

## Disturbi e restrizioni alimentari nei bambini PANDAS/PANS

**Megan D. Toufexis, DO,<sup>1</sup> Rebecca Hommer, MD,<sup>2</sup> Diana M. Gerardi, MA,<sup>1</sup> Paul Grant, MD,<sup>2</sup>  
Leah Rothschild, BA,<sup>2</sup> Precilla D'Souza, NP,<sup>2</sup> Kyle Williams, MD,<sup>3,4</sup>  
James Leckman, MD, PhD,<sup>5</sup> Susan E. Swedo, MD,<sup>2</sup> and Tanya K. Murphy, MD, MS,<sup>1,6</sup>**

<sup>1</sup>Division of Pediatric Neuropsychiatry, Rothman Center, Department of Pediatrics, University of South Florida, St. Petersburg, Florida.

<sup>2</sup>Pediatrics & Developmental Neuroscience Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland.

<sup>3</sup>Pediatric Neuropsychiatry and Immunology Clinic, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

<sup>5</sup>Child Study Center, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, University of South Florida, Tampa, Florida.

This research was supported (in part) by the Intramural Research Program of the NIMH, including protocol 11-M-0058 (NCT01281969).

### Abstract

**Obiettivi:** L'esordio improvviso clinicamente significativo di restrizioni alimentari è una caratteristica distintiva della presentazione clinica di alcuni dei casi di Sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto (PANS). Le restrizioni nell'assunzione di cibo, sono in genere alimentate da timori di contaminazione; dalla paura di soffocare, vomitare, o deglutire; e/o da problemi sensoriali, concernenti la consistenza, il gusto dei cibi, o da problemi olfattivi. Tuttavia può anche essere presente un problema di distorsione della propria immagine corporea. Viene studiata la presentazione clinica del disturbo alimentare della PANS e messa a confronto con quella di altri disturbi alimentari.

**Metodi:** Descriviamo qui 29 pazienti che hanno soddisfatto i criteri diagnostici per PANS. La maggior parte di loro inoltre presentava evidenze che i sintomi potrebbero essere conseguenza di infezioni da batteri streptococcici del gruppo A (PANDAS sottogruppo di PANS).

**Risultati:** Le presentazioni cliniche sono degne di nota per la predominanza maschile (2: 1 M: F), per la giovane età dei bambini colpiti (media = 9 anni; intervallo 5-12 anni), per l'acutezza di insorgenza dei sintomi, e per la presenza di sintomi neuropsichiatrici in comorbidità.

**Conclusioni:** il rifiuto di cibo associato alla PANS viene confrontato con i sintomi elencati nel nuovo Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5 ° ed. (DSM-V) per la diagnosi di disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione di cibo (ARFID). Vengono discusse le implicazioni dei trattamenti terapeutici utilizzati, così come gli orientamenti per ulteriori ricerche.

### Introduzione

Oltre alla comparsa improvvisa ("nell'arco di una notte") dei classici sintomi ossessivo-compulsivi, l'improvviso manifestarsi di una ridotta e limitata assunzione di cibo è uno dei sintomi che definiscono diagnosticamente la Sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto (PANS) (Swedo et al. 2012). Sono state ipotizzate eziologie multiple per la PANS, che vanno da malattie genetiche e immunologiche a sequele postinfettive. Quando i sintomi sono preceduti da un'infezione da streptococco gruppo A (GAS), la condizione è denominata "Disturbo neuropsichiatrico autoimmune pediatrico associato a infezioni da streptococco" (PANDAS) (Swedo et al. 1998). Nel 1997, Sokol e Gray hanno descritto i primi casi di "anoressia PANDAS" (PANDAS-AN), presso il Reparto di disturbi alimentari della clinica Menninger (Sokol e Gray 1997). In particolare, i pazienti PANDAS-AN descritti erano in età prepuberale, temevano l'aumento di peso a causa di problemi di dismorfismo corporeo, e manifestavano sintomi temporalmente correlati ad un'infezione GAS. Altri studi documentano colture GAS positive in giovani con esordio improvviso di paura di soffocare e rifiuto di deglutire (Henry et al. 1999). Queste osservazioni danno un contributo al vasto corpo di letteratura medica che documenta quanto le infezioni virali e batteriche possano determinare la comparsa di sintomi di restrizione alimentare ad esordio acuto (Patton et al 1986; Parco et al 1995; Sokol e Gray 1997; Simon 1998; Sokol 2000 Watkins et al. 2001. Storch et al 2004; Calkin e Carandang 2007). Le malattie sistemiche, tra cui malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico (Toulany et al. 2014), sono state segnalate come causa di insorgenza di sintomi di restrizione alimentare attraverso la disregolazione immunitaria. Anche l'anoressia nervosa (AN) è stata ipotizzata come conseguenza di una perdita di appetito correlata al protrarsi di una malattia, in grado di produrre un'eccessiva perdita di peso (Dally 1969; Beumont et al 1978.) e successivamente lo sviluppo di un'immagine del proprio corpo distorta.

Nei giovani con PANDAS, i sintomi di restrizione alimentare sono stati riscontrati nel contesto di timori ossessivi sulla contaminazione, oltre che nel contesto di un'improvviso manifestarsi della paura di deglutire, soffocare, o

vomitare, paure spesso associate a problemi di tipo sensoriale (ad esempio relativi alla consistenza del cibo percepita o all'aspetto stesso del cibo). In rari casi, questi timori comportano un rifiuto da parte del bambino di ingerire qualsiasi cosa per via orale compresi eventuali liquidi. I timori di contaminazione possono condurre ad un ridotto apporto alimentare di tutti o di alcuni cibi (Bernstein et al. 2010). Ad esempio, un bambino con PANDAS è stato segnalato per l'eccessiva paura di soffocare e la paura di contaminazione, timori che lo hanno portato alla completa cessazione del consumo di cibo e alla perdita del 10% del peso corporeo (Storch et al. 2004). Un altro resoconto descrive in maniera dettagliata l'improvvisa insorgenza di ossessioni circa il soffocamento, accompagnata dal rifiuto di deglutire, in associazione con una cultura positiva GAS (Henry et al. 1999). Comportamenti di restrizioni alimentari inoltre sono stati riscontrati secondariamente ad una insorgenza ex-novo di distorsioni dell'immagine corporea in cui il paziente si vedeva "troppo grasso" o "senza un addome scolpito" (Swedo et al. 2012). Sino ad oggi poco è stato pubblicato sulle restrizioni alimentari nella PANS. Riportiamo l'esperienza con 29 pazienti che hanno soddisfatto i criteri PANS e che hanno manifestato sintomi di restrizioni alimentari ad esordio acuto.

