

Clinica multidisciplinare dedicata al trattamento della PANS (Sindrome Neuropsichiatrica Pediatrica ad esordio Acuto): caratteristiche dei primi 47 pazienti consecutivi.

*Jennifer Frankovich, MD, MS, Margo Thienemann, MD, Jennifer Pearlstein, BS,
Amber Crable, MA, BA, Kayla Brown, BA, and Kiki Chang, MD*

Stanford PANS Clinic and Research Program at Lucille Packard Children's Hospital, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.

Abstract

Background: Un esordio brusco, drammatico, del disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e/o di restrizioni alimentari con almeno due sintomi coincidenti (ansia, disturbi dell'umore, irritabilità/aggressività/oppositività, regressione comportamentale, deterioramento cognitivo, anomalie sensoriali o motorie, o sintomi somatici) definisce la Sindrome Neuropsichiatrica Pediatrica ad esordio Acuto (PANS). Le descrizioni dei dati clinici in questi pazienti sono limitate.

Metodi: Abbiamo esaminato le cartelle cliniche di 53 pazienti che consecutivamente sono stati valutati nella nostra Clinica PANS; 47 hanno soddisfatto i criteri PANS, ma non tutti hanno soddisfatto il criterio obbligatorio di "insorgenza acuta. I pazienti che hanno soddisfatto pienamente i criteri PANS sono stati confrontati con i pazienti che hanno avuto un esordio subacuto/insidioso dei sintomi.

Risultati: 19 su 47 (40%) dei pazienti inseriti nello studio aveva avuto un esordio acuto dei sintomi. In questi pazienti erano comuni malattie infiammatorie/autoimmuni e disturbi psichiatrici nei familiari di primo grado (71% e 78%, rispettivamente). La maggior parte dei pazienti presentava un corso della malattia recidivante/remittente (84%), disturbi del sonno importanti (84%), problemi urinari (58%), problemi sensoriali (66%), sintomi gastrointestinali (42%), dolori generalizzati (68%). Erano comuni anche dolori infiammatori alla schiena (21%) e forme di artrite (28%), così come pensieri e gesti suicidi/omicidi (44% e 17%, rispettivamente), ed esplosioni di violenza (61%). L'infezione da streptococco gruppo A (GAS) era l'infezione più comunemente identificata nel momento dell'insorgenza dei sintomi (21%) e durante le fasi acute (74%). Il grado di gravità delle caratteristiche qui sopra elencate non mostrava differenze tra il gruppo ad esordio acuto e il gruppo ad insorgenza insidiosa/subacuta. Bassi livelli di immunoglobuline erano più comuni nel gruppo ad insorgenza insidiosa/subacuta (75%) rispetto al gruppo ad esordio acuto (22%), ma questo non si è rivelato statisticamente significativo ($p = 0,06$).

Conclusioni: Nella nostra clinica PANS il 40% dei pazienti presentava insorgenza acuta dei sintomi. Tuttavia, i pazienti con e senza insorgenza acuta dei sintomi avevano una presentazione sintomatologica simile, malattie infiammatorie, sintomi somatici, comportamenti e pensieri violenti. L'infezione GAS è l'infezione più comunemente riscontrata all'esordio della malattia e nella fase acuta della sintomatologia. A causa della grande varietà di sintomi medici e psichiatrici, i giovani malati di PANS possono richiedere la presenza di un team multidisciplinare per un'adeguata gestione delle cure.

Introduzione

La PANS (Sindrome Neuropsichiatrica Pediatrica ad esordio Acuto) è una condizione caratterizzata da un brusco, drammatico esordio del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) o da sintomi di restrizione alimentare accompagnati da sintomi neuropsichiatrici in comorbidità ad esordio altrettanto brusco e grave, tra cui ansia, labilità emotiva, depressione, irritabilità, aggressività, oppositività, peggioramento del rendimento scolastico, regressione comportamentale (dello sviluppo), problemi di amplificazione sensoriale, anomalie del movimento, disturbi del sonno, e problemi di frequenza urinaria (Brimberg et al. 2012). La PANS si pensa sia causata da infezioni, infiammazioni, o da qualche altro fattore scatenante associato ad una risposta del cervello che determina il manifestarsi di questi sintomi (Swedo et al 2012; Chang et al 2015; Murphy et al 2014). Nel tentativo di organizzare la ricerca sull'eziologia di questa malattia e sul trattamento per questo disturbo, abbiamo fondato la *Stanford PANS Clinic*, una clinica interdisciplinare progettata per valutare e trattare i giovani con PANS sospetta. Molti di questi pazienti sono stati molto male, con scoppi di rabbia distruttiva, compulsioni debilitanti, tic motori e vocali, problemi scolastici e molteplici ricoveri psichiatrici. Dato che non esistono dati in grado di indirizzare la cura per questa malattia, i nostri interventi si basano su quelli utilizzati per curare la PANDAS (Garvey et al 1999; Perlmutter et al 1999; Snider et al 2005; Murphy et al. 2014) e condizioni correlate, come la febbre reumatica acuta, l'artrite reattiva/postinfettiva, e la Corea di Sydenham. Nel tentativo di arricchire le conoscenze su questa condizione, presentiamo qui i primi 53 pazienti valutati presso la *Stanford Children's PANS Clinic*.

Metodi

Le richieste da parte di pediatri e di genitori desiderosi di sottoporre il figlio ad una valutazione, sono state indirizzate al nostro coordinatore che ha effettuato una valutazione iniziale dei pazienti. 47 dei 53 pazienti che sono stati infine valutati presso la nostra clinica PANS, hanno soddisfatto i criteri per la diagnosi PANS, fatta eccezione per un unico criterio obbligatorio: l'acutezza dell'insorgenza. I pazienti che hanno avuto un esordio brusco dei sintomi sono stati confrontati con i pazienti che non hanno avuto un inizio brusco dei sintomi. Abbiamo esaminato i risultati delle valutazioni cliniche, i questionari dei pazienti, la *PANS Impairment Scale* (Tabella S1), e il *Caregiver Burden Inventory* (Fig. S1) (materiale on-line supplementare sul sito: <http://www.liebertonline.com/icap>).

Valutazioni cliniche

I pazienti sono stati sottoposti a valutazioni psichiatriche (dr.K.Chang, dr.M.Thienemann) e mediche (dr.J.Frankovich), e i risultati che sono stati registrati nella cartella clinica elettronica (EMR).

Controlli di laboratorio

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione per streptococco gruppo A (GAS) (tampone faringeo, coltura perianale se si presentavano sintomi di arrossamento/dolore/prurito), antistreptolisina O [ASO], e antideossiribonucleasi B [DNasi-B] al momento della presentazione presso la clinica PANS o al momento della riacutizzazione dopo essere stati presi in cura dalla nostra clinica. Nei casi in cui la coltura è risultata positiva e gli anticorpi antistreptococco al di fuori del range previsto per l'età (Kaplan et al. 1998), è stata posta diagnosi di infezione GAS. La titolazione per Micoplasma è stata prescritta dal medico primario (PMD) o dallo staff della *Stanford PANS Clinic*, se il paziente si presentava con tosse, tonsillite, o sinusite cronica e/o aveva avuto stretto contatto con qualcuno con tali sintomi. Abbiamo eseguito test per anticorpi antinucleo (ANA) e anticorpi anti-istone su ogni paziente per valutare/escludere il Lupus primario e il Lupus indotto da farmaci, data l'alta prevalenza di DOC nei pazienti con Lupus (Slattery et al. 2004), e per escludere il Lupus cerebrale. Abbiamo valutato gli anticorpi tiroidei in tutti i pazienti con allucinazioni e/o regressione del comportamento, data l'associazione di questi sintomi con la SREAT: Encefalite Responsiva agli Steroidi Associata a Tiroidite (Mahmud et al. 2003). Abbiamo misurato gli anticorpi transglutaminasi tissutali (TTG) in tutti i pazienti con disturbi addominali (dolore, gonfiore, flatulenza, diarrea), artrite, e/o perdita di peso inspiegabile o mancato aumento di peso. I pannelli per encefalite autoimmune e anticorpi paraneoplastici sono stati eseguiti a tutti i pazienti con psicosi, disturbi della memoria, deficit e deterioramento cognitivo in corso. I resoconti delle relazioni relative a terapie fisiche e occupazionali, dei consulti neurologici, e le registrazioni delle telefonate a insegnanti di scuola/operatori sanitari, sono stati inseriti nella cartella clinica come da routine.

