcune eziologie che non sono state ancora segnalate, vi presentiamo cinque casi di giovani che hanno soddisfatto i criteri per PANS che sono stati presi in visione nella nostra clinica.

## Casi

### Caso 1 (PANS e probabile malattia infiammatoria del cervello/encefalite autoimmune)

Ad una ragazzina di 13 anni con lievi difficoltà cognitive e di apprendimento (ma con buone prestazioni scolastiche dato che ha conseguito i livelli As e Bs in una scuola privata), senza storia psichiatrica premorbose, e un buon funzionamento sociale, è stata prescritta minociclina dal suo pediatra per l'acne al viso. Entro 1 settimana dall'assunzione dell'antibiotico ha sviluppato ansia estrema. La minociclina è stata quindi interrotta, e i sintomi d'ansia si sono completamente risolti entro 3 giorni. Un mese più tardi ha subito bruscamente (nell'arco di una notte) l'insorgenza di ossessioni gravi per quanto riguardava le sue braccia, e ha iniziato a soffrire di restrizioni alimentari. Non poteva più mangiare da sola, ingoiare o masticare, perché il cibo cadeva dalla sua bocca se la madre non la alimentava. Ci voleva un'ora e mezza alla madre per convincerla a bere una lattina di Ensure (bevanda dietetica) (237 ml), e la paziente ha perso circa 5 chili di peso durante la 1° settimana di malattia. Ha sofferto anche di insonnia grave (non dormendo per 4 giorni consecutivi); la comunicazione era quasi assente (sia nel parlare che nello scrivere), tranne per discutere delle sue braccia; si puliva costantemente il viso con la mano destra, urlava e piangeva di un pianto inconsolabile; era in grado di impegnarsi in attività di vita quotidiana, tra cui fare il bagno e altre attività di igiene personale. Tutti questi sintomi si sono sviluppati nell'arco di una notte, ed hanno raggiunto la loro massima intensità entro 24 ore dalla comparsa della malattia. Lo stato della sua malattia è rimasto stazionario, di questa intensità, con una continua regressione comportamentale, deterioramento cognitivo, ansia, perseverazione, risposte ripetitive auto-rassicuranti, risposte ritardate o assenti, insonnia persistente, scarsa igiene, scarsa assunzione orale con continua perdita di peso, e tremore alla mascella. I suoi problemi comportamentali sono diventati ingestibili a causa del suo colpire costantemente e ossessivamente i suoi genitori, piangendo e urlando, correndo per le strade, nascondendosi, e cercando di buttarsi sotto le auto in corsa. A tre settimane dall'inizio dei sintomi ha sviluppato incontinenza urinaria, ed estrema persistente frequenza urinaria di causa sconosciuta, cosa che infine l'ha obbligata ad indossare pannolini.

La paziente è stata vista da uno psichiatra e ha avuto diagnosi di disturbo bipolare. La storia psichiatrica di famiglia era significativa per il disturbo bipolare (zia materna) e per un disturbo dell'umore sconosciuto (nonna materna). Nel corso dei successivi 6 mesi, la paziente è stata ricoverata in ospedali psichiatrici in sei occasioni ed è stata trattata con praticamente quasi tutte le classi di farmaci psicotropi, con scarso effetto benefico e rilevanti effetti negativi, tra cui sedazione, sbavamento e movimenti di tipo parkinsoniano. Le benzodiazepine hanno causato un grave comportamento disinibito (gestualità con valenza sessuale, deterioramento cognitivo e regressione dello sviluppo). Divalproex, quetiapina, e aripiprazolo sono stati somministrati a dosaggio pieno, ma non sono stati utili. La benzotropina a 1 mg due volte al giorno ha causato sedazione, ma non ha migliorato i sintomi extrapiramidali. È stato somministrato litio e propranololo per un presunto tremore indotto dal litio. Questo regime farmacologico ha avuto qualche beneficio a stabilizzare l'umore della paziente, ma altri sintomi psichiatrici sono rimasti invariati. Altre prescrizioni hanno incluso antidepressivi (trazodone, escitalopram, venlafaxina, bupropione) e benzodiazepine (lorazepam, clonazepam). Farmaci multipli sono stati usati per aiutare con il sonno, con scarsa efficacia.

Poiché le condizioni della paziente risultavano refrattarie a questi farmaci psichiatrici, è stata proposta terapia elettroconvulsiva. A questo punto (1 anno dopo l'esordio iniziale), la paziente è stata valutata per un secondo parere da uno psichiatra del *Stanford Pediatric Bipolar Disorders Program*, che subito ha sospettato un'etiologia infiammatoria sulla base dell'improvvisa insorgenza della malattia, del corso insolito delle ossessioni, dei significativi sintomi DOC, della scarsa risposta ai farmaci psicotropi, delle caratteristiche encefalopatiche, del tremore persistente, e dei movimenti coreiformi delle dita (movimenti "a pianoforte" delle dita). È stata dunque indirizzata verso i reparti pediatrici di reumatologia e neurologia ed è stata valutata per encefalite infiammatoria e malattie autoimmuni sistemiche.

Sulla base della risonanza cerebrale e delle analisi sierologiche e del liquido cerebrospinale, sono stati esclusi le seguenti diagnosi: encefalite limbica (negativo l'esame degli anticorpi- *voltage gated ion channel*, negativo l'esame degli anticorpi anti-recettori NMDA (N-metil-D-aspartato), pannello paraneoplastico negativo per *Mayo Clinic*), encefalite di Hashimoto (anticorpi anti-tiroide negativi), lupus cerebrale (anticorpi specifici al lupus negativi), e malattia di Sjogren (negativi gli anticorpi anti- Ro e anti-La). Data la sua corea, sono stati valutati gli anticorpi antifosfolipidi e sono risultati normali i valori per il lupus anticoagulante, per il test con veleno di vipera di Russel diluito (dRWT), per gli anticorpi anticardiolipina, e per gli anticorpi anti b2- glicoproteina I.