## Metodi

I pazienti descritti qui hanno partecipato a sperimentazioni cliniche presso l'Istituto Nazionale di Salute Mentale (NIMH) o presso il *Rothman Center of Neuropsychiatry* presso la *University of South Florida* (USF). Tutti i soggetti hanno soddisfatto i criteri per PANDAS o PANS e hanno manifestato un'improvvisa comparsa di comportamenti di restrizione alimentare o di rifiuto del cibo. I bambini che partecipavano alla sperimentazione NIMH (n=16) facevano parte di una coorte più ampia, arruolata in uno studio sulle immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) per il trattamento della PANDAS (NCT01281969). Questo studio è stato approvato dal *National Institutes of Health (NIMH) Central Nervous System (SNC) Institutional Review Board (IRB)*; i genitori hanno fornito consenso informato e i bambini hanno dato il loro assenso per la partecipazione allo studio. Bambini inclusi nelle sperimentazioni cliniche della *University of South Florida* (n = 13) provenivano da tre differenti studi, e la maggior parte di loro faceva parte di una più ampia coorte di partecipanti ad uno studio che ha valutato l'utilizzo di azitromicina come trattamento per la PANS (n=10; NCT01617083, 6119-128.500). Questi studi sono stati approvati dal *University of South Florida Institutional Review Board*; i genitori hanno fornito il consenso informato e i bambini l'assenso per la partecipazione allo studio. Tutti i pazienti hanno soddisfatto completamente i criteri per la PANS; alcuni hanno esibito anche prove documentate di precedenti infezioni GAS e, di conseguenza, hanno soddisfatto i criteri per la PANDAS. I dati relativi sono riassunti nella [tabella 1](#).

## Valutazioni

La gravità dei sintomi è stata misurata utilizzando la *Children's Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)* (Scahill et al. 1997) e la *Yale globale Tic Severity Scale (YGTSS)* (Leckman et al. 1989). Tutte le valutazioni sono state condotte o esaminate da medici qualificati con esperienza in disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) pediatrico e disordini da tic. I sintomi in comorbidità sono stati individuati utilizzando le liste di sintomi PANS/PANDAS oltre che valutando i sintomi ritenuti presenti durante la valutazione clinica.

I test di laboratorio per l'infezione da streptococco includevano i titoli antistreptolisinico O (ASO) e anti-DNasi-B. A causa delle differenze nelle standardizzazioni di laboratorio, i risultati differivano tra i siti (NIMH e USF). Le soglie utilizzate nei diversi siti per designare i gruppi in categorie elevate o non elevate, erano le seguenti: ASO > 160 IU/mL per età 0-6 anni e > 200 IU/mL per età 7-17 anni (USF); età 5-17 anni > 640 IU/mL (NIMH); anti-DNase B > 60 U/mL per età 0-6 anni e > 170 U/mL per età 7-17 (USF); > 375 U/mL (NIMH). I prelievi sono stati eseguiti dal laboratorio di ricerca clinica USF, o per i soggetti NIMH, dal *Mayo Medical Laboratories* a Rochester, Minnesota.

## Risultati

29 bambini sono i soggetti di questa relazione, di cui 20 maschi (69%) e 9 femmine (31%), con età media di 9 anni (range 5-12 anni). Tutti i bambini hanno manifestato sintomi ossessivo-compulsivi, con una media *CY-BOCS* = 30.1 (-5.2 SD). 18 bambini presentavano tic, con una media *YGTSS* = 16,6 (-7,9 SD) (vedi [tabella 1](#)). 2/3 (n=19) dei bambini (il 66%) hanno riferito che le loro restrizioni alimentari erano causate da timori di contaminazione (vedi [tabella 2](#)). Di quelli con paura di contaminazione, 12 avevano paure che coinvolgevano germi, 3 avevano paura che riguardavano il veleno, e ognuno aveva timori di allergeni, candeggina, droghe illecite, o di "spirito e personalità di altre persone". Altri hanno espresso timore di vomitare (28%, n = 8) o soffocare (21%, n=6). Oltre alle restrizioni alimentari, 5 pazienti (17,2%) rifiutavano di ingoiare la propria saliva, e altri 5 hanno rifiutato qualsiasi alimento per alcuni giorni o più a lungo. 3 bambini (10%) hanno espresso preoccupazione per il peso e la forma del proprio corpo. Il cambiamento di peso (in chili) medio è stato di -4.21 (-5,85 SD) e la mesia del cambiamento di peso corporeo in percentuale è stato di -4,89% (1,91 kg/-2,66 SD). Nel campione USF, 12 su 13 casi, e nel campione NIMH 14 su 16 casi, i pazienti presentavano DOC generalizzato oltre ai sintomi di restrizione alimentare. La durata media della malattia era di 2,68 mesi (-1,68 SD). Per i sintomi neuropsichiatrici PANS, vedere [tabella 3](#). 18 bambini (62%) sono stati confermati positivi per il test GAS rapido o per la coltura, in prossimità o al momento dell'insorgenza della PANS (vedi [tabella 1](#)).