Esame della documentazione

I medici curanti (dr.J.Frankovich, dr.M.Thienemann, dr.K.Chang) hanno analizzato la documentazione medica inclusa quella proveniente dai medici di base e quella relativa a visite mediche d'urgenza.

Questionario dei pazienti

Gli assistenti hanno completato un ampio questionario di ammissione, che richiedeva l'assegnazione di un punteggio relativo alla gravità dei sintomi psichiatrici e somatici (compreso un questionario sul dolore). Dal questionario è stata dedotta la storia medica dettagliata dei pazienti, comprese le infezioni e le esposizioni ad agenti infettivi, la storia medica passata e quella della famiglia.

PANS Impairment Scale

La *PANS Impairment Scale* è una scala di valutazione del danno da PANS, ideata per i genitori, la quale genera punteggi che vanno da 0 a 50 (vedere [Tabella supplementare 1](#)). La *PANS Impairment Scale* è stata sviluppata dal Dr. James Leckman e dai suoi colleghi di Yale e del *National Institute of Mental Health* (comunicazione personale).

Caregiver Burden Inventory

Tutti i genitori hanno completato il *Caregiver Burden Inventory* (vedere la Fig. supplementare 1) volto a valutare il livello di stress familiare e l'onere della gestione della malattia (Novak e Guest 1989). La revisione retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti è stata approvata dal gruppo dal *Stanford Panel on Human Subjects Institutional Review Board*. La differenza nelle proporzioni è stata valutata con il test χ^2 . Questo è stato uno studio esplorativo, e non sono state effettuate rettifiche per confronti multipli.

Risultati

I sintomi psichiatrici sono iniziati in modo acuto (nell'arco di 3 giorni) nel 40% dei pazienti, subacuto (da 3 giorni a 8 settimane) nel 31%, e in maniera insidiosa (> 8 settimane) nel 29%. Nei pazienti con esordio subacuto, il tempo medio

per soddisfare tutti i criteri PANS è di 3,9 settimane. Quando il tempo di insorgenza era poco chiaro e/o l'insorgenza di ogni sintomo superava le 8 settimane, i pazienti sono stati classificati come "esordio dei sintomi insidioso". I pazienti che soddisfacevano completamente i criteri per la PANS (soddisfacendo cioè l'elenco di sintomi richiesti e "l'esordio improvviso") sono stati confrontati con il gruppo di pazienti non-PANS (cioè i pazienti che hanno soddisfatto i criteri sintomatologici, ma che non hanno avuto un brusco esordio della malattia).

L'età media di insorgenza per il gruppo ad esordio acuto (gruppo PANS) era di 9,6 anni (DS 3,5) e per il gruppo ad insorgenza subacuta/insidiosa (gruppo non-PANS) era di 7,7 anni (SD 2.9). L'età al momento della presentazione presso la nostra clinica per il gruppo PANS era di 11,8 anni (range = 5- 17) e per il gruppo non-PANS era di 10,3 anni (range = 3-17) (Tabella 1). La maggior parte dei pazienti del nostro gruppo erano maschi (77%). Sintomi neuropsichiatrici lievi, ma persistenti, erano comuni sia nel gruppo ad esordio acuto che nel gruppo ad esordio subacuto (71% e 63%, rispettivamente) e comprendevano: disturbi sensoriali (11% e 14%), disturbi dell'attenzione (0% e 14%), iperattività (0% e 14%), ansia (16% e 14%), problemi di comportamento (0% e 21%), disturbo dell'apprendimento (16% e il 7%), irritabilità/rabbia (5% e il 7%), disturbi dell'umore (5% e 18%), DOC (11% e il 7%), disturbi del movimento (5% e 4%), difficoltà fino-motorie (16% e 18%), difficoltà grosso-motorie (5% e 11%), e spettro autistico (21% e 4%). Disturbi psichiatrici e malattie autoimmuni nei parenti di primo grado sono stati comunemente riportati dai genitori in entrambi i gruppi (Tabella 1).

Tabella 1. Dati demografici di 47 pazienti valutati presso la nostra clinica PANS che hanno soddisfatto i criteri PANS; solo il gruppo di pazienti con esordio acuto dei sintomi ha soddisfatto completamente i criteri PANS.

Dati demografici e storia medica dei pazienti	Totale (n=47)	Esordio acuto (gruppo PANS) (n=19)	Esordio subacuto (gruppo non-Pans) (n=28)	Significatività valore p
Età media all'esordio dei sintomi	8.5 (SD= 3.3)	9.6 (SD=3.5)	7.7 (SD=2.9)	0.05
Età media all'arrivo presso la clinica PANS	10.9 (SD=3.7)	11.8 (SD=4.0)	10.3 (n=27, SD=3.4)	0.18
Maschi	36/47 (77%)	14/19 (74%)	22/28 (78%)	0.70
Disturbi neuropsichiatrici preesistenti nei pazienti (n=44)	29/44 (66%)	12/17 (71%)	17/27 (63%)	0.83
Parenti di primo grado con storia di malattia psichiatrica (n=27)	21/27 (78%)	7/9 (78%)	14/18 (78%)	0.53
Parenti di primo grado con storia di malattia autoimmune o malattia infiammatoria (n=45)	30/45 (67%)	12/17 (71%)	18/28 (64%)	0.53

La differenza tra le medie ottenute è stata valutata con il "student t test". La differenza tra le proporzioni è stata valutata con il test "v2".

Il decorso della malattia è riportato nella Tabella 2. La maggior parte dei pazienti PANS e non-PANS (89%) ha manifestato un corso recidivante/remittente della malattia e il 74% generalmente è ritornato alla normalità dopo la fase acuta, come riferito da genitori e psichiatri (M.T. e K.C.). Tre pazienti hanno avuto un decorso statico-cronico: uno di questi pazienti è stato ricoverato in una struttura psichiatrica, poco dopo la presentazione presso la nostra clinica, a causa della violenza estrema, e gli altri due pazienti hanno sviluppato movimenti coreici. Di questi due pazienti con decorso cronico-statico e movimenti coreici, uno aveva avuto una infezione GAS accertata e l'altro, oltre a non presentare infezione GAS, non presentava titoli ASO e anticorpi anti-DNasi B pur avendo avuto contatti familiari accertati con infezioni GAS. Questi due ultimi pazienti sono stati inclusi nell'analisi globale perché i sintomi DOC predominavano nel quadro clinico complessivo, mentre i movimenti coreici non interferivano con le attività della vita quotidiana di questi pazienti. Due pazienti sono stati classificati con "decorso progressivo": un paziente si è ipotizzato avesse una malattia simile al lupus cerebrale (titoli ANA positivi, anticorpi antifosfolipidi positivi [b 2-glicoproteina anticorpi], trombocitopenia [piastrine inferiore a 100.000 / mm³, in assenza di farmaci incriminati]). All'altro paziente è stata diagnosticata un'encefalite autoimmune con deterioramento della parola e della cognizione (oltre a DOC e ad altri sintomi psichiatrici), positivo per marcatori autoimmuni aspecifici, ha avuto un'immediata risposta positiva ai corticosteroidi per via endovena ad alti dosaggi. Entrambi questi ultimi due pazienti hanno avuto una risposta positiva con l'immunosoppressione aggressiva e una ricaduta quando il trattamento immunosoppressivo è stato interrotto.