La vasculite primaria e secondaria dei piccoli vasi del sistema nervoso centrale è stata esclusa con una normale risonanza magnetica del cervello, oltre agli esami di perfusione, agli anticorpi negativi citati in precedenza, e agli anticorpi antineutrofili anch'essi negativi. L'encefalite infettiva cronica è stata considerata improbabile dato il decorso di malattia della paziente. La ragazza risultava negativa anche nei vari screening relativi ad agenti infettivi (valutazioni negative per le specie Bartonella, Ehrlichia chaffeensis, Babesia microti, Leishmania, malattia di Lyme, virus West Nile, virus herpes simplex 1 e 2, virus di Epstein Barr [EBV], sifilide e enterovirus). La valutazione metabolica/genetica è risultata negativa per anomalie rilevabili, e comprendeva risultati normali per: lattato, piruvato, ammoniaca, profilo degli acidi grassi, profili dell'acilcarnitina, profili degli aminoacidi: fluido cerebrospinale/urine/siero, profili dei

mucopolisaccaridi e oligopolisaccaridi, citogenetica fluorescente con ibridazione in situ (FISH), X Fragile, ibridazione genomica comparativa, e mercurio. L'analisi del CSF è risultata normale, compresi la conta delle cellule, glucosio, proteine e immunoglobuline IgG. Studi sul CSF hanno indicato bande IgG e controlli metabolici e infettivi negativi così come menzionato in precedenza.

Tuttavia, la paziente è stata trovata positiva per: anticorpi antinucleo (ANA) con titoli elevati (1: 320), anticorpi antiistone, oltre a C4 bassi, che sono aspecifici, ma sono noti per essere associati al lupus. È stata presa quindi in considerazione una cerebrita da Lupus (infezione del cervello) indotta da Minociclina, ma un breve intervallo temporale tra assunzione di minociclina e sviluppo dei sintomi è atipico per questa condizione. La paziente è stata successivamente risultata positiva per anticorpi antineuronali anti-recettori della dopamina 1, anti-recettori della dopamina 2, lisoganglioside, e tubulina, che sono stati rilevati nel quadro di un protocollo di ricerca della Dr. Madeleine Cunningham. La ricerca preliminare su questi anticorpi suggerisce un legame tra le due sindromi cliniche Corea di Sydenham e PANDAS (Kirvan et al. 2003, 2006, 2007). Entrambi questi disturbi si pensa siano causati da un'inflammatione che coinvolge il corpo striato (cioè, i gangli della base) (Dale e Brilot 2012; Kumar et al 2014).

La diagnosi di malattia infiammatoria cerebrale, probabilmente encefalite striatale (posta sulla base della grave e acuta condizione psichiatrica della paziente con presenza di movimenti coreiformi delle dita) è servita come base per il suo regime di trattamento. All'inizio la ragazza ha assunto per 3 giorni metilprednisolone ad alto dosaggio (1000 mg al giorno per 3 giorni), seguito da prednisone a calare (60 mg. per via orale due volte al giorno per 4 settimane seguito da riduzione del 10% ogni 3 giorni). Il protocollo a base di steroidi ad alto dosaggio ha determinato un miglioramento notevole e costante nel tempo, tale da soddisfare i criteri per "encefalite reattiva agli steroidi" (Vernino et al. 2007). La paziente è tornata al 90% del suo funzionamento di base, e anche i farmaci psicotropi sono stati ridotti. Tuttavia, quando si è cercato di diminuire il prednisone sotto i 60 mg al giorno, la paziente ha iniziato a sviluppare una recidiva dei sintomi, in particolare si sono ripresentati insonnia e sintomi DOC, come il lavarsi di continuo, la mania per la pulizia, e il misurarsi ripetutamente. È stata nuovamente ricoverata in ospedale per un secondo ciclo di steroidi: metilprednisolone (1000 mg al giorno per 3 giorni), sempre con buoni risultati, e mycophenylate Mofetile che è stato aggiunto al suo regime farmacologico nella speranza di poter attuare una graduale riduzione del prednisone.

Durante il secondo tentativo di ridurre il prednisone, aggiungendo il micofenolato, c'è stata una recrudescenza dei sintomi psichiatrici della paziente raggiunto il dosaggio di 15 mg/die, con un conseguente secondo ricovero che è durato 3 mesi. La recrudescenza dei sintomi è stata grave, associata ad un'esposizione GAS (dalla sorella), ma la paziente non è risultata positiva allo streptococco. Sono state aggiunte immunoglobuline endovena (IVIG) (2 g/kg) al suo regime farmacologico per 3 mesi consecutivi. Quando il test degli anticorpi antineuronali effettuato prima delle IVIG è risultato positivo (Pannello Cunningham), e data la connessione di tali anticorpi specifici con la corea di Sydenham/PANDAS, sono stati aggiunti antibiotici per trattare e prevenire le infezioni GAS alla terapia della paziente.

Anche se migliorata grazie a IVIG e micofenolato, la paziente di nuovo non ha risposto positivamente al terzo tentativo di ridurre il prednisone, e ha dovuto ricorrere ad una terza ospedalizzazione prolungata. Durante tutti e tre i ricoveri prolungati la paziente ha richiesto un controllo molto ristretto di 1:1 per 24 ore, a causa del grave deterioramento del comportamento e dei sintomi DOC questa volta collegati al bere: intossicazione da acqua causata dall'assunzione ossessiva di acqua potabile; la paziente ha bevuto anche solvente per unghie e la propria urina. È interessante notare che, ad ogni episodio di esacerbazione della malattia, la natura dei suoi sintomi DOC è cambiata.

Nel corso del terzo ricovero l'utilizzo di steroidi non ha funzionato. Dato lo stato critico della paziente, è stata quindi trattata con plasmaferesi (PEX) (1,5 del volume sanguigno per 3 giorni consecutivi) e in seguito le sono state somministrate due infusioni di Rituximab (750 mg per infusione, separate una dall'altra di 2 settimane). Questo trattamento ha determinato un miglioramento quotidiano costante ed ha permesso di ridurre fino ad eliminare del tutto il prednisone. La paziente ha raggiunto l'80% del recupero del funzionamento dopo 3 mesi, e il 100% dopo 6 mesi post-PEX/rituximab senza DOC residuo, sintomi di restrizione alimentare, ansia, problemi di sonno, o altri sintomi psichiatrici. A questo punto abbiamo considerato che la paziente soffrisse di "malattia quiescente in terapia immunosoppressiva aggressiva".