**Tabella 1. Dati demografici dei pazienti, storia premorboza, punteggi base e risultati di laboratorio**

Paziente	Sesso	Età al momento della valutazione	Episodi psichiatrici precedenti	Storia medica	Episodi infettivi o esposizione	CYBOCS	YGTSS	ASO	Anti Dnase-B
1	F	5	-	Crup T&A	Esposizione a meningite virale	37	26	NL	NL
2	F	8	SAD (disturbo d'ansia da separazione)	-	Micoplasma pneumoniae confermato	30	0	NL	NL
3	M	9	Tic (leggero)	Eczema, infezioni GAS e alle alte vie respiratorie	Infezioni GAS confermate	29	16	NL	↑
4	M	5	-	Frequenti infezioni da stafilococco	Esposizione ad infezioni GAS	35	9	↑	↑
5	M	8	-	Frequenti infezioni GAS e alle alte vie respiratorie	Infezioni GAS confermate	31	0	NL	↑
6	M	11	-	Frequenti infezioni GAS	Infezioni GAS confermate	13	0	↑	↑
7	M	12	Tic (leggero)	Asma, frequenti infezioni GAS	Esposizioni ad infezioni GAS	33	16	↑	↑
8	M	9	ADHD e disturbo affettivo stagionale	Frequenti infezioni GAS T&A	Esposizioni a virus	31	9	NL	NL
9	M	9	-	Frequenti infezioni GAS	Infezioni GAS confermate	34	0	↑	↑
10	F	12	-	Frequenti infezioni alle alte vie respiratorie	Micoplasma pneumoniae confermato	37	0	↑	NL
11	M	12	Tic (leggero)	Asma e allergie	Infezioni croniche alle alte vie respiratorie	29	34	NL	NL
12	M	10	ADHD	Allergie	Infezioni GAS confermate	31	9	NL	NL
13	F	8	-	-	Esposizioni ad infezioni GAS (test rapido negativo)	27	18	↑	↑
14	M	7	ADHD, Disordine di integrazione sensoriale, deficit del linguaggio, tic (lieve)	Eczema, convulsioni febbrili infantili	Infezioni GAS confermate	27	4	NL	NL
15	M	12	-	Asma, frequenti infezioni GAS	Infezioni GAS confermate	24	0	NL	NL
16	M	11	Deficit del linguaggio	Asma	Infezioni GAS confermate	28	15	↑	↑
17	M	10	-	Frequenti infezioni GAS, frequenti otiti medie, PE miringotomia timpanica	Infezioni GAS confermate	28	12	↑	↑
18	M	7	-	Frequenti infezioni GAS, frequenti otiti medie, PE miringotomia timpanica	Infezioni GAS confermate	25	0	NL	↑
19	F	9	Ansia	Asma, soppressione surrenalica borderline conseguente all'utilizzo di corticosteroidi per via inalante, ipotiroidismo borderline, frequenti infezioni GAS	Infezioni GAS confermate	32	0	NL	NL
20	M	8	-	Frequenti otiti medie, scarlattina	Infezioni GAS confermate	37	0	↑	NL
21	F	6	-	-	Esposizioni ad infezioni GAS (test rapido negativo)	31	13	↑	↑
22	F	7	-	GERD	Esposizioni ad infezioni GAS (test rapido negativo)	34	18	NL	NL
23	M	12	-	-	Infezioni GAS confermate	36	29	↑	↑
24	F	8	-	Asma, allergie alimentari	Esposizioni ad infezioni GAS (test rapido negativo)	31	21	NL	NL
25	M	12	-	Frequenti infezioni GAS, tonsillectomia	Infezioni GAS confermate	22	0	NL	NL
26	F	9	-	-	Infezioni GAS confermate	27	19	NL	NL
27	M	10	ADHD	PE miringotomia timpanica, T&A	Infezioni GAS confermate, influenza confermata	33	8	N/A	N/A
28	M	6	-	Frequenti infezioni GAS, frequenti otiti medie, T&A, tic con EBV	Infezioni GAS confermate	35	23	↑	↑
29	M	9	-	Frequenti infezioni GAS, frequenti otiti medie	Infezioni GAS confermate	26	0	↑	NL

CYBOCS=Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; YGTSS=Yale Global Tic Severity Scale; ASO, antistreptolisina O; SAD= Disturbo d'ansia da separazione; T&A=asportazione di tonsille e adenoidi; GAD=Disordine d'ansia generalizzata; URI=Infezioni delle alte vie respiratorie; ADHD=Disordine da deficit di attenzione/ipercattività; PE=miringotomia timpanica, GERD=malattia da reflusso gastrointestinale; EBV=Epstein-Barr virus.

6 bambini sono stati esposti a infezioni GAS. Esposizioni o infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* (MP) erano evidenti in 4 bambini su 12 esaminati, di cui 3 (tutti maschi) sono risultati positivi alle IgG e negativi alle IgM per *Mycoplasma pneumoniae*; una paziente femmina è risultata positiva a *M.Pneumoniae* sia per IgG che per IgM. Alcuni bambini hanno manifestato più di un fattore scatenante infettivo.

### Casi selezionati

**Paziente 8.** Il paziente 8 era un maschio di 8 anni che ha presentato infezioni alle alte vie respiratorie un mese dopo l'improvvisa insorgenza di gravi paure di contaminazione ad esordio acuto, rifiuto del cibo e tic. La storia medica passata era significativa per un'infezione virale (sintomi gastrointestinali [GI]) che aveva preceduto immediatamente i sintomi PANS, e una storia di infezioni GAS frequenti nell'arco della sua vita che lo avevano portato alla tonsillectomia e all'asportazione delle adenoidi. La storia psichiatrica premorbose era degna di nota per il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e il disturbo d'ansia da separazione (SAD). L'esame fisico ha rilevato solo livedo reticularis di grado moderato. Il paziente ha iniziato ad avere paura di morire all'improvviso mentre lui e la sua famiglia si trovavano al ristorante. Pensava di avere una reazione allergica, e nonostante gli sforzi per placare la sua ansia, iniziò ad avere un attacco di panico. Anche se non aveva una storia di allergie alimentari, ha poi sviluppato paure di contaminazione legate agli allergeni negli alimenti, rifiutandosi di mangiare cibo solido. La madre ha riferito che quando ha tentato di dargli del pane tostato, lui ha rifiutato di mangiare cominciando ad ansimare. Oltre agli allergeni, il paziente esprimeva la preoccupazione che "farmaci di altre persone" fossero nel suo cibo. Al momento della valutazione, un mese dopo l'insorgenza dei sintomi, i genitori hanno riferito che il bambino aveva perso 2 libbre (3% del suo peso corporeo). Tutti i valori di laboratorio erano nei limiti della norma, tra cui i titoli per streptococco e per *Mycoplasma*. Spinta dal desiderio disperato di convincerlo a mangiare, la madre ha cominciato a dargli false pillole anti-allergiche (caramelle Tarts), per farlo mangiare di più. Tuttavia questo espediente è fallito presto, e le paure di contaminazione del ragazzo sono aumentate al punto in cui il suo apporto alimentare si limitava all'assunzione di soli liquidi. Ha iniziato il trattamento con azitromicina, entro un mese le sue preoccupazioni circa gli allergeni e l'avvelenamento da farmaci sono quasi scomparse, e il paziente ha ricominciato a mangiare e a bere normalmente.