La prevalenza di sintomi psichiatrici è riportata nella Tabella 3. L'ansia è il sintomo più diffuso e l'anoressia il meno comune. Tutti i pazienti hanno soddisfatto i criteri sintomatologici secondari richiesti, ma solo il 40% ha avuto un esordio brusco qualificandoli per la diagnosi di PANS. Solo il 17% presentava prove documentate di infezioni GAS (entro 12 settimane prima o durante la manifestazione dei sintomi) e/o elevati titoli streptococco al momento dell'esordio, oltre ad avere un'insorgenza acuta dei sintomi. La maggior parte dei pazienti non erano stati valutati per l'infezione da streptococco prima o all'esordio dei sintomi e, quindi, la presenza di eventuali infezioni GAS era sconosciuta. I punteggi relativi alla gravità dei sintomi e i punteggi relativi al carico sostenuto da chi assisteva i pazienti, erano molto elevati. I pazienti avevano un alto tasso di sintomi somatici (disturbi del sonno, frequenza urinaria, enuresi, sintomi gastrointestinali) e di amplificazione sensoriale (iperacusia, fotofobia, dolore generalizzato), i

cui dettagli sono riportati nella **Tabella 4**. I pazienti avevano anche alti tassi di pensiero suicida, idee aggressive, comportamento violento, psicosi (vedi **Tabella 4**).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione medica al momento dell'ammissione e ad ogni visita di controllo, inclusi un esame fisico completo e un esame della storia medica passata. I risultati più comuni degli esami immunologici ed reumatologici (riportati nella **Tabella 5**), hanno evidenziato un'alta incidenza di dolore scheletrico assiale e condizioni correlate ad artrite infiammatoria. Per 6 pazienti si è ipotizzato che l'artrite sia stata innescata da un'infezione (artrite reattiva), sulla base dello schema, della tempistica, dei sintomi e della durata limitata dell'artrite. I rimanenti pazienti presentavano un quadro clinico di artrite lieve ma persistente, e hanno soddisfatto i criteri clinici per la diagnosi di artrite correlata ad entesite, spondiloartrite, o artrite psoriasica; in questi casi, non è stato chiaro se l'artrite era stata attivata dall'infezione oppure no. Le anomalie ematologiche ed immunologiche sono riportate nella **Tabella 5**, ma devono essere interpretate con cautela, perché i campioni di sangue sono stati esaminati retrospettivamente ed è possibile che le infezioni possano aver distorto i risultati, dato che i campioni di sangue per gli esami di laboratorio sono stati in genere prelevati al momento del deterioramento dello stato clinico del paziente. I disturbi motori più comuni nel gruppo PANS e non-PANS, includevano tic semplici (21% e 32% rispettivamente), tic complessi (5% e 4%, rispettivamente), corea (5% e il 7%, rispettivamente), e movimenti coreiformi (11% e 0% rispettivamente).

Tabella 2. Decorso della malattia psichiatrica in 47 pazienti che sono stati valutati consecutivamente presso la nostra clinica PANS di Stanford, che hanno soddisfatto i criteri sintomatologici per la PANS; solo il gruppo di pazienti con esordio acuto dei sintomi ha soddisfatto completamente i criteri PANS.

Decorso della malattia	Totale (n=47)	Esordio acuto (gruppo PANS) (n=19)	Esordio subacuto (gruppo non-PANS) (n=28)	Significatività*
Pazienti con andamento recidivante/remittente (n=42) che:	42 (89%)	16 (84%)	26 (93%)	0.60
- dopo la fase acuta ritornano alla normalità	31 (74%)	12 (75%)	19 (73%)	0.71
- dopo la fase acuta non ritornano alla normalità	8 (19%)	3 (19%)	5 (19%)	0.71
- dopo la fase acuta decorso poco chiaro o variabile	3 (6%)	1 (6%)	2 (8%)	
Cronicità (i sintomi persistono invariati)	2 (5%)	1 (7%)	1 (4%)	0.60
Decorso progressivo (i sintomi peggiorano)	3 (8%)	2 (13%)	1 (4%)	0.60

* La differenza tra le proporzioni è stata valutata con il test "v2".

Ai pazienti con psicosi (n=11) e/o decorso cronico, stabile, o progressivo (n=5), abbiamo effettuato un pannello di esami per encefalite paraneoplastica e autoimmune (Mayo Medical Laboratory), e tutti tranne uno sono risultati negativi. L'unico positivo per tali anticorpi presentava titoli bassi e non corrispondeva al fenotipo clinico per tale diagnosi; quindi il risultato è stato valutato come aspecifico e non rilevante per la malattia del paziente.

Tabella 3. Frequenza di ogni sintomo PANS nei 47 pazienti valutati consecutivamente.

	Porzione di pazienti che soddisfano ciascuno di questi sintomi PANS (n=47)	Esordio acuto (gruppo PANS) (n=19)	Esordio subacuto (gruppo non-PANS) (n=28)	Significatività*
Sintomi principali PANS:				
Disturbo ossessivo compulsivo (DOC)	44 (94%)	17 (90%)	27 (96%)	0.09
Restrizioni alimentari	13 (28%)	9 (47%)	4 (14%)	0.03
Sintomi minori PANS (nuovi o intensificati):				
Ansia	43 (92%)	18 (95%)	25 (89%)	0.51
Disturbi dell'umore	42 (89%)	18 (95%)	24 (86%)	0.23
Irritabilità/aggressività	39 (83%)	15 (79%)	24 (86%)	0.83
Regressione comportamentale	29 (62%)	11 (58%)	18 (64%)	0.71
Peggioramento scolastico	37 (79%)	16 (84%)	21 (75%)	0.44
Anomalie sensoriali/motorie	43 (92%)	18 (95%)	25 (89%)	0.40
Sintomi somatici	40 (85%)	17 (90%)	23 (82%)	0.83
Pazienti che soddisfano i criteri sintomatologici (almeno 1 tra i principali e 2 tra i minori)	47 (100%)	19 (100%)	28 (100%)	
Pazienti che soddisfano i criteri PANS	8 (17%)	8 (42%)	0 (0%)	
Media del punteggio PANS rispetto alla gravità dei sintomi durante la fase acuta (tabella supplementare) (n=32)	41 (range = 14-50, SD = 12)	44 (range = 20-50, SD = 9)	39 (range = 14-50, SD = 13)	0.22 (t = 1.27, df = 30)
Media del Caregiver Burden Inventory (CGB) (figura supplementare) (n=22)	45 (SD = 21)	51 (SD = 24)	42 (SD = 20)	0.38 (t = 0.91, df = 20)

* Tutte le statistiche sono state eseguite con il **Pearson v2**, tranne le ultime due (**PANS Severity Score** e **Caregiver Burden Score**), che sono entrambi **test t** indipendenti.

PANDAS, Disturbo pediatrico neuropsichiatrico autoimmune associato a streptococco.