La paziente ha avuto tre riacutizzazioni della malattia dopo aver raggiunto "quiescenza". Ognuno di questi episodi di riacutizzazione corrispondeva ai nostri tentativi di sospendere la terapia immunosoppressiva. Ha avuto una riacutizzazione minore dopo 6 mesi dopo la prima somministrazione di rituximab/PEX, coincidente con gli effetti della riduzione di rituximab e prednisone a basso dosaggio (7,5 mg al giorno), nonostante la terapia con micofenolato in corso. La riacutizzazione si è manifestata con: regressione del comportamento, ripresentarsi del DOC e poliuria, e i sintomi sono rientrati 1 mese dopo la nuova somministrazione di rituximab. La paziente ha poi avuto una ricaduta più grave (stessi sintomi menzionati, ma anche impulsività che l'ha messa in pericolo di vita 12 mesi dopo la prima somministrazione di rituximab/PEX, che corrisponde al tentativo di risurre il rituximab (secondo ciclo) e ad un altro tentativo di diminuire il prednisone (7,5 mg / die). La terza ricaduta è avvenuta dopo la sospensione di micofenolato Mofetile, nonostante la paziente fosse adeguatamente trattata con rituximab. A questo punto, si è appurato che la paziente avesse bisogno di una terapia combinata con rituximab/micofenolato, fatto non insolito nelle malattie infiammatorie cerebrali e nell'encefalite autoimmune.

La paziente quindi è da 22 mesi in stato di “malattia quiescente relativa” (90%), con solo tre episodi di riacutizzazione che, come è stato detto, sono in correlazione con la riduzione dell’immunosoppressione e hanno risposto positivamente alla ri-somministrazione di steroidi, rituximab, e micofenolato. La sua condizione è ora libera da sintomi DOC, comportamento impulsivo, ansia, disturbi del sonno, tremori, e altre anomalie del movimento. Test effettuati a scuola indicano che la sua funzione cognitiva è attualmente al di sopra della fase premorbosa. Dopo 2 anni di vita trascorsi in istituti psichiatrici, nel nostro ospedale medico, e in una casa famiglia, ognuno dei quali ha fornito un’assistenza di 1:1, ora la paziente vive una vita normale da adolescente a casa ed è stata nuovamente reintegrata con successo nella scuola pubblica. Sta tutt’ora assumendo Micofenolato Mofetil, rituximab, idrossiclorochina, basse dosi di prednisone, e cefadroxil per la profilassi GAS. Litio e tutti gli altri farmaci psicotropi sono stati ridotti e poi sospesi già durante l’immunoterapia, fatta eccezione per la quetiapina utilizzata per il sonno e il controllo dell’umore durante le fasi di riacutizzazione. Ora la ragazza sta bene a scuola e la casa senza l’uso di farmaci psicotropi.

Mentre stavamo scrivendo il resoconto di questo caso, avendo più chiaro che il profilo degli anticorpi e i sintomi di presentazione della paziente erano simili a casi di corea di Sydenham e PANDAS, siamo ritornati dai genitori e abbiamo interrogato la famiglia sui precedenti episodi di corea e DOC. La famiglia ha riferito che in quarta elementare, la paziente aveva avuto un brusco esordio di DOC (aveva soprattutto un frequente bisogno di urinare), che si era autorisolto dopo 4 giorni. Nello stesso periodo, la migliore amica della paziente, che frequentava la sua stessa classe, ha sperimentato un episodio simile con esordio improvviso di DOC che nel suo caso è durato 3 mesi. Non possiamo dire in maniera definitiva che l’infezione GAS sia stata lo stimolo per il primo esordio di malattia della nostra paziente o per l’episodio più grave qui descritto. Inoltre, non sappiamo perché il primo episodio di DOC sia stato mite e si sia autorisolto, mentre il secondo episodio sia stato più grave e abbia richiesto terapia immunosoppressiva, tutt’ora in corso, per controllare i sintomi. Data la sua risposta/dipendenza all’immunoterapia, il suo caso si avvicina di più alla diagnosi di “encefalite striatale/dei gangli basali”.

## **Caso 2 (PANDAS)**

Un ragazzino di 11 anni di età, con una storia di dislessia e difficoltà di apprendimento, si è presentato alla nostra clinica con ansia da separazione con insorgenza improvvisa e crisi di rabbia, 2 settimane dopo una malattia febbrile con faringite (non è stato fatto un tampone faringeo con coltura). Quattro settimane dopo l’esordio dell’ansia da separazione, ha improvvisamente sviluppato sintomi DOC, tic motori, e tic vocali. I sintomi DOC includevano: toccare le pareti del corridoio, rituali di controllo, contare i rituali, timori di contaminazione, ripetizione di parole, chiedere la stessa domanda più volte e la necessità di simmetria e di precisione. I suoi tic includevano: sbattere le palpebre, movimenti della spalla e del collo e complessi tic vocali in cui il paziente ripeteva “Ga ga ga”. Il mese successivo il ragazzino ha sviluppato un disturbo dell’umore caratterizzato da: umore depresso, anedonia, insonnia, irritabilità punteggiata da esplosioni di rabbia violenta. Il tutto è stato accompagnato da sintomi fisici di nuova insorgenza, tra cui nicturia (necessità molto frequente di eliminazione dell’urina durante il riposo notturno) e gravi dolori articolari che hanno richiesto l’utilizzo di stampelle. Il dolore coinvolgeva principalmente i piedi, ginocchia e gomiti, durava 3-7 giorni ogni volta, e ha coinciso con l’aumento di ansia e rabbia.

Sei settimane dopo la presentazione dei sintomi psichiatrici, il pediatra del paziente ha ordinato di misurare i titoli antistreptolisina O (ASO) e antideossiribonucleasi-B (anti-DNasi B) che sono risultati di 368 e 666 unità Todd / mL, rispettivamente. Poiché entrambi questi titoli sono risultati elevati (Kaplan et al 1998), suggerendo una recente infezione GAS, il pediatra ha sospettato la PANDAS, e gli ha somministrato azitromicina per 5 giorni, cosa che ha portato un temporaneo miglioramento nel suo DOC; ad esempio, le routine di controllo prima di coricarsi che precedentemente duravano due ore, con l’assunzione di azitromicina duravano solo 2 minuti. Inoltre, ansia, tic motori, e tic vocali si sono completamente risolti. Tuttavia, impulsività e difficoltà di concentrazione sono rimasti invariati, causando difficoltà a scuola e nel rendimento scolastico.