**Paziente 12.** Il paziente 12 era un maschio di 10 anni con una storia di ADHD, che si è presentato presso il *NIMH* con un'improvvisa insorgenza grave di DOC e una paura specifica: le sue mani e le labbra erano state contaminate dalla candeggina. E' risultato positivo per infezione GAS ed è stato vicino ai fratelli che sono risultati positivi per infezione GAS prima dell'improvvisa comparsa dei suoi sintomi. L'infezione GAS è stata trattata con un ciclo di cinque giorni di azitromicina. Dopo le infezioni GAS dei bambini, la madre ha pulito la casa con la candeggina, e poco dopo, il paziente ha sviluppato l'ossessione che ogni cibo che toccava si contaminava con la candeggina che lo avrebbe danneggiato o ucciso. Anche quando la madre ha eliminato la candeggina, il bambino non le ha più permesso di preparare il cibo, perché credeva che lei fosse "contaminata". Quando il padre ha eseguito lavori nei campi utilizzando fertilizzanti, il bambino ha iniziato a credere che anche suo padre fosse "contaminato". Il bambino ha poi cominciato a sputare o a buttare via il cibo che toccava le sue mani o le sue labbra. Cercava di continuo rassicurazioni dai suoi genitori chiedendo, "E' candeggina questa? La candeggina mi ucciderà?" Ha quindi iniziato a dedicarsi in maniera ossessiva alla pulizia, facendosi docce, lavandosi le mani, lavandosi continuamente i denti. Ha iniziato a mangiare solo cibo tagliato per lungo, alla julienne, in modo da poter ingerire il cibo senza toccarlo con le labbra, e alla fine ha rifiutato di mangiare del tutto. Questa paura di contaminazione è aumentata al punto che non voleva ingoiare la propria saliva, e a scuola tratteneva la saliva in bocca fino a quando non poteva andare in bagno e sputare. A causa delle intense paure di contaminazione, il bambino ha limitato il suo apporto calorico a 800/1000 calorie al giorno, senza un vero desiderio di perdere peso e senza manifestare insoddisfazione rispetto alla propria immagine corporea. Diceva di avere fame ed era angosciato dalla sua incapacità di mangiare, esprimendo idee suicide quando era particolarmente frustrato. Non appena è stato inserito nello studio *NIMH*, gli è stata prescritta penicillina come profilassi contro le infezioni GAS, e IVIG 2g/kg, per un ciclo di 2 giorni. Sei settimane più tardi, il paziente e i suoi genitori hanno riferito un miglioramento del 90-95% dei suoi sintomi.

**Paziente 13.** Il paziente 13 era una femmina di 8 anni che aveva avuto un'improvvisa comparsa di sintomi DOC che includevano una propensione eccessiva a confessare, preoccupazioni su ciò che era giusto e sbagliato, e paure di contaminazione. Era stata esposta a infezioni GAS a scuola, e lei e le sue tre sorelle avevano avuto sintomi simil-influenzali, risultando però negative al test per faringite GAS. Alla sua prima visita presso il *NIMH*, i titoli ASO erano 403 (normale per l'età), mentre i titoli anti-DNAse-B erano elevati, a 397. La più sana tra le sorelle, la paziente ha subito un drastico cambiamento di personalità, manifestando estremo perfezionismo e preoccupazioni per la morale. Continuava a confessare di aver fatto qualcosa di sbagliato o cattivo di proposito, quando in realtà non aveva fatto nulla. Continuava a scusarsi di continuo esprimendo un senso di colpa per aver compiuto presunte trasgressioni e colpendosi sulla testa o adottando altri comportamenti autolesivi. Al momento della presentazione presso il *NIMH*, la maniacalità della ragazza era aumentata a tal punto che lei sentiva "di non meritare di mangiare" o di fare altre cose piacevoli, come guardare la televisione. Rifiutava soprattutto di mangiare cibi che lei considerava "trattati", come i

biscotti e altri alimenti con zucchero. Insisteva sul fatto che la madre non imballasse il suo cibo, e se la madre confezionava del cibo, lei rifiutava di mangiarlo, lo riportava a casa o lo regalava agli amici. Durante il colloquio strutturato, la paziente ha ammesso di essere un po' preoccupata del suo aspetto, sostenendo che una bambola irrealisticamente sottile rappresentasse un ideale a cui aspirare. A questa paziente è stato prescritto un ciclo di 2 settimane di amoxicillina da un medico esterno\*, 3 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi. Due settimane più tardi (e 4 settimane prima dell'arruolamento nello studio), è stato prescritto da un medico esterno acido amoxicillina-clavulanico per la profilassi GAS; questo farmaco è stato assunto dalla paziente per tutta la durata della partecipazione allo studio NIMH. Presso il NIMH, la paziente è stata trattata con IVIG, ottenendo un pieno recupero con solo una leggera ansia generalizzata residua. I suoi genitori hanno riferito che lei ha continuato ad essere una mangiatrice selettiva, ma che la sua assunzione di cibo è adeguata.

**Table 2. Food-Related Symptoms and Behaviors**

Paziente	Sesso	Età al momento della valutazione	Paure collegate all'alimentarsi	Comportamenti correlati all'alimentarsi	Peso in chilogrammi (kg) (cambiamento del peso corporeo in %)	Durata della malattia
1	F	5	Paura di contaminazione, di germi, paura di vomitare	Alimentazione restrittiva	0	3 mesi
2	F	8	Paura di soffocare	Rifiuto dei cibi solidi, rifiuto di ingoiare la saliva	-2.3 (10)	3 mesi
3	M	9	Paura di contaminazione, di germi, paura di vomitare	Rifiuto di cibarsi finché il padre non è presente	+2.3 (4)	2 mesi
4	M	5	Paura di soffocare e di vomitare	Alimentazione restrittiva	-1.8 (9)	4 mesi
5	M	8	Paura di contaminazione:veleno	Alimentazione restrittiva	0	1
6	M	11	Disgusto per l'odore e il sapore del cibo	Alimentazione restrittiva	-1.4 (4.6)	2 mesi
7	M	12	Paura di contaminazione: droghe vietate	Alimentazione restrittiva	-7.7 (14)	3 mesi
8	M	9	Paura di contaminazione:allergeni	Alimentazione restrittiva	-0.9 (3)	6 mesi
9 <sup>a</sup>	M	9	Paura di contaminazione: germi	Rifiuto di consumare cibo che è stato in casa	-1.8 (6)	1 mese
10 <sup>a</sup>	F	12	Paura di contaminazione: germi	Rifiuto di mangiare e bere per 3 giorni, rifiuto di mangiare e bere se non cibi e bevande preparate da lui stesso	-5.9 (11)	2 mesi
11	M	12	Paura di contaminazione: presenza di tracce di altro nel cibo	Alimentazione restrittiva, rifiuto di ingoiare la saliva	-3.6 (8.3)	2 mesi
12	M	10	Paura di contaminazione: candeggina	Non permettere che il cibo tocchi le labbra, rifiuto di cibi solidi, rifiuto di ingoiare la saliva	Si (valore non disponibile)	1 mese
13	F	8	Sensazione di non meritare di mangiare o fare cose piacevoli, preoccupazione della propria immagine corporea	Alimentazione restrittiva	Si (valore non disponibile)	2 mesi
14	M	7	Paura di contaminazione:veleno	Alimentazione restrittiva, rifiuto di ingoiare la saliva	Si (valore non disponibile)	2.5 mesi
15	M	12	Paura di contaminazione:germi	Alimentazione restrittiva	0	5 mesi
16	M	11	Paura di contaminazione:veleno	Rifiuto di mangiare per giorni	0	5 mesi
17	M	10	Paura di contaminazioni: germi	Alimentazione restrittiva	0	8 mesi
18	M	7	Paura di soffocare (1 episodio)	Diminuzione dell'appetito	0	3 mesi
19	F	9	Paura di contaminazione:germi	Alimentazione restrittiva, assunzione ridotta di liquidi	-1.8 (4.5)	< 1 mese
20	M	8	Paura di contaminazione: germi, paura di vomitare	Alimentazione restrittiva	0	3 mesi
21	F	6	Paura di soffocare	Alimentazione restrittiva	Si (valore non disponibile)	3 mesi
22	F	7	Preoccupazione di essere sovrappeso	Alimentazione restrittiva	Si (valore non disponibile)	1 mese
23	M	12	Paura di contaminazione: germi, paura di vomitare	Alimentazione restrittiva	-1.8 (4)	4 mesi
24	F	8	Paura di contaminazione: germi, paura di vomitare, paura di soffocare	Rifiuto di cibarsi per 3 giorni	0	1.5 mesi
25 <sup>a</sup>	M	12	Paura di vomitare	Rifiuto di cibarsi	-5.9 (13)	2 mesi
26	F	9	Paura di vomitare	Alimentazione restrittiva	0	1 mese
27	M	10	Paura di soffocare, preoccupazione di essere sovrappeso	Rifiuto di cibarsi, rifiuto di ingoiare la saliva	-7.7 (18)	3 mesi
28	M	6	Paura di contaminazione: germi	Alimentazione restrittiva, complessi rituali per cibarsi	-4.5 (13)	1 mese
29	M	9	Paura di contaminazione: germi, preoccupazione di essere sovrappeso	Alimentazione restrittiva	-0.9 (3)	2 mesi