Abbiamo cercato di raccogliere dati su infezioni e malattie segnalate, sospettate di essere associate con la malattia psichiatrica; tuttavia, questo tipo di raccolta dati ha avuto limitazioni significative (illustrate nella discussione); quindi, i seguenti dati devono essere interpretati con cautela e devono essere utilizzati solo per pianificare futuri studi prospettici. Una malattia entro le 3 settimane precedenti o durante lo sviluppo dei primi sintomi PANS, è stata comunemente riscontrata nei pazienti con DOC di tipo PANS e DOC non-PANS (84% e 93% rispettivamente). I sintomi principali della malattia comprendevano febbre (47% e 25% rispettivamente), mal di gola (42% e 14% rispettivamente), infezioni alle vie respiratorie superiori (URI) (5% e 18%, rispettivamente), mialgie e/o artralgie (11% per entrambe i gruppi), sinusiti (11% e 0%, rispettivamente), otiti medie (5% e 4%, rispettivamente), rash (5% e 4%, rispettivamente), sintomi di gastroenterite (rispettivamente 11% e 4%), mal di testa (0% e 4% rispettivamente), e affaticamento (0% e 4% rispettivamente). Infezioni GAS documentate entro le 12 settimane di sviluppo dei sintomi psichiatrici, sono state riscontrate nel gruppo PANS e non-PANS alla presentazione (21% vs. 61%) e al momento di almeno una riacutizzazione grave (74% vs. 39%). IgM positive per *Mycoplasma* (dato non confermato con l'esame PCR) sono state riscontrate al momento della presentazione (5% vs. 7%) o al momento di almeno una riacutizzazione (26% contro 18%); tuttavia, questo esame è stato effettuato solo su pazienti con sospetti sintomi clinici di infezione da *Mycoplasma*. Altre malattie segnalate entro le 3 settimane precedenti all'esordio dei sintomi o durante la presentazione, includevano: sinusite e/o otite media (5), impetigine (1), infezioni dentali (1), vaccinazione (1), reazione anafilattica (1), e dolore all'anca ad esordio acuto che ha richiesto ospedalizzazione (2). Altre malattie segnalate entro le 3 settimane precedenti all'esordio o durante gravi riacutizzazioni dei sintomi includevano: otite media e/o sinusite (19), infezioni delle vie urinarie (1), reazioni anafilattiche (1), mononucleosi (1), polmonite (1), impetigine (1), e riacutizzazione della malattia infiammatoria/artrite (1). Nel 16% del gruppo PANS e nel 21% del gruppo non-PANS, i genitori sostenevano che nessuna malattia aveva preceduto i sintomi neuropsichiatrici. Tuttavia, nel 63% dei pazienti PANS e nel 61% dei pazienti non-PANS, i genitori riferivano che tutti o la maggior parte dei peggioramenti erano stati preceduti da un'infezione. Questi sono dati soggettivi raccolti attraverso il nostro questionario per i genitori; non sono state raccolte date o informazioni temporali certe relative alle infezioni e alle successive riacutizzazioni. I genitori hanno anche riferito di un alto tasso di infezioni sinopolmonari e/o tonsilliti ricorrenti sul questionario relativo alla storia medica, sia nel gruppo PANS, che nel gruppo non-PANS (rispettivamente 47% e 44%).

Tabella 4. Sintomi somatici, atti di violenza e psicosi, riportati nella cartella clinica di 47 pazienti al momento della presentazione presso la clinica PANS.

<i>Altri sintomi - nuovi o intensificati al momento della manifestazione o della riacutizzazione grave della sintomatologia psichiatrica</i>	<i>Totale (n=47)</i>	<i>Esordio acuto (gruppo PANS) (n=19)</i>	<i>Esordio subacuto (gruppo non-PANS) (n=28)</i>	<i>Significatività</i>
Disturbi del sonno	39 (83%)	16 (84%)	23 (82%)	0.85
Affaticamento generale	34 (72%)	11 (58%)	23 (82%)	0.07
Non sentirsi riposati al mattino	27 (57%)	9 (47%)	18 (64%)	0.25
Problemi urinari (poliuria, enuresi, altri)	21 (45%)	11 (58%)	10 (36%)	0.12
Perdita di peso	26 (55%)	12 (63%)	14 (50%)	0.47
Sintomi gastrointestinali	18 (38%)	8 (42%)	10 (36%)	0.44
Debolezza con o senza intolleranza allo sforzo fisico	41 (87%)	16 (84%)	25 (89%)	0.28
Mal di testa	5 (11%)	2 (11%)	3 (11%)	0.68
Amplificazioni sensoriali				
Ipersensibilità al tatto	30 (64%)	13 (68%)	17 (61%)	0.41
Iperacusia	21 (45%)	10 (53%)	11 (39%)	0.20
Fotofobia	28 (60%)	13 (68%)	15 (54%)	0.24
Ipersensibilità olfattiva e gustativa	35 (74%)	14 (74%)	21 (75%)	0.59
Dolore generalizzato	31 (66%)	13 (68%)	18 (64%)	0.77
Questionario e/o intervista strutturata sulla violenza	(n=42)	(n=18)	(n=24)	
Qualsiasi tipo di pensiero suicida	17 (40%)	8 (44%)	9 (38%)	0.23
- Idee suicide	17 (40%)	8 (44%)	9 (38%)	
- Gestii suicidi	6 (14%)	2 (11%)	4 (17%)	
- Intento suicida	1 (2%)	1 (6%)	0 (0%)	
Qualsiasi tipo di pensiero omicida	8 (19%)	3 (17%)	5 (21%)	0.85
- Idee omicide	8 (19%)	3 (17%)	5 (21%)	
- Gestii	4 (10%)	1 (6%)	3 (13%)	
- Intento omicida	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Danneggiamento/danno derivato da atti violenti	25 (60%)	11 (61%)	14 (58%)	0.64
- A sè stessi	15 (36%)	6 (33%)	9 (38%)	
- Agli altri	18 (43%)	7 (39%)	11 (46%)	
- Ad oggetti	21 (50%)	8 (44%)	13 (54%)	
Atti violenti tali da mettere in pericolo di vita	6 (14%)	2 (11%)	4 (17%)	0.15
Psicosi (allucinazioni)	11 (26%)	4 (22%)	7 (29%)	0.41

* I sintomi secondari qui elencati erano nuovi o fortemente intensificati al momento della presentazione o nella fase acuta della malattia psichiatrica. I dati sono stati ottenuti attraverso questionari e interviste ai pazienti. Abbiamo valutato idee o tendenza al suicidio, all'omicidio, alla violenza, al provocare o autoprovocarsi lesioni, e la tendenza alla psicosi attraverso questionari somministrati ai pazienti e attraverso interviste strutturate.