Circa 5 giorni dopo la sospensione degli antibiotici, DOC, ansia, tic, irritabilità sono ricomparsi. La somministrazione di azitromicina (250 mg al giorno) per 4 settimane ha determinato un miglioramento rapido e consistente su ansia, tic, DOC e irritabilità del paziente. I sintomi psichiatrici e fisici sono ricomparsi quando è stata interrotta la somministrazione di azitromicina dopo 10 giorni; pertanto, il pediatra ha deciso di ricominciare la somministrazione di azitromicina aggiungendo amoxicillina/acido clavulanico, 500 mg due volte al giorno.

Nel corso dell’anno successivo, il paziente non ha visto aumentare i titoli ASO e anti-DNase B, ma ha avuto continue ricadute con sintomi psichiatrici, tic, nicturia, e dolori articolari che sembravano essere in correlazione con malattie virali. È stato quindi indirizzato da un immunologo pediatrico presso il nostro istituto, il quale ha prescritto IVIG, 2 g/kg. Questa infusione è stata somministrata 14 mesi dopo l’esordio dei sintomi del paziente, e ha determinato un miglioramento nella sintomatologia. Tuttavia, due settimane dopo l’infusione di IVIG, il ragazzino ha sviluppato un’infezione delle vie respiratorie superiori, manifestando un peggioramento acuto dei sintomi neuropsichiatrici che si sono auto-risolti.

Il paziente è stato valutato per la prima volta nella nostra clinica PANS 22 mesi dopo l'esordio della sua malattia medica/psichiatrica. Al tempo della valutazione, il paziente presentava uno schema di aumento/diminuzione dei sintomi neuropsichiatrici (comportamento oppositivo, irritabilità, umore depresso, comportamenti di controllo, tic motori) e dei sintomi fisici (dolori articolari, dolori al tallone, dolori al collo, e nicturia). I suoi sintomi sembravano peggiorare dopo le infezioni virali, migliorando di 2-3 settimane più tardi. Presentava una esacerbazione più grave dei sintomi in corrispondenza all'aumento dei titoli ASO e anti-DNase-B. Molteplici tentativi sono stati fatti per interrompere la somministrazione di antibiotici, ma i suoi sintomi si ripresentavano 1-2 settimane dopo che l'antibiotico era stato interrotto, secondo quanto dice la famiglia. Circa 2 anni e mezzo dopo l'esordio dei sintomi, gli antibiotici sono stati sospesi, e il paziente non ha più manifestato sintomi, con un buon funzionamento generale. Ha beneficiato anche della terapia cognitivo-comportamentale (CBT) volta ad affrontare i suoi disturbi d'ansia e d'umore. La famiglia ha rifiutato profilassi antibiotica.

### **Caso 3 (PANS and micoplasma)**

Una ragazzina di 10 anni si è presentata presso la nostra clinica per una valutazione delle sue improvvise variazioni comportamentali, compulsioni, e movimenti involontari. Tre mesi prima di questi cambiamenti del comportamento, i genitori hanno riferito che la ragazza ha avuto una malattia con febbre bassa intermittente, tosse improduttiva, e mal di gola, malattia che le ha fatto perdere scuola. Dopo il terzo episodio, la ragazza ha manifestato un episodio di sonno prolungato (14:30-4:30), dopo di che si è svegliata disorientata rispetto al tempo. Nel corso delle successive ore, era estremamente irritabile, faceva capricci, gettava mobili dal balcone e correva intorno alla casa tirando pugni e calci. Diceva di non poter controllare le sue gambe. Si è poi rannicchiata nel suo letto, pensando che i suoi genitori volevano ucciderla. I genitori hanno detto che aveva lo sguardo come quello di un animale in trappola, e che girava per la camera ripetendo, "Non mi uccidete", più e più volte. Mentre i genitori la stavano portando presso un ambulatorio medico per farla visitare, ha tentato di saltare fuori dalla macchina in movimento.

Un neurologo ha preso in considerazione la diagnosi di PANDAS a causa della natura acuta dell'insorgenza delle compulsioni, ha fatto un prelievo di sangue e ha iniziato un trattamento con azitromicina, 500 mg al giorno. Nei successivi 5 giorni, l'agitazione della paziente è diminuita in modo significativo, ma ha continuato a lamentarsi dei movimenti delle gambe incontrollati, manifestando uno stato d'animo labile e con idee suicide. I titoli ASO e anti-DNase-B sono risultati entro il range atteso per la sua età.

Tre settimane dopo l'inizio della somministrazione di azitromicina, i movimenti delle gambe e l'umore sono migliorati significativamente, ma l'ansia persisteva. Una settimana più tardi, la paziente ha detto che ricordava vagamente quanto successo nelle settimane precedenti, come se fosse stato tutto un brutto sogno. Con un miglioramento apparente coincidente con la terapia a base di azitromicina, nessuna evidenza di infezione GAS, presenza di tosse non produttiva premorbosa, febbre, mal di gola e una storia coerente con infezione da *M.pneumoniae*, sono stati testati i titoli anticorpali sierici. I livelli delle IgM per *M.pneumoniae* erano elevati (2.321 U/mL, riferimento > 950 positivo) come le IgG per *M.pneumoniae* (> 5,00 [ISR], range di riferimento > 1,10 positivo). Cinque settimane dopo l'insorgenza dei sintomi acuti, l'azitromicina è stata ridotta a 250 mg al giorno.

La paziente ha continuato a migliorare, tornando ad un funzionamento e sviluppo nella norma. L'azitromicina è stata interrotta dopo 8 settimane, interruzione che ha coinciso con l'escalation dei sintomi comportamentali e dell'umore. È stata ripresa la somministrazione di azitromicina con un miglioramento nei sintomi, e la paziente è rimasta asintomatica per le successive 12 settimane assumendo l'antibiotico. Infine con la sospensione dell'azitromicina la paziente ha continuato a rimanere asintomatica.