25<sup>a</sup> : Il bambino è stato ricoverato in seguito a disidratazione.

**Paziente 24.** Il paziente 24 era una bambina di 7 anni con storia medica e psichiatrica premorboza senza eventi degni di nota, che si è presentata presso il *NIMH* denunciando la comparsa di DOC ad esordio acuto che ha avuto inizio nove mesi prima della valutazione. A quel tempo ha iniziato a manifestare un bisogno compulsivo di portarsi appresso continuamente un secchio di plastica, per paura di dover vomitare. Aveva paura di soffocare e successivamente si è rifiutata di mangiare per 3 giorni consecutivi. Ha sviluppato una paura ossessiva nei confronti dei contaminanti e paura del male che le sarebbe potuto capitare. È diventata anche insolitamente irritabile e aggressiva, manifestando una grave ansia da separazione, regressione comportamentale, disattenzione, iperattività e insonnia. Un test rapido per infezioni GAS effettuato in quel periodo è risultato negativo, ma le è stata prescritta cefalexina. La cefalexina non ha avuto alcun effetto terapeutico percepibile, quindi dopo 5 giorni il pediatra ha interrotto la somministrazione di cefalexina prescrivendo un ciclo di amoxicillina. Entro 36 ore dall'inizio della somministrazione di amoxicillina, la bambina è stata descritta come "ritornata al 90% del suo stato normale", secondo i genitori. L'amoxicillina è stata assunta dalla paziente per 6 settimane, poi interrotta per 5 giorni, riprendendo l'assunzione a causa di un peggioramento comportamentale e dell'ansia; l'assunzione si è protratta per 5 mesi. Dopo l'esposizione ad un'infezione GAS contratta da un parente, i suoi sintomi sono improvvisamente ricomparsi includendo anche sintomi da restrizione alimentare secondari ai timori di contaminazione e all'ossessione di poter soffocare. Il test GAS rapido è risultato negativo, e non è stata condotta una coltura. Durante questo periodo è continuata l'assunzione di amoxicillina, oltre ad un breve ciclo di azitromicina prescritto dal pediatra. La somministrazione di amoxicillina è continuata durante l'arruolamento nello studio *NIMH*, e in concomitanza con l'infusione per lo studio in doppio cieco di IVIG/placebo ha prodotto una riduzione della gravità dei sintomi nell'arco di 8 settimane.

**Tabella 3. Sintomi neuropsichiatrici ad esordio acuto**

	Totale (%) (n=29)	M (%) (n=20)	F (%) (n=9)	NIMH (%) (n=16)	USF (%) (n=13)
Labilità dell'umore	26 (90%)	18 (90%)	8 (89%)	15 (94%)	11 (85%)
Disattenzione e/o iperattività	23 (80%)	14 (70%)	9 (100%)	14 (88%)	9 (69%)
Ansia da separazione	22 (76%)	14 (70%)	8 (89%)	15 (93%)	7 (54%)
Regressione comportamentale	20 (69%)	15 (75%)	5 (56%)	12 (75%)	8 (62%)
Tic	19 (66%)	12 (60%)	7 (78%)	11 (69%)	8 (62%)
Disgrafia	15 (52%)	9 (45%)	6 (67%)	8 (50%)	7 (54%)
Comportamento oppositivo o aggressivo	14 (48%)	8 (40%)	6 (67%)	10 (63%)	4 (31%)
Enuresi/Urinazione frequente	13 (45%)	9 (45%)	4 (44%)	7 (44%)	6 (46%)
Sensibilità sensoriale	12 (41%)	7 (35%)	5 (56%)	6 (38%)	6 (46%)
Psicosi	6 (21%)	5 (25%)	1 (11%)	3 (19%)	3 (23%)

M, male; F, female; NIMH, National Institute of Mental Health; USF, University of South Florida.