Discussione

Quarantasette pazienti valutati presso la *Stanford Children's PANS Clinic* presentavano DOC pronunciato e/o sintomi di restrizione alimentare e significativi sintomi psichiatrici concomitanti, tra cui ansia, disturbi dell'umore, comportamento regressivo, deterioramento accademico, disturbi sensoriali e sintomi somatici. Tutti questi pazienti hanno soddisfatto i criteri sintomatologici secondari per la PANS (**tabella 3**), mentre una frazione più piccola, ma clinicamente importante (40%) ha soddisfatto i criteri per PANS con un esordio brusco dei sintomi. La minoranza dei pazienti (17%) ha soddisfatto i criteri per la PANDAS. Tuttavia, molti pazienti senza una storia precedente di infezioni GAS non sono stati valutati appieno per la malattia streptococcica (tampone faringeo e coltura, coltura perianali, titoli ASO e anti-DNasi B) prima o durante la presentazione iniziale, e sospettiamo che la PANDAS sia stata sottodiagnosticata nella nostra coorte di pazienti. L'età di esordio del nostro gruppo di pazienti era più alta confrontata con l'età media riportata nelle relazioni precedenti di giovani con PANS e PANDAS (Swedo et al 1998;. Bernstein et al 2010;. Murphy et al 2012, 2015); riteniamo che il nostro risultato rifletta una stima imprecisa a causa della piccola popolazione di pazienti studiati. Inoltre, molti pazienti hanno riferito di aver avuto in precedenza lievi episodi simili alla PANS, ma non abbiamo corretto l'età di insorgenza sulla base di questi episodi psichiatrici non documentati, anche se riteniamo che questi episodi precedenti possano essere stati la prima presentazione della PANS in questi pazienti. La concomitanza di sintomi psichiatrici inseriti in un certo numero di categorie diagnostiche, non è un fatto unico nella PANS (**tabella 3**). Ad esempio, il DOC pediatrico non-PANS è spesso associato a tic, disturbi dell'umore, disturbi d'ansia e deficit di attenzione/iperattività (ADHD) (Peterson et al 2001;. O'Rourke et al 2011;. Gomes de Alvarenga et al . 2012; Selles et al 2014). Al di fuori del contesto PANS, molti dei nostri pazienti potrebbero essere altrimenti diagnosticati con più disturbi psichiatrici. I sintomi DOC nel nostro gruppo PANS si sono rivelati gravi, simili a quelli di bambini con DOC non-PANS. Molti di loro hanno trascorso molte ore ogni giorno a svolgere attività compulsive, e molti dei nostri pazienti hanno riferito un immaginario violento grave e persistente. Nella maggior parte dei casi, l'immaginario violento era fonte di ansia (soprattutto ansia di separazione). L'umore depresso (compresi gli episodi depressivi) e la labilità dell'umore erano comuni. I pazienti e le famiglie hanno riferito spesso di idee, gesti e intenti suicidi e omicidi nei pazienti, (**Tabella 4**). I comportamenti impulsivi pericolosi, come ad esempio il tentativo di saltare fuori dall'auto in movimento o dalle finestre, erano comuni. I pazienti sono stati segnalati anche per aver manifestato violenza verso sé stessi, i membri della famiglia, e/o oggetti. Nessuna persona è morta o è stata ricoverata in ospedale a causa di infortuni. Anche sintomi psicotici sono stati segnalati anche in alcuni pazienti, tra i quali allucinazioni visive e uditive.

Tabella 5. Esami reumatologici e immunologici in 47 pazienti che hanno soddisfatto i criteri PANS, valutati presso la *Stanford Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndromes (PANS) Clinic* ; solo il gruppo ad esordio acuto ha soddisfatto pienamente i criteri PANS

<i>Valutazioni mediche</i>	<i>Percentuale (%) di pazienti con accertamenti medici (n=47)</i>	<i>Esordio acuto gruppo PANS (n=19)</i>	<i>Esordio subacuto gruppo non-PANS (n=28)</i>	<i>Significatività tra gruppi PANS e non-PANS*</i>
Segnalati dolori al collo e/o alla schiena e/o alle articolazioni sacroiliache	19/47 (40%)	5/19 (26%)	14/28 (50%)	0.56
Pazienti che soddisfano i criteri per mal di schiena di origine infiammatoria	10/47 (21%)	4/19 (21%)	6/28 (21%)	0.45
Pazienti con almeno un episodio coerente con artrite reattiva o artrite persistente (artrite correlata con entesite, artrite correlata con spondiloartropatia o artrite psoriasica).	13/47 (28%)	6/19 (32%)	7/28 (25%)	0.61
Eruzioni eritematose piatte transitorie	6/47 (13%)	0/19 (0%)	6/28 (21%)	0.03
Elevati marcatori infiammatori ESR / CRP	3/43 (7%)	0/17 (0%)	3/26 (12%)	0.15
Marcatori reumatologici/autoimmuni				
ANA (titoli > 1:160)	7/43 (16%)	5/18 (28%)	2/25 (8%)	0.19
Anticorpi antiistone (>1.0 Elisa)	6/41 (15%)	4/16 (25%)	2/25 (8%)	0.27
Anticorpi antitiroide a)	3/41 (7%)	2/16 (13%)	1/25 (4%)	0.11
Anticorpi anti-transglutaminasi dei tessuti	4/37 (11%)	1/14 (7%)	3/23 (13%)	0.38
Anticorpi associati a più di una malattia	7/44 (16%)	4/18 (22%)	3/26 (12%)	0.40
Pannello encefalite autoimmune/Paraneoplastica (Mayo Medical Laboratory) positivo	1/16 (6%)	0/5 (0%)	1/3 (33%)	0.16
Anomalie ematologiche in almeno un esame di laboratorio (al momento della presentazione o al momento dell'esordio acuto)				
Monocitosi	20/47 (43%)	9/19 (47%)	11/28 (39%)	0.58
Eosinofilia	14/47 (30%)	8/19 (42%)	6/28 (21%)	0.13
Neutropenia	3/47 (6%)	2/19 (11%)	1/28 (4%)	0.34
Anemia	7/47 (15%)	3/19 (16%)	4/28 (14%)	0.89
Analisi delle immunoglobuline				
IgG basse	6/21 (29%)	1/7 (14%)	5/14 (36%)	0.41
IgA basse	5/21 (24%)	1/7 (14%)	4/14 (29%)	0.31
IgM basse	6/21 (29%)	1/7 (14%)	5/14 (36%)	0.21
Qualunque ipogammaglobulinemia	11/23 (48%)	2/9 (22%)	9/14 (64%)	0.06
IgE elevate	2/14 (14%)	0/5 (0%)	2/9 (22%)	0.08
Bassa vitamina D	4/42 (10%)	2/16 (13%)	2/26 (8%)	0.66

a)Anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi.

* La differenza tra le proporzioni è stata valutata con il test "v2". ESR=velocità di sedimentazione eritrocitaria; CRP= la proteina C-reattiva; ANA=anticorpi antinucleari.

Preesistenti sintomi neuropsichiatrici - come ansia, sintomi ADHD, e disturbi dell'umore - erano comuni in entrambi i gruppi (esordio acuto e esordio subacuto) dei pazienti della nostra coorte, ma questi sintomi erano di solito subclinici, e non avevano causato invalidità significative. È possibile che questa patologia premorbosa costituisse i postumi di infezioni precedenti, non diagnosticate e/o di reazioni infiammatorie. Pertanto, il riscontro di sintomi neuropsichiatrici preesistenti non dovrebbe dissuadere medici e ricercatori dal considerare la possibilità di trovarsi davanti ad un caso di PANS e dall'indagare fattori scatenanti infettivi e infiammatori.

La maggior parte dei pazienti presentavano un corso della malattia recidivante/remittente (89%) e la minoranza (11%) presentava un decorso statico/cronico o progressivo, che potrebbe essere indicativo di una malattia diversa. In generale, il decorso della maggior parte delle malattie autoinfiammatorie - che dipendono da anomalie del sistema immunitario innato - tende ad essere recidivante/remittente, mentre le malattie autoimmuni (che dipendono dal sistema immunitario adattativo, cioè, cellule T e cellule B) sono tipicamente a decorso cronico/progressivo (Masters et al. 2009). Oltre alle malattie autoinfiammatorie, le malattie infiammatorie postinfettive (ad esempio, la febbre reumatica acuta e l'artrite reattiva) seguono un andamento recidivante/remittente con peggioramenti ad ogni fase acuta che alla fine portano in alcuni casi ad un evolversi della malattia (ad esempio, a seguito della febbre reumatica acuta si possono avere danni alla valvola cardiaca). Sono necessarie ulteriori ricerche per mappare il decorso della malattia nei pazienti PANS, e valutare la correlazione con infezioni e fenotipi immunologici.