### **Caso 4 (PANS e sinusite cronica)**

Questa paziente di 13 anni di età si è presentata con un disturbo DOC e episodi di crisi di rabbia che duravano ormai da due anni. I sintomi DOC rispondevano solo parzialmente alla terapia cognitivo-comportamentale, alla sertralina e al risperidone. I sintomi DOC sono iniziati improvvisamente a 11 anni, 2 mesi dopo che la zia era morta di cancro al seno. La paziente era convinta che le cose e la sua stessa famiglia, fossero state contaminate dal grasso, quindi evitava il contatto con i cibi grassi, i familiari e le loro cose. Raccoglieva ossessivamente involucri e asciugamani di carta. Divenne fisicamente aggressiva, colpiva a calci le persone se le sue richieste ossessive non venivano soddisfatte. Durante questi episodi, passava dall'essere aggressiva e arrabbiata a sentirsi piena di rimorso e triste.

Uno psichiatra le ha diagnosticato il DOC, l'insorgenza del quale è stato attribuito allo stress causato dalla perdita della zia. Il trattamento con CBT è iniziato quando la paziente aveva 11 anni, e ha giovato leggermente. Sette mesi dopo aver iniziato la terapia, i suoi insegnanti hanno riferito che la ragazza in classe appariva distratta, soddisfacendo i criteri per ADHD, fatta eccezione per l'età di insorgenza. La paziente risultava molto sensibile ai suoni, sintomo del tutto nuovo per lei. L'umore è diventato labile, passando nell'arco di una settimana settimana dall'euforia maniacale, con parlata rapida, maggiore iperattività e maggiore irritabilità, alla depressione con crisi di pianto e diminuzione dell'appetito, del sonno, e della motivazione. L'aggiunta di risperidone ha migliorato i sintomi dell'umore.

Contemporaneamente si è ammalata per 9 giorni alle vie respiratorie superiori, cosa che ha coinciso con la comparsa di una “nuvola nera di umore depresso” e un’ulteriore escalation di rabbia. Al suo regime di farmaci è stato quindi aggiunto il Divalproex, di nuovo con un miglioramento moderato dei sintomi dell'umore.

Nei mesi successivi DOC e crisi di rabbia sono peggiorati, e all’età di 13 anni un altro psichiatra ha sospettato la PANS. La valutazione ha evidenziato una storia di peggioramento della calligrafia con escalation del DOC, coerente con il fenotipo PANDAS (Snider e Swedo 2004). Le analisi dei titoli ASO e anti-DNasi B, e il tampone faringeo sono risultati negativi. La finestra temporale per rilevare l’infezione GAS molto probabilmente era scaduta.

L’anamnesi è risultata significativa per le sinusiti croniche continue dei genitori e per il setto deviato. In aggiunta al suo farmaco psichiatrico, la paziente aveva regolarmente assunto loratadina (per il trattamento delle allergie nasali) e aveva fatto molti cicli di antibiotici. A causa della preoccupazione per la sinusite costante come fonte infettiva per PANS, lo psichiatra le ha prescritto amoxicillina, con un netto miglioramento dei sintomi.

Dopo un ciclo di tre settimane di amoxicillina, la sinusite e i sintomi psichiatrici della paziente sono rimasti stabili in positivo. Tre mesi più tardi, ha avuto un'altra infezione acuta del seno nasale associata ad un peggioramento del suo stato d'animo, ed è stata trattata con Cefdinir per 2 settimane. Sinusite e sintomi emotivi sono migliorati e la paziente è rimasta stabile per 6 mesi.

La paziente ha avuto una riacutizzazione dei sintomi psichiatrici nell'inverno dello stesso anno, con un ritorno brusco di: labilità dell'umore, aggressività, DOC, e ipersensibilità i suoni e odori, ma senza variazioni nella frequenza urinaria, nella qualità della scrittura a mano, o nei tic. Ha sviluppato una grave irritabilità e aggressività, che l’hanno portata a tirare calci e a colpire la lavastoviglie, a tagliarsi porzioni di pelle, i polsi, e minacciando di saltare dall’auto in movimento. Successivamente non ricordava queste esplosioni di violenza. Durantel'inverno e la primavera, il suo DOC, i problemi di umore, e le aggressioni erano così gravi che è stata ricoverata in un’unità residenziale per adolescenti specializzata in DOC, sottoposta a terapia cognitivo-comportamentale per 2 mesi. C’è stata la remissione del DOC e dei sintomi legati all’umore.

Nel corso di due anni, dai 14 ai 16 anni di età, la paziente ha manifestato molte riacutizzazioni dei sintomi psichiatrici coincidenti con sintomi di sinusite acuta e reattivi al trattamento antibiotico. È stata visitata dal suo otorinolaringoiatra, che ha rilevato il setto nasale deviato gravemente, turbinati ipertrofici, e cisti nel seno mascellare attraverso la TAC (effettuata quattro anni prima) e una recente risonanza magnetica. L’otorinolaringoiatra ha raccomandato un intervento chirurgico, ma la famiglia ha rifiutato. Undici mesi più tardi, a 17 anni, la paziente ha sviluppato un'altra infezione sinusale associata a irritabilità, labilità d’umore, scarsa concentrazione, peggioramento del DOC, e minzione frequente. È stato avviato il trattamento con azitromicina e ibuprofene. I risultati di laboratorio, tra cui titolazione ANA, ASO, anti-DNasi B, velocità di sedimentazione eritrocitaria (ESR), emocromo (CBC), titolazione per EBV, Coxsackie A e M. pneumoniae IgM, sono risultati tutti negativi.

A causa della persistenza di debilitanti sintomi psichiatrici per 2 mesi, la paziente ha infine optato per la rimozione delle cisti nel seno nasale e la resezione e riduzione dei turbinati. Subito dopo l'intervento chirurgico, ha vissuto una remissione quasi completa dei suoi sintomi psichiatrici, compresi DOC e disturbi dell'umore. La paziente ha dichiarato che : “quando hanno estratto le cisti hanno estratto anche il DOC!”. La paziente è stata mantenuta a regime farmacologico con cefdinir dopo l’operazione. Nel complesso, è migliorata la sua funzionalità sia a scuola che in famiglia. Continua ad assumere sertralina e risperidone. Nei 12 mesi successivi all’operazione del seno nasale, ha manifestato diversi episodi di esacerbazione, ciascuno dei quali è stato associato con una faringite GAS, risolta con trattamento antibiotico. È interessante notare che, in queste occasioni, la famiglia ha contattato lo psichiatra a causa delle preoccupazioni circa il peggioramento del DOC, senza indagare su precedenti o concomitanti infezioni. Stiamo conducendo lo screening per streptococco ai familiari e alle altre persone in stretto contatto con lei, con l'obiettivo di individuare e sradicare le fonti infettive. Se questo approccio non dovesse migliorare le continue infezioni da streptococco, consiglieremo profilassi antibiotica.