## Discussione

I bambini nella serie di casi qui descritti, hanno manifestato sintomi di restrizione alimentare ad insorgenza acuta e ossessioni concomitanti circa contaminazione, avvelenamento, vomito, o soffocamento. In alcuni casi sono comparsi disturbi alimentari secondariamente a problemi sensoriali o a distorsioni della propria immagine corporea. Oltre all'assunzione limitata di cibo, i bambini manifestavano anche metodi compulsivi di preparazione del cibo (ad esempio tagliandolo e posizionandolo in un certo modo, annusandolo, e "decontaminandolo"), limitandone l'assunzione (ad esempio evitando cibi sulla base di consistenza, colore, odore), o rifiutandolo del tutto. Due terzi dei bambini presentavano paure ossessive rispetto a cibo o bevande contaminati, e 5 hanno rifiutato di ingoiare la saliva a causa delle preoccupazioni di contaminazione. 18 dei 29 casi (62%) avevano avuto infezioni GAS documentate, allo stesso momento o poco prima della comparsa dei sintomi comportamentali; i rimanenti 11 bambini erano stati esposti a infezioni GAS (n=6) o avevano avuto un'altra infezione (n=5). La prova di una recente esposizione a *M. Pneumoniae* è stata dimostrata in un paziente con IgM positive per *M. pneumoniae* (il *Mycoplasma pneumoniae* è stato preso in considerazione nello sviluppo di sequele neurologiche [Yis x et al. 2008]), in particolare è stato preso in considerazione nella patogenesi dei disordini da tic (Muller et al., 2000, 2004) ed è stato proposto come fattore scatenante per la PANS (Swedo et al. 2012). Sintomi secondari quali enuresi, disturbi del sonno, ansia, e labilità emotiva, così come i movimenti avventizi, sono comunemente associati con l'insorgenza della PANS (Bernstein et al. 2010) e sono risultati spesso presenti nei casi qui analizzati (vedi **Tabella 3**).

Il mimetismo molecolare è una teoria proposta nell'eziologia della PANDAS (Kirvan et al. 2006) e viene anche analizzato come fattore di mediazione nello sviluppo dei disturbi alimentari restrittivi (Fetissov et al. 2005), in quanto si ipotizza che gli anticorpi attraversino la barriera emato-encefalica e provochino l'insorgenza ex-novo di sintomi psichiatrici e neurologici. La ricerca ha suggerito che i disturbi alimentari potrebbero essere associati ad autoanticorpi contro un ormone melanotropo, coinvolto nella regolazione di appetito, peso corporeo, comportamento motivato e labilità dell'umore (Fetissov et al. 2005). Inoltre, modelli animali di anticorpi contro un ormone melanotropo, si sono

rivelati essere in correlazione con il comportamento alimentare (Coquerel et al. 2012). DOC e anoressia sono disturbi in comorbidità molto comuni, e in entrambi i gruppi sono stati riscontrati cambiamenti strutturali e metabolici nel putamen e nel caudato (Rubenstein et al 1992; Harrison et al 2009; Radua et al 2010; Kaye et al 2011; Rothemund et al 2011; Friederich et al 2012). Inoltre, anticorpi antiputamen sono stati individuati in bambini con comportamenti DOC e in adolescenti con anoressia (Kirvan et al., 2006); positività sierologica è stata riscontrata in 6 soggetti su 22 con anoressia nervosa (AN), 5 dei quali presentavano DOC in comorbidità (Harel et al., 2001), suggerendo che ci può essere un ruolo degli autoanticorpi e di fattori immunitari nell'anoressia nervosa.

Il Disturbo evitante-restrittivo dell'assunzione di cibo (ARFID) è una nuova diagnosi nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5 ° ed. (DSM-V) (American Psychiatric Association 2013). Come altri disturbi del DSM-V, i criteri diagnostici per l'ARFID descrivono un quadro clinico specifico, senza prestare attenzione all'eziologia, alla risposta ai trattamenti, ai sintomi in comorbidità, all'acutezza dell'esordio. I casi PANS descritti qui soddisfano i criteri per la diagnosi di ARFID, data la presenza di un chiaro disturbo dell'alimentazione che ha determinato un'insufficiente assunzione di cibo, accompagnata da perdita di peso in alcuni pazienti, e da una significativa disfunzione psicosociale in tutti i pazienti. Quasi tutti i bambini della serie di casi da noi considerata, ha manifestato una paura paralizzante di qualche conseguenza negativa derivante dal mangiare normalmente, dato che molti credevano che il cibo fosse stato avvelenato o contaminato, o avevano paura di vomitare o soffocare. Solo 3 bambini hanno espresso preoccupazioni per l'immagine del proprio corpo o "paura di ingrassare", ma queste ossessioni si sono sviluppate più tardi nel decorso dei loro sintomi. Poiché i bambini erano molto giovani, la perdita di peso che sarebbe banale in un adulto (circa 1-3 kg) è risultata fisiologicamente significativa, e i bambini erano quindi esposti ad un più alto rischio di disidratazione e disturbi elettrolitici. Un bambino è stato ricoverato in ospedale secondariamente alla grave perdita di peso, ed un altro ha avuto bisogno di idratazione endovenosa.

Come indicato nella **tabella 4**, l'ARFID sembrerebbe rispecchiare i disturbi alimentari descritti in precedenza, più accuratamente di una diagnosi di anoressia nervosa (AN) o di un altro disturbo alimentare o dell'alimentazione specifico. L'ARFID può essere diagnosticata contemporaneamente ad altre diagnosi psichiatriche come DOC o pseudodisfagia, se i comportamenti di restrizione o di rifiuto alimentare sono abbastanza gravi da essere oggetto di indagine clinica, oppure se appaiono come caratteristica estrema del disturbo in comorbidità. Inoltre, devono essere prese in considerazione altre condizioni psichiatriche, tra cui il Disturbo da restrizione alimentare secondario al Disturbo reattivo dell'attaccamento, disturbi dello spettro autistico, traumi associati a soffocamento e fobie specifiche, poiché i sintomi dell'ARFID possono essere attribuiti a queste diagnosi primarie (Kreipe e Palomaki 2012). Inoltre, la neofobia alimentare, l'evitare di assaggiare nuovi alimenti, non è stata riscontrata nei casi da noi presi in considerazione, dato che prima dell'inizio della malattia i pazienti si alimentavano normalmente con una varietà di cibi (Dovey et al. 2008). Come per tutte le diagnosi psichiatriche, una condizione medica deve essere esclusa come causa primaria dei sintomi. Una condizione medica in comorbidità con l'ARFID e presentazioni simili a disturbi alimentari, includerebbero gastroparesi, basso tono muscolare orale o di coordinazione, disfagia, acalasia, esofagite e sindrome dell'intestino irritabile. Altre potenziali cause della presentazione di tali sintomi, sono le allergie alimentari e le neoplasie occulte.