Malattie autoimmuni e altre malattie infiammatorie sono state segnalate per essere predominanti nei familiari di primo grado dei nostri pazienti con e senza PANS. Ciò è coerente con quanto riportato dai familiari dei giovani con PANDAS (Murphy et al. 2010). Sia i pazienti PANS che quelli non-PANS frequentemente manifestavano malattie autoimmuni e/o malattie infiammatorie coesistenti; le più comuni erano mal di schiena infiammatorio (21%), artrite persistente o reattiva (28%), malattia celiaca presunta (11%). I pazienti con malattia celiaca presunta avevano alti titoli di anticorpi TTG, e hanno riportato un miglioramento dei sintomi gastrointestinali con la dieta priva di glutine; tuttavia, questi pazienti/famiglie non hanno eseguito esami di conferma tramite endoscopia/biopsia, a causa della gravità della malattia psichiatrica. Il tasso di positività dei titoli ANA nella nostra coorte PANS (28%) è superiore a quello riportato in bambini sani (Hilario et al 2004;.. Malleson et al 2010; Satoh et al 2012; Sperotto et al 2014), ma è un dato che può riflettere la presenza di infezioni recenti. Anche se i titoli anticorpali anti-istoni e antitiroidei erano superiori a quelli attesi sulla base dei range di riferimento del nostro laboratorio, questi range di riferimento non erano abbinati per età alla nostra coorte di pazienti; pertanto, non possiamo trarre conclusioni definitive da questi dati. Dato che tutti gli esami del sangue di laboratorio sono stati eseguiti durante la presentazione o durante le recidive della malattia, le anomalie ematologiche e immunologiche (Tabella 5) potevano essere determinate da aberrazioni secondarie a infezioni recenti. Sono necessarie ulteriori indagini sulle deviazioni immunologiche specifiche e riproducibili (nel tempo) e sulla presenza di infezioni concomitanti prima di trarre conclusioni da questi dati.

Oltre all'elevata predominanza di malattia autoimmune riportata nei familiari, sono stati frequentemente riportati disturbi psichiatrici in parenti di primo grado. Questa "duplice vulnerabilità" per le malattie autoimmuni e per le malattie psichiatriche non è una scoperta nuova, come riportano relazioni precedenti relative a PANDAS, depressione, sindrome di Tourette, autismo, schizofrenia e altri disturbi psichiatrici (Morer et al 2008; Leckman e Vaccarino 2014; Stagi et al 2014). Recenti scoperte genetiche nella sindrome di Tourette, autismo, e schizofrenia, possono supportare ulteriormente questa teoria della "duplice vulnerabilità" (Gesundheit et al 2013; Postale e Appenzeller 2014; Stringer et al 2014). Le famiglie possono condividere geni che portano ad una propensione per la disfunzione immunitaria e la malattia psichiatrica, o ad un meccanismo che collega le due. È possibile che i parenti possano aver sofferto di una malattia simil-PANS non riconosciuta quando erano giovani, malattia che ha segnato l'esordio della malattia psichiatrica, considerata comune e idiopatica. Anche se questa è una speculazione da parte nostra, riteniamo che la presenza di malattie psichiatriche in membri della famiglia non dovrebbe dissuadere i medici e ricercatori dal considerare la diagnosi di PANS.

Le infezioni sono considerate un fattore scatenante per la PANS (Swedo et al. 2010). Fatta eccezione per le infezioni GAS, nessuna infezione è stata definitivamente collegata alla PANS. La nostra raccolta di dati è limitata, a causa dei pregiudizi e dei controlli limitati che circondano la presentazione e le fasi acute di malattia di questi pazienti prima di accedere presso la nostra clinica PANS. Pertanto, non siamo in grado di trarre alcuna conclusione in questo momento per quanto riguarda il ruolo delle infezioni nello scatenare l'esordio e le riacutizzazioni della malattia sia nel gruppo PANS che nel gruppo non-PANS.

Sulla base di un'indagine condotta sui genitori, la maggior parte ha riferito che la malattia precedeva generalmente il deterioramento neuropsichiatrico in entrambi i gruppi. Anche se molti hanno segnalato faringiti GAS, altri hanno riferito di malattie sconosciute o poco chiare. Il controllo per l'infezione GAS spesso non è stato spesso condotto in occasione delle manifestazioni iniziali di DOC, presumibilmente a causa della mancanza di consapevolezza e di linee guida per i medici volte ad aiutarli ad effettuare i controlli medici necessari al momento della comparsa del DOC. Inoltre, le prove di un'infezione GAS possono andare perse utilizzando solo un test rapido per streptococco, utilizzando un tampone faringeo impropriamente raccolto, o non riuscendo a rilevare infezioni GAS localizzate in altre zone, come quella perianale. Si è già appurato inoltre, che il 27% dei bambini sani non monta una risposta anticorpale

ASO e anti-DNase B (Shet et al. 2003). Dato che le infezioni GAS sono comuni durante l'infanzia e forse sono una coincidenza in questa popolazione, è anche difficile stabilire la causalità nei pazienti con test positivo. Tuttavia, c'è un numero consistente di studi che collega le infezioni GAS con il DOC, restrizioni alimentari e disturbi del movimento, tra cui la Corea e i tic (Husby et al 1976. Swedo et al 1989, 1993, 1998;. Mercadante et al 2000;. Leonard e Swedo 2001; Kirvan et al 2003;.. Hoffman et al 2004; Singer et al 2004;. Kirvan et al 2006, 2007,.. Murphy et al 2007; Yaddanapudi et al 2010;. Brimberg et al 2012;. Lotan et al 2014;. Toufexis et al 2014;. Williams e Swedo 2014).

Non siamo in grado pienamente di interpretare i dati relativi al Micoplasma, perché la sierologia IgM ha scarso valore predittivo positivo (52%) (Chang et al 2014.); speriamo di esplorare ulteriormente questo possibile fattore scatenante infettivo con test più specifici in futuro (Micoplasma PCR). Il Micoplasma è stato segnalato per essere un possibile agente patogeno eziologico nell'encefalite striata, ma non specificamente nel DOC ad esordio acuto (Candler e Dale 2004 Dale e Brilot 2012).

Anche se molti genitori riferiscono della possibile associazione tra infezioni e insorgenza o riacutizzazione dei sintomi psichiatrici, è difficile sapere se queste infezioni sono una coincidenza o sono una causalità. Come già detto, noi riteniamo che vi siano sufficienti dati pubblicati per sostenere il collegamento tra infezioni GAS precedenti come fattore scatenante eziologico per il DOC ad esordio acuto, per alcune anomalie di movimento, ed eventualmente, per le restrizioni alimentari (Swedo et al 1998;. Leonard e Swedo 2001; Toufexis et al 2014;. Williams e Swedo 2014), ma non è noto se anche altre infezioni sono coinvolte nel percorso causale, né se le infezioni GAS svolgano o meno un ruolo prevalente nei pazienti che non sono descritti come aventi sintomi ad insorgenza acuta. Sono necessari studi prospettici ben progettati per esplorare meglio le connessioni tra infezioni e deterioramenti psichiatrici. Oltre alla febbre reumatica acuta e all'artrite reattiva, il collegamento tra infezioni, autoimmunità e disfunzione immunitaria è postulata in molte malattie autoimmuni, tra cui il Lupus (Esposito et al 2014;.. Nelson et al 2014) e la vasculite associata ad anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA) (Sanders et al. 2004). L'infezione in sé stessa può non essere il problema principale, ma piuttosto lo sono le conseguenze infiammatorie che si sviluppano dopo che l'infezione è passata.