### **Caso 5 (PANS a seguito di PANDAS, immunodeficienza, spondiloartropatia, e sensibilità al glutine)**

Un ragazzo di 25 anni con una storia di 7 anni di DOC, ansia, dolore muscoloscheletrico, e disturbi addominali è stato valutato per i sintomi persistenti. La sua storia medica era di particolare interesse per due precedenti episodi di PANDAS. A 5 anni di età, un paio di giorni dopo una malattia febbrile, ha avuto un esordio improvviso di paure irrazionali, ansia da separazione, sintomi DOC e poliuria. I sintomi si sono auto-risolti in 2 mesi. All'età di 8 anni, ha avuto un'altra malattia febbrile seguita da un esordio improvviso di DOC, paure intense notturne, routine prima di andare a dormire altamente ritualizzata, episodi di rabbia e umore depresso. I sintomi lentamente sono rientrati ad eccezione di una lieve ansia. A 18 anni, durante l'assunzione di Citalopram, ha avuto un'altra esacerbazione dei sintomi caratterizzati da ritorno di DOC e aumento dell’ansia. I titoli Anti DNase-B erano elevati, ma quelli ASO erano nella norma. I test per Lyme e micoplasma sono risultati negativi.

È stato sottoposto ad azitromicina per 10 giorni, con una diagnosi di PANDAS. Il DOC e i sintomi d’ansia inizialmente sono migliorati, poi, dopo che l'antibiotico è stato interrotto c’è stata una nuova escalation dei sintomi. Pertanto, è stato riavviata la terapia con azitromicina e la dose di Escitalopram è stata aumentata. Anche se questo ha

aiutato inizialmente, i sintomi alla fine si sono nuovamente intensificati al punto da non poter più frequentare la scuola. A 18 anni ha sviluppato anche un dolore cronico alla schiena, dolori al ginocchio, al tallone, dolore alla pianta dei piedi, e sintomi addominali vaghi che includevano indolenzimento, disagio e gonfiore. Inoltre, la sua storia medica è risultata significativa per tic motori, emicranie, frequenti infezioni dell'orecchio, e frequenti faringiti GAS. La storia familiare è risultata significativa per febbre reumatica acuta (nonna materna) e malattia celiaca (nonno paterno).

Una valutazione immunologica ha riscontrato: alte IgE, bassi livelli di IgG, e scarsa risposta al vaccino pneumococcico, suggerendo una immunodeficienza lieve. È stato sottoposto a infusione di IVIG (2 g / kg), complicata da una reazione emolitica, ma che ha determinato un marcato miglioramento dei sintomi DOC e dell'ansia. Purtroppo ha contratto una faringite GAS 6 settimane dopo, con la ricomparsa dei sintomi psichiatrici. Il paziente ha chiesto di ripetere il trattamento con IVIG, ma gli è stato negato a causa del rischio di un'altra reazione emolitica e per il miglioramento non stabile ottenuto con il primo trattamento IVIG.

È stato sottoposto ad esame reumatologico a 25 anni di età. Il paziente ha classificato il suo mal di schiena di gravità 4-6 su un massimo di 10 quasi tutti i giorni, con dolori e rigidità peggiori la mattina e se seduto per molto tempo o in piedi. Il movimento migliorava il dolore. L'esame obiettivo ha rilevato debolezza delle articolazioni temporo-mandibolari, dell'articolazione sterno-costale, nei punti di inserzione dei tendini di Achille, e delle articolazioni sacro-iliache. Provava dolore con la rotazione interna dei fianchi e con il test di Schober (flessibilità in avanti limitata). Test di laboratorio hanno rilevato negatività all'antigene leucocitario umano HLA B27, ma positività per HLA B51. Poiché la sua presentazione era coerente con un mal di schiena di tipo infiammatorio, gli è stato somministrato naproxene (500 mg due volte al giorno) e consigliata terapia fisica per un rafforzamento di base.

Al controllo reumatologico, il paziente ha riportato un miglioramento complessivo del dolore scheletrico assiale e della rigidità, ma provava disagio continuo alla schiena, cosa che lo costringeva a muoversi ogni 60 secondi. Inoltre, ha detto di soffrire di angoscia continua per i sintomi neuropsichiatrici tra cui DOC, ansia, insonnia, difficoltà di concentrazione, pensieri che si rincorrono e instabilità dell'umore. Il paziente ha chiesto nuovamente una nuova infusione di IVIG che gli è stato nuovamente negata, perché il beneficio apportato dalle IVIG non superavano il rischio di una reazione emolitica potenzialmente pericolosa per la sua vita. Dato il suo continuo mal di schiena e la preoccupazione per la spondiloartropatia, il reumatologo ha prescritto della sulfasalazina e ha richiesto una risonanza magnetica per la schiena e le articolazioni sacro-iliache del paziente.

Quando il paziente è stato rivisto 4 mesi dopo l'inizio della terapia con sulfasalazina, il dolore alla schiena e la rigidità erano risolte e, di conseguenza, la risonanza magnetica non è stata ripetuta. Il paziente ha valutato il suo dolore 0-1 su una scala di 10 quasi tutti i giorni, ed era la prima volta che non doveva mantenersi in costante movimento per evitare il mal di schiena. Si sono risolti anche i dolori del ginocchio, dell'anca, del tallone e il dolore al piede. È interessante notare che i sintomi DOC e l'ansia erano molto migliorati e lui stesso ha dichiarato che i suoi sintomi psichiatrici erano ormai "gestibili". Tuttavia, ha avuto occasionali riacutizzazioni del dolore e della rigidità associati a sintomi addominali. Nel frattempo è stato trattato dal suo medico di base con claritromicina per una presunta sinusite. Non è chiaro quale farmaco (sulfasalazina o claritromicina) abbia determinato un miglioramento dei suoi sintomi neuropsichiatrici, perché sono stati somministrati contemporaneamente.