**Tabella 4. Confronto tra Anoressia nervosa, anoressia PANDAS, ARFID, e disturbi alimentari nella PANS**

	<i>Anoressia nervosa</i>	<i>Anoressia PANDAS</i>	<i>Disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione del cibo (ARFID)</i>	<i>Disturbi dell'alimentazione PANS</i>
Esordio	Insidioso e solitamente in età puberale o postpuberale <i>a) b)</i>	Acuta e prepuberale <i>c)d)e)</i>	Acuto e prepuberale <i>c)d)e)</i>	Acuto e prepuberale
Prevalenza	Femmine >> Maschi <i>i)</i>	Femmine > Maschi <i>c)d)j)</i>	Femmine=Maschi <i>c)d)j)</i>	Femmine < Maschi
Fattore scatenante	Predisposizione genetica, sbilanciamenti neurochimici, pressione culturale <i>a) l)</i>	Infezioni, predisposizione genetica <i>c)d)e)</i>	Ambientale, caratteriale, genetico e fisiologico <i>f)g)h)</i>	Infezioni
Paure	Paura di essere grassa, paura di assumere peso, distorsione dell'immagine corporea <i>a)</i>	Contaminazioni, paure sensoriali, pensieri irrazionali (es: il cibo non è commestibile, il cibo puzza, deglutizione meccanica) <i>e)</i>	Paure sensoriali, scarso interesse per il cibo, reazioni negative condizionate dal cibo <i>f)g)h)</i>	Contaminazioni, paure sensoriali, pensieri irrazionali (es: il cibo non è commestibile, il cibo puzza, deglutizione meccanica)
Risoluzione dei sintomi e ripresa del peso iniziale	Lenta, molto comuni le ricadute, alto tasso di mortalità <i>m)</i>	Relativamente rapida con i sintomi PANDAS <i>c)d)e)</i>	Lenta, è necessario affrontare le comorbidità <i>f)g)h)</i>	Relativamente rapida con i sintomi PANS

a)Kaye 2008; b)Klein e Walsh 2003; c)Sokol 2000; d)Sokol e Gray 1997; e)Calkin e Carandang 2007; f)Fisher et al. 2014; g)Kreipe e Palomaki 2012; h)Norris et al. 2014; i)American Psychiatric Association 2000; j)Sokol et al. 2002; k)American Psychiatric Association 2013; l)Strober 1995; m) Halmi et al. 2005.

**AN**= Anoressia nervosa; **PANDAS**= Distordine neuropsichiatrico pediatrico autoimmune associato a streptococco; **ARFID**= Distordine evitante-restrittivo dell'assunzione di cibo; **PANS**= Sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto..

## Conclusioni

I disturbi alimentari nei bambini sono in aumento, e l'onere di questi disturbi sul sistema sanitario è alto. Tra il 1999 e il 2006, c'è stato un aumento del 119% delle ospedalizzazioni correlate a disturbi alimentari nei bambini < 12 anni di età, da un'analisi effettuata dall' *Agency for Healthcare Research and Quality* (Rosen 2010). In particolare, il forte aumento di disturbi alimentari nei maschi è preoccupante (Carlat et al 1997;. Rosen 2003; Domine' et al 2009). Noi ipotizziamo che l'aumento dei disturbi alimentari nei bambini, soprattutto nei maschi, come suggerito dai nostri casi, può essere collegato ad una presentazione PANS che potrebbe essere esclusa dai medici. È interessante notare che esiste una predominanza di maschi con DOC pediatrico (Geller e marzo 2012) nonché con PANS (Swedo et al 2012.); la predominanza maschile osservata nel campione può semplicemente riflettere quanto è stato descritto per il DOC pediatrico. La nostra speranza è che una diagnosi PANS venga considerata in quei bambini che sviluppano sintomi da evitamento o restrizione alimentare ad esordio acuto. La gestione e la guarigione dei bambini con una presentazione PANS differiscono da quelle per Anoressia nervosa e ARFID, dato che il trattamento con antibiotici o terapie immunomodulanti è spesso risolutiva (Perlmutter et al 1999;. Murphy e Pichichero 2002; Snider et al 2005;. Murphy et al. in press) come nei casi sopra descritti.

## Significato clinico

I casi qui descritti mostrano clinicamente importanti differenze tra i disturbi alimentari nella PANS e quelli del Disturbo evitante-restrittivo dell'assunzione di cibo (ARFID) o dell'Anoressia nervosa (AN). L'acutezza dell' esordio, la prevalenza di sesso maschile e la giovane età al momento della presentazione, sono le differenze più evidenti, e servono a distinguere i pazienti PANS da altri con disturbi alimentari. Nel gruppo PANS, i fattori ambientali, in particolare le infezioni GAS, possono portare ad una cascata di sintomi immunologici, psicologici e fisici che si traducono in una brusca restrizione e/o avversione al cibo. La diagnosi precoce e il trattamento adeguato della PANS è essenziale, poichè un trattamento immediato con antibiotici o terapie immunomodulanti può produrre marcati miglioramenti dei sintomi. Ulteriori ricerche sono necessarie per determinare le migliori pratiche di trattamento per i disturbi alimentari nelle coorti di pazienti PANDAS/PANS.

## Informativa

I dottori Megan D. Toufexis, Rebecca Hommer, Diana M. Gerardi, Paul Grant, Leah Rothschild, Precilla d'Souza, Kyle Williams, e Susan E. Swedo non hanno rapporti di natura finanziaria da dichiarare. Il dr. James Leckman ha ricevuto sostegno da: *NIMH* (stipendio e finanziamento per la ricerca), *Tourette Syndrome Association* (finanziamento per la ricerca), *Grifols, LLC* (finanziamento per la ricerca), e *Klingenstein Third Generation Foundation* (programma di borse di studio in medicina). Ha ricevuto i diritti d'autore da: *John Wiley and Sons*, *McGraw Hill*, e *Oxford University Press*. La dr. Tanya Murphy ha ricevuto sostegno per la ricerca da: *All Children's Hospital Research Foundation*, *AstraZeneca Neuroscience iMED*, *Centers for Disease Control*, *International OCD Foundation (IOCDF)*, *NIMH*, *Ortho McNeil Scientific Affairs*, *Otsuka*, *Pfizer Pharmaceuticals*, *Roche Pharmaceuticals*, *Shire*, *Sunovion Pharmaceuticals Inc.*, *Tourette Syndrome Association*, e *Transcept Pharmaceuticals, Inc.* La Dr. Murphy fa parte del *Medical Advisory Board for Tourette Syndrome Association* e del *Scientific Advisory Board for IOCDF* e per *PANDAS Network*. Riceve un onorario da *Lawrence Erlbaum*.

## References

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- 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.
- Beumont PJ, Abraham SF, Argall WJ, George CW, Glaun DE: The onset of anorexia nervosa. *Aust N Z J Psychiatry* 12:145–149, 1978.
- Calkin CV, Carandang CG: Certain eating disorders may be a neuropsychiatric manifestation of PANDAS: Case report. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 16:132, 2007.
- Carlat DJ, Camargo CA, Herzog DB: Eating disorders in males: A report on 135 patients. *Am J Psychiatry* 154:1127–1132, 1997.
- Coquerel Q, Sinno MH, Boukhattala N, Coeffier M, Terashi M, Bole-Feysot C, Breuille D, Dechelotte P, Fetissov SO: Intestinal inflammation influences a-MSH reactive autoantibodies: Relevance to food intake and body weight. *Psychoneuroendocrinology* 37:94–106, 2012.
- Dally P: *Anorexia Nervosa*. London: William Heinemann Medical Books; 1969.
- Domine' F, Berchtold A, Akre' C, Michaud P-A, Suris J-C: Disordered eating behaviors: What about boys? *J Adolesc Health* 44:111–117, 2009.
- Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JC: Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: A review. *Appetite* 50:181–193, 2008.
- Fetissov SO, Harro J, Jaanisk M, Ja'rv A, Podar I, Allik J, Nilsson I, Sakthivel P, Lefvert AK, Ho'kfelt T: Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proc Nat Acad Sci USA* 102:14,865–14,870, 2005.
- Fisher MM, Rosen DS, Ornstein RM, Mammel KA, Katzman DK, Rome ES, Callahan ST, Malizio J, Kearney S, Walsh BT: Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: A "new disorder" in DSM-5. *J Adolesc Health* 55: 49–52, 2014.

Friederich HC, Walther S, Bendszus M, Biller A, Thomann P, Zeigermann S, Katus T, Brunner R, Zastrow A, Herzog W: Grey matter abnormalities within cortico-limbic-striatal circuits in acute and weight-restored anorexia nervosa patients. *Neuroimage* 59: 1106–1113, 2012.

Geller DA, March J. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:98–113, 2012.

Halmi KA, Agras W, Crow S, Mitchell J, Wilson GT, Bryson SW, Kraemer HC: Predictors of treatment acceptance and completion in anorexia nervosa: Implications for future study designs. *Arch Gen Psychiatry* 62:776–781, 2005.

Harel Z, Hallett J, Riggs S, Vaz R, Kiessling L: Antibodies against human putamen in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 29:463–469, 2001.

Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, Lopez-Sola M, Hernandez-Ribas R, Deus J, Alonso P, Yucel M, Pantelis C, Menchon JM, Cardoner N: Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 66:1189–1200, 2009.

Henry MC, Perlmutter SJ, Swedo SE: Anorexia, OCD, and streptococcus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:228–229, 1999.

Kaye W: Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 94:121–135, 2008.

Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M: Neurocircuitry of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 6:37–57, 2011.

Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW: Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 179:173–179, 2006.

Klein DA, Walsh BT: Eating disorders. *Int Rev Psychiatry* 15:205–216, 2003.

Kreipe RE, Palomaki A: Beyond picky eating: Avoidant/restrictive food intake disorder. *Curr Psychiatry Rep* 14:421–431, 2012.

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

Mueller N, Abele-Horn M, Riedel M: Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome (TS): increased anti-mycoplasmal antibody titers in TS. *Psychiatry Res* 129:119–125, 2004.

Mueller N, Riedel M, Blendinger C, Forderreuther S, Abele-Horn M: Tourette's syndrome and mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Psychiatry* 157:481–482, 2000.

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

Murphy TK, Parker-Athill EC, Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ: Cefdinir for new onset pediatric neuropsychiatric disorders: A pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, in press. Norris ML, Robinson A, Obeid N, Harrison M, Spettigue W, Henderson K: Exploring avoidant/restrictive food intake disorder in eating disordered patients: A descriptive study. *Int J Eat Disord* 47:495–499, 2014.

Park R, Lawrie S, Freeman C: Post-viral onset of anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 166:386–389, 1995.

Patton G, Wood K, Johnson-Sabine E: Physical illness. A risk factor in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 149:756–759, 1986.

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.

Radua J, van den Heuvel OA, Surguladze S, Mataix-Cols D: Metaanalytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 67:701–711, 2010.

Rosen DS: Eating disorders in children and young adolescents: Etiology, classification, clinical features, and treatment. *Adolesc Med* 14:49–59, 2003.

Rosen DS: Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics* 126:1240–1253, 2010.

Rothmund Y, Buchwald C, Georgiewa P, Bohner G, Bauknecht HC, Ballmaier M, Klapp BF, Klingebiel R: Compulsivity predicts fronto striatal activation in severely anorectic individuals. *Neuroscience* 197:242–250, 2011.

Rubenstein CS, Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL: A preliminary investigation of the lifetime prevalence of anorexia and bulimia nervosa in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 53:309–314, 1992.

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

Simon M: Anorexia and failure to grow associated with Epstein-Barr virus infection. *J Ky Med Assoc* 96:13–15, 1998.

Snider LA, Lougee L, Slatery M, Grant P, Swedo SE: Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 57:788–792, 2005.

Sokol MS: Infection-triggered anorexia nervosa in children: Clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10: 133–145, 2000.

Sokol MS, Gray NS: Case study: an infection-triggered, autoimmune subtype of anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1128–1133, 1997.

Sokol MS, Ward PE, Tamiya H, Kondo DG, Houston D, Zabriskie JB: D8/17 expression on B lymphocytes in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 159:1430–1432, 2002.

Storch EA, Gerdes AC, Adkins JW, Geffken GR, Star J, Murphy T: Behavioral treatment of a child with PANDAS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43:510–511, 2004.

Strober M: Family-genetic perspectives on anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: *Eating disorders and obesity: A comprehensive handbook*, edited by K.D. Brownell, C.G. Fairburn. New York: Guilford Press, 212–218, 1995.

Swedo S, Leckman J, Rose N: From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut* 2:113. doi:10.4172/2161-0665.1000113. (open access journal, article covers pages 1–8), 2012.

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

Toulany A, Katzman DK, Kaufman M, Hiraki LT, Silverman ED: Chicken or the egg: Anorexia nervosa and systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatrics* 133:e447–e450, 2014.

Watkins B, Sutton V, Lask B: Is physical illness a risk factor for eating disorders in children and adolescents?: A preliminary investigation. *Eat Behav* 2:209–214, 2001.

Yisx U, Kurul SH, Cxakmakc, H, Dirik E: Mycoplasma pneumoniae: Nervous system complications in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 167:973–978, 2008.

*Address correspondence to:*

*Megan Toufexis, DO*

*Rothman Center for Pediatric Neuropsychiatry*

*USF Department of Pediatrics*

*880 6th St. South*

*Suite 460, Box 7523*

*St. Petersburg, FL 33701*

*E-mail: [mtoufexi@