Gli esami di laboratorio condotti sui pazienti, hanno rilevato un alto tasso di deviazioni ematologiche e immunologiche dallo standard (**Tabella 5**), tra le quali calo delle immunoglobuline; il significato clinico rimane sconosciuto, tuttavia, potrebbe essere più rilevante per le malattie precedenti. Sono necessari studi prospettici per determinare la rilevanza degli immunofenotipi descritti nella presente relazione, con analisi più dettagliate comprese misurazioni ripetute nel tempo in correlazione con infezioni e fasi acute di sintomatologia psichiatrica.

I pazienti in nostra coorte presentavano sintomi somatici gravi che spesso compromettevano la loro vita, tra cui disturbi del sonno, sintomi urinari (spesso estrema poliuria) non attribuibili ad infezioni, amplificazione sensoriale (iperacusia, fotosensibilità, ipersonnia, sensibilità al tatto), e dolore generalizzato (**Tabella 4**). La conferma con risultati di neuroimaging può aiutare a chiarire se i circuiti cerebrali coinvolti in questi sintomi si sovrappongono con i circuiti cerebrali che si ritiene siano coinvolti con DOC e restrizioni alimentari. Se il paziente denuncia uno stato di debolezza e intolleranza all'esercizio, questo può riflettere la perdita generale della forza fisico o essere un effetto secondario di stanchezza, dolore e umore depresso.

Sebbene la maggior parte dei pazienti non abbia riferito del dolore ai loro genitori e/o ai medici di base, i risultati del nostro esame fisico, del colloquio clinico, e del questionario sul dolore, dimostrano che la maggior parte dei pazienti (il 68% nel gruppo PANS e 64% nel gruppo non-PANS) effettivamente ha fatto esperienza di dolori, tra i quali "dolori lancinanti", dolori agli arti, dolori articolari, e/o dolori miofasciali. Molti pazienti (26% del gruppo PANS e il 50% del gruppo non-PANS) hanno riferito di dolori al collo e/o mal di schiena e/o dolore sacro-iliaco (**Tabella 5**). Inoltre, il 21% dei pazienti in entrambi i gruppi ha soddisfatto i criteri per la diagnosi di dolore infiammatorio alla schiena (età di insorgenza inferiore ai 40 anni, esordio insidioso, miglioramento con l'esercizio fisico, nessun miglioramento con il riposo, dolori durante la notte che migliorano alzandosi e muovendosi) (Sieper et al. 2009). La diagnosi di mal di schiena infiammatorio indica clinicamente la necessità di ulteriori controlli (compreso l'imaging, che è spesso, ma non sempre, normale nelle fasi iniziali), farmaci anti-infiammatori, e il monitoraggio da parte di un reumatologo.

Limiti

Questo studio ha diversi limiti, tra i quali il scarso affidamento alla memoria dei genitori, il piccolo numero di pazienti analizzati, la possibilità di non aver registrato tutte le infezioni precedenti (discussa in precedenza), ed errori di valutazione. In studi retrospettivi, l'affidarsi a resoconti basati sulla memoria e la mancanza di cartelle cliniche dettagliate che possano documentare l'insorgenza della malattia, può portare ad errori di classificazione dei pazienti. Molti pazienti si sono presentati presso la nostra clinica anni dopo la comparsa dei sintomi iniziali; pertanto l'anamnesi raccolta era soggetta a tali resoconti riguardo la tempistica dell'esordio e la storia delle infezioni. Sebbene la dipendenza dai resoconti dei genitori sia una potenziale debolezza, siamo riusciti a reperire le cartelle cliniche a sostegno del racconto dei genitori. Tuttavia, la documentazione nella cartella clinica a volte è risultata incerta per quanto riguarda la tempistica d'insorgenza. Inoltre, spesso i pazienti non erano sempre stati valutati dal pediatra di

base nel periodo di esordio dei sintomi, così gli esami relativi alle infezioni GAS non sono stati eseguiti nella maggior parte dei pazienti. Pertanto, le infezioni GAS e la conseguente comparsa di PANDAS sono probabilmente sottostimate.

Studi futuri cercheranno di utilizzare criteri di inclusione più severi per ridurre al minimo la possibilità di errori basati sulla raccolta dati e riuscire a seguire nel tempo i bambini a rischio. Anche se nel nostro campione il gruppo ad esordio acuto non differiva significativamente dal gruppo ad insorgenza subacuta nell'analisi iniziale delle caratteristiche mediche e psichiatriche, questo studio potrebbe non aver individuato tutte le differenze. Inoltre, gli studi sulla funzione immunitaria che sono stati eseguiti, erano test di controllo. Certamente un'immunofenotipizzazione più dettagliata dovrebbe essere eseguita al fine di valutare le differenze immunitarie tra questi gruppi, differenze che potrebbero o non potrebbero spiegare le differenze nella presentazione di questi pazienti (esordio acuto <>subacuto).

Futuri studi, più estesi e con dati dettagliati correlati con una immunofenotipizzazione più approfondita, potrebbero suggerire ai ricercatori le differenze che distinguono ulteriormente i due tipi. Errori di valutazione potrebbe essere la conseguenza del tremendo impatto della malattia su questi bambini. Questi pazienti hanno sofferto di sintomi psichiatrici, comportamentali e fisici molto gravi, gravità che si è riflessa nei punteggi così alti rispetto all'invalidità, e sull'elevato grado di presa in carico riferito dai genitori (**Tabella 3**). È comprensibile che gli operatori sanitari medici e le famiglie che si occupano di pazienti gravemente malati cerchino assistenza medica presso la nostra clinica, più frequentemente di quanto non venga fatto per pazienti moderatamente o lievemente compromessi. Poiché la consapevolezza rispetto alla PANS cresce, forse il profilo della popolazione cambierà.

Conclusione

I pazienti che si sono presentati presso la nostra clinica PANS presentavano una grave compromissione psicosociale valutato attraverso la *PANS Impairment Scale* e la *Caregiver Burden* (entrambi disponibili in questo articolo online all'indirizzo www.liebert.com/jcap), ma solo il 40% dei pazienti hanno soddisfatto completamente i criteri PANS avendo avuto un esordio brusco dei sintomi. Oltre a DOC, ansia, disturbi dell'umore, deterioramento cognitivo, e altri sintomi precedentemente descritti in comorbidità con la PANS, i pazienti che si sono presentati presso la nostra clinica avevano anche alti tassi di violenza e psicosi. A causa della natura multidisciplinare della nostra clinica, i pazienti sono stati valutati per dolori di varia natura, malattie reumatiche, e immunodeficienza. Non possiamo trarre conclusioni definitive sui tassi di queste condizioni immuno-correlate, poiché ci sono errori di valutazione per quanto riguarda la popolazione di pazienti che ha scelto di essere valutata presso la nostra clinica. Sono necessari studi più ampi e più approfonditi per comprendere il sistema immunitario nei pazienti con PANS e malattie simil-PANS.