Dati i sintomi addominali, il mal di schiena e gli episodi DOC del paziente, il reumatologo-medico di medicina olistica gli ha suggerito un ciclo limitato di dieta priva di frumento/glutine, latte, soia. Quattro mesi più tardi il paziente ha riferito che i sintomi neuropsichiatrici e i dolori di schiena si erano completamente risolti, e che non si era mai sentito così bene in vita sua. Ha rispettato la dieta senza glutine/latticini/soia con infrazioni occasionali. È interessante notare che il paziente ha riferito che quando ha iniziato la dieta priva di glutine, ha sofferto di mal di testa, vertigini, disturbi del sonno (incubi gravi e sudorazione notturna), instabilità dell'umore e agitazione, ma che questi sintomi si sono auto-risolti nel corso in 10 giorni. Dopo aver raggiunto stabilità nei sintomi neuropsichiatrici e muscolo-scheletrici, l'esposizione accidentale a glutine o soia ha innescato nel paziente un deterioramento nel modo seguente: 4-12 ore dopo l'esposizione alimentare (soprattutto al glutine) sviluppava dolore addominale e distensione; 12-24 ore dopo l'esposizione, si manifestava il mal di schiena; 24-48 ore dopo sviluppava mal di testa, peggioramento dei sintomi dell'umore, DOC, e ansia. Questo schema di peggioramento si è ripetuto almeno otto volte nei successivi 12 mesi. Il paziente si è auto-sospeso la sulfasalazina sentendosi bene complessivamente, ma si è accorto che non assumendo sulfasalazina, le esposizioni a glutine e soia provocavano sintomi addominali, mal di schiena, e sintomi psichiatrici più intensi rispetto a quando assumeva sulfasalazina. Nel complesso, la sua salute è migliorata, senza dolori e con lievi sintomi psichiatrici. Poiché sono state introdotte più terapie (antibiotici per la sinusite, farmaci antireumatici, cambiamenti nella dieta, e SSRIs per le precedenti esacerbazioni) non è chiaro quali terapie siano state responsabili della sua guarigione.

## Discussione

La sovrapposizione di PANS e malattie infiammatorie (infezioni, malattie autoimmuni e disturbi ematologici) durante la gioventù, non è stata mai descritta in precedenza e richiede ulteriori indagini sul ruolo dell'infiammazione nella eziologia della PANS. Tutti i giovani pazienti descritti in questo studio, soddisfano i criteri proposti per la PANS:

esordio acuto entro 24-48 ore di sintomi DOC, con almeno due sintomi associati. La maggior parte dei giovani ha avuto significativi disturbi dell'umore, in alcuni casi soddisfacendo i criteri per una diagnosi di depressione maggiore o episodio maniacale. Sono risultati molto comuni anche i tic motori, i tic vocali, e il deterioramento cognitivo. Sono stati registrati anche sintomi fisici e malattie quali: dolore addominale, dolore muscoloscheletrico, problemi ai seni paranasali e in alcuni casi gli interventi medici attuati sembra abbiano migliorato sia i sintomi fisici che quelli psichiatrici. Nonostante la consistenza delle loro presentazioni psichiatriche, i giovani pazienti presentavano una varietà di malattie infiammatorie sottostanti/fattori scatenanti, comprese: encefalite autoimmune (caso 1), immunodeficienza (caso 5), mal di schiena infiammatorio e intolleranze alimentari (caso 5), infezioni GAS (casi 2, 5 e 1), micoplasma (caso 3), e sinusite causata da un patogeno sconosciuto (caso 4).

Abbiamo avuto pochi precedenti per stabilire un trattamento nella nostra clinica PANS; quindi, valutiamo i trattamenti sulla base di quelli utili per la PANDAS, per la quale la maggior parte dei giovani ricevono antibiotici (Snider et al. 2005), e in mancanza di una risposta soddisfacente, IVIG, o plasmaferesi (Perlmutter et al. 1999). Nei casi presentati, i trattamenti sono stati selezionati per controllare la malattia infiammatoria/infettiva sottostante: immunosoppressione per il processo autoimmune (caso 1); farmaci anti-infiammatori per la malattia reumatica (caso 5); IVIG per la PANDAS (casi 2, 4 e 5), encefalite autoimmune (caso 1) e immunodeficienza (caso 5); antibiotici per curare micoplasma, sinusite, e GAS (tutti i casi); chirurgia del seno nasale per la sinusite ricorrente (caso 4); rimozione di alcuni alimenti in un caso di spondiloartropatia/intestino irritabile (caso 5). Questi trattamenti hanno provocato un miglioramento da moderato a totale, anche nei casi in cui più trattamenti di psicoterapia erano falliti. Anche se le recidive sono state comuni nei casi presentati, le ricadute sembravano corrispondere alla diminuzione/sospensione dei trattamenti medici (immunosoppressione e/o antibiotici) o al ritorno/riacutizzazione di una malattia medica (riesposizione a streptococco, ricorrenza di sinusite, ri-esposizione a un cibo mal tollerato). La risposta positiva alle terapie mediche, suggerisce che l'eziologia di fondo di questi casi PANS è diversa da: disturbo DOC tipico, disturbo da tic, disturbo bipolare e depressione. Attualmente non si sa se qualcun'altra delle malattie psichiatriche dell'infanzia potrebbe rispondere bene alla terapia con antibiotici, antinfiammatori o trattamenti immunomodulatori. È noto che il DOC non correlato a PANDAS non migliora con la PEX (Nicolson et al. 2000).

Il filo conduttore comune a questi casi sembra essere l'infiammazione. Per la PANDAS e per l'encefalite striatale post-streptococcica (encefalite ai gangli della base) l'infiammazione può essere causata da anticorpi antineuronali (Kirvan et al 2003, 2006 2007, Dale e Brilot, 2012; Dale et al, 2012; Cox et al 2013), meccanismo supportato da studi su ratti esposti a GAS o IgG prelevate da ratti esposti ad infezioni GAS (Yaddanapudi et al 2010; Lotan et al, 2014). Ma per cause diverse dall'infezione GAS, l'infiammazione potrebbe o non potrebbe essere causata da meccanismi simili. L'esposizione ad altri agenti infettivi, come il *Mycoplasma pneumoniae*, potrebbe determinare la produzione di anticorpi cross-reattivi simili (Dale e Brilot 2012). Cause sottostanti potrebbero includere anche altri processi autoimmuni e autoinfiammatori come nel caso del Lupus (Slattery et al. 2004) e di altre malattie autoimmuni sistemiche, in cui un'infezione o l'assunzione di farmaci possono innescare una disregolazione del sistema immunitario innato/adattivo. L'infiammazione viene sempre più studiata e risulta sempre più coinvolta nelle malattie psichiatriche, in particolare depressione e disturbo bipolare (Goldstein et al, 2009; Berk et al, 2013;), anche se non è chiaro se è un fattore eziologico o se si verifica come risultato degli episodi di alterazione dell'umore. Pertanto, considerando che l'infiammazione può manifestarsi in tali pazienti, i meccanismi di infiammazione e le cause dei sintomi neuropsichiatrici, potrebbero essere da leggermente a molto diversi. La PANS viene diagnosticata valutando i sintomi clinici che possono derivare da una varietà di eziologie, che agiscono attraverso diversi meccanismi. Anche all'interno dei presunti casi PANS con neuroinfiammazione, è probabile che ci siano diversi tipi di disregolazione immunitaria che colpiscono sottogruppi di pazienti PANS. Tale è il caso dell'artrite idiopatica giovanile (AIG), in cui una vasta categoria clinica coinvolge molti sottotipi clinici distinti con meccanismi eterogenei di disfunzione. Il fenomeno PANS merita ulteriori studi empirici per determinare eziologie e algoritmi di trattamento adeguati.

## **Conclusione**

L'insorgenza acuta di sintomi neuropsichiatrici in gioventù segnala un grave rischio di compromissione cognitiva e psicosociale. L'eterogeneità di presentazione e le sequele potenzialmente gravi della PANS, richiedono che i medici facciano molta attenzione alla possibilità di trovarsi davanti a casi PANS quando i giovani improvvisamente sviluppano sintomi psichiatrici e fisici. Se dubbiosi, gli psichiatri devono collaborare con i pediatri e i medici esperti in altre discipline per diagnosticare e trattare le malattie infettive e/o infiammatorie sottostanti. Nei casi da noi valutati, psichiatri, pediatri, neurologi, reumatologi, otorinolaringoiatri, e specialisti di malattie infettive hanno collaborato insieme. L'attenzione nei riguardi di possibili casi PANS e il coordinamento interdisciplinare può portare ad una risposta positiva con trattamento adeguato, nei giovani con presentazioni cliniche compatibili con i criteri PANS.

## **Significato clinico**

Questa serie di casi evidenzia le diversità delle presentazioni cliniche dei giovani con PANS e la gravità con cui questi casi si possono presentare. Con una diagnosi corretta, controllo e gestione medica, i giovani con PANS possono

avere un significativo miglioramento della loro funzionalità e dei sintomi psichiatrici. Controlli a lungo termine di questi e di altri pazienti con PANS devono essere condotti per capire il corso e esito della malattia. Anche se non abbiamo ancora capito i meccanismi di come l'infiammazione colpisca il cervello nella PANS, è nostra esperienza, come illustrato qui, che affrontare la fonte dell'infiammazione nei pazienti con PANS (ad esempio, il trattamento di infezioni e di patologie reumatologiche) è associato ad un miglioramento dei sintomi neuropsichiatrici complessivi.

## References

- Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE: Case study: A new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:307–311, 1995.
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML, Maes M: So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 11, 200, 2013.
- Chambert-Loir C, Ouachee M, Collins K, Evrard P, Servais L: Immediate relief of *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis symptoms after intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 41:375–377, 2009.
- 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.
- Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, Ben-Pazi H, Varadkar S, Aumann TD, Horne MK, Church AJ, Fath T, Brilot F: Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 135:3453–3468, 2012.
- Ercan TE, Ercan G, Severge B, Arpaozu M, Karasu G. *Mycoplasma pneumoniae* infection and obsessive-compulsive disease: A case report. *J Child Neurol* 23:338–340, 2008.
- 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.
- Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS: Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 70:1078–1090, 2009.
- 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.
- 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, Snider LA, Cunningham MW: Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 179:173–179, 2006.
- Kumar A, Williams MT, Chugani HT: Evaluation of basal ganglia and thalamic inflammation in children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and Tourette syndrome: A positron emission tomographic (PET) study using <sup>11</sup>C-[R]-PK11195. *J Child Neurol* 2014 Aug 12 [Epub ahead of print].
- Lotan D, Benhar I, Alvarez K, Mascaro-Blanco A, Brimberg L, Frenkel D, Cunningham MW, Joel D: Behavioral and neural effects of intra-striatal infusion of anti-streptococcal antibodies in rats. *Brain Behav Immun* 38:249–262, 2014.
- Morer A, Lazaro L, Sabater L, Massana J, Castro J, Graus F: Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Psychiatr Res* 42:64–68, 2008.
- Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, Bedwell J, Wudarsky M, Gochman P, Hamburger SD, Rapoport JL: An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1313–1315, 2000.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE: Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 354:1153–1158, 1999.
- Rhee H, Cameron DJ: Lyme disease and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): An overview. *Int J Gen Med* 5:163–174, 2012.
- Slattery MJ, Dubbert BK, Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE, Gourley MF: Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychiatry* 65:301–306, 2004.
- Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE: Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 577:88–92, 2005.
- Snider LA, Swedo SE: PANDAS: Current status and directions for research. *Mol Psychiatry* 9:900–907, 2004.
- 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* 2:1–8, 2012.

Vernino S, Geschwind M, Boeve B: Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 13:140–147, 2007.  
Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G, Lipkin WI: Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry* 15:712– 726, 2010.

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](mailto:kchang88@stanford.edu)

**This article has been cited by:**

1. Chang Kiki, Koplewicz Harold S, Steingard Ron. 2015. Special Issue on Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* **25**:1, 1-2. [Citation] [Full Text HTML] [Full Text PDF] [Full Text PDF with Links]