Rilevanza clinica

I bambini che si presentano con insorgenza acuta dei sintomi DOC o con sintomi di restrizione alimentare, devono essere attentamente valutati per la PANS, poiché spesso hanno comorbidità mediche e grave compromissione psicosociale. Dovrebbero essere intraprese una serie di valutazioni per valutare sottostanti infezioni e malattie infiammatorie secondo le linee guida stabilite dalla *2013 PANS Consensus Conference* (Chang et al. 2015). Coloro che si prendono cura di questi pazienti possono chiedere una valutazione per PANS e/o PANDAS, ma non tutti questi casi soddisferanno completamente i criteri PANS e PANDAS, criteri che richiedono che i sintomi si sviluppino e raggiungano la massima intensità in un periodo di 24-36 ore. I medici di base e gli psichiatri possono essere aiutati nella valutazione, sapendo che alcuni bambini con esordio subacuto o insidioso di sintomi neuropsichiatrici, somigliano sotto molti aspetti a quelli con PANS e PANDAS. Se si sospetta una malattia PANDAS o simil-PANS, la valutazione delle infezioni, in particolare delle infezioni GAS e di malattie infiammatorie, può suggerire intuizioni diagnostiche che altrimenti non verrebbero ad essere quando si è in presenza di gravi sintomi psichiatrici.

Informativa

Il Dr. Chang è un consulente non pagato per *Bristol-Myers Squibb*, *GlaxoSmithKline (GSK)*, e *Lilly*. Fa parte del *Data and Safety Monitoring Board for Sunovion*. Negli ultimi 2 anni, ha ricevuto sostegno alla ricerca da *GSK* e *Merck*. Gli altri autori non hanno nulla da dichiarare.

References

- Bernstein GA, Victor AM, Pital 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.
- Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, Klein J, Moses AE, Somnier FE, Leckman JF, Swedo SE, Cunningham MW, Joel D: Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: A novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 37:2076-2087, 2012.
- Candler PM, Dale RC: Three cases of central nervous system complications associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Neurol* 31:133-138, 2004.

Chang HY, Chang LY, Shao PL, Lee PI, Chen JM, Lee CY, Lu CY, Huang LM: Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect* 47: 137–144, 2014.

Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham M, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE: Clinical evaluation of youth with pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:3–13, 2015.

Dale RC, Brilof F: Autoimmune basal ganglia disorders. *J Child Neurol* 27:1470–1481, 2012.

Esposito S, Bosis S, Semino M, Rigante D: Infections and systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33:1467–1475, 2014.

Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, Witowski ME, Dubbert B, Swedo SE: A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 45:1564–1571, 1999.

Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, Lerer B, Zachor DA, Prochazka V, Melamed M, Kristt DA, Steinberg A, Shulman C, Hwang P, Koren G, Walfisch A, Passweg JR, Snowden JA, Tamouza R, Leboyer M, Farge-Bancel D, Ashwood P: Immunological and autoimmune considerations of autism spectrum disorders. *J Autoimmun* 44:1–7, 2013.

Gomes de Alvarenga P, de Mathis MA, Dominguez Alves AC, do Rosario MC, Fossaluzza V, Hounie AG, Miguel EC, Rodrigues Torres A: Clinical features of tic-related obsessive-compulsive disorder: results from a large multicenter study. *CNS Spectr* 17:87–93, 2012.

Hilario MO, Len CA, Roja SC, Terreri MT, Almeida G, Andrade LE: Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* 43:637–642, 2004.

Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI: A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci* 24:1780–1791, 2004.

Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abidin ZH, Williams RC, Jr.: Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 144:1094–1110, 1976.

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, 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.

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.

Leckman JF, Vaccarino FM: Editorial commentary: "What does immunology have to do with brain development and neuropsychiatric disorders?" *Brain Res* 2014 [Epub ahead of print].

Leonard HL, Swedo SE: Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 4:191–198, 2001.

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.

Mahmud FH, Lteif AN, Renaud DL, Reed AM, Brands CK: Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: Case report and review. *Pediatrics* 112:686–690, 2003.

Malleson PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoek M, Spencer CH: Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children – When to use it and what to do with a positive titer. *Pediatr Rheumatol Online J* 8:27, 2010.

Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL: Horror autinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol* 27:621–668, 2009.

Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario-Campos MC, do Valle R, Marques-Dias MJ, Kiss MH, Leckman JF, Miguel EC: The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 157:2036–2038, 2000.

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.

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

Murphy TK, Storch EA, Turner A, Reid JM, Tan J, Lewin AB: Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuroimmunol* 229: 243–247, 2010.

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

Murphy TK, Gerardi DM, Leckman JF: Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 37:353–374, 2014.

Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Athill EP, Hanks CE, Lewin AB, Storch EA, Toufexis MD, Dadlani GH, Rodriguez CA: Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric Syndrome phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:14–25, 2015.

Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N: Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 23:596–605, 2014.

Novak M, Guest C: Application of a multidimensional caregiver burden inventory. *Gerontologist* 29:798–803, 1989.

O'Rourke JA, Scharf JM, Platko J, Stewart SE, Illmann C, Geller DA, King RA, Leckman JF, Pauls DL: The familial association of tourette's disorder and ADHD: The impact of OCD symptoms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B:553–560, 2011.

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.

Peterson BS, Pine DS, Cohen P, Brook JS: Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:685–695, 2001.

Postal M, Appenzeller S: The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmun Rev* 14:30–35, 2014.

Sanders JS, Stassen PM, van Rossum AP, Kallenberg CG, Stegeman CA: Risk factors for relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: Tools for treatment decisions? *Clin Exp Rheumatol* 22:594–101, 2004.

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

Selles RR, Storch EA, Lewin AB: Variations in symptom prevalence and clinical correlates in younger versus older youth with obsessive-compulsive disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 45:666–674, 2014.

Shet A, Kaplan EL, Johnson DR, Cleary PP: Immune response to group A streptococcal C5a peptidase in children: Implications for vaccine development. *J Infect Dis* 188:809–817, 2003.

Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, Dougados M, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Rudwaleit M: New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 68:784–788, 2009.

Singer HS, Loisel CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH: Antibasal ganglia antibodies in PANDAS. *Mov Disord* 19:406–415, 2004.

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* 57:788–792, 2005.

Sperotto F, Cuffaro G, Brachi S, Seguso M, Zulian F: Prevalence of antinuclear antibodies in schoolchildren during puberty and possible relationship with musculoskeletal pain: A longitudinal study. *J Rheumatol* 41:1405–1408, 2014.

Stagi S, Rigante D, Lepri G, Bertini F, Matucci-Cerinic M, Falcini F: Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Autoimmun Rev* 13:1236–1240, 2014.

Stringer S, Kahn RS, de Witte LD, Ophoff RA, Derks EM: Genetic liability for schizophrenia predicts risk of immune disorders. *Schizophr Res* 159:347–352, 2014.

Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, Wald ER: High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 146:246–249, 1989.

Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, Rettew DC: Sydenham's chorea: Physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 91:706–713, 1993

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

Swedo SE, Schrag A, Gilbert R, Giovannoni G, Robertson MM, Metcalfe C, Ben-Shlomo Y, Gilbert DL: Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD: Is there a connection? PANDAS: horse or zebra? *Neurology* 74: 13971399, 2010.

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 Ther* 2, 2012.

Toufexis MD, Hommer R, Gerardi DM, Grant P, Rothschild L, D'Souza P, Williams K, Leckman J, Swedo SE, Murphy TK: Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 25: 48–56, 2015.

Williams KA, Swedo SE: Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res*, 2014 [Epub ahead of print].

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:

Jennifer Frankovich, MD MS

Division of Pediatrics

Department of Pediatric Rheumatology

Stanford University School of Medicine

700 Welch Road, Suite 301, MC: 5896

Palo Alto, CA, 94301

E-mail: jfranko@stanford.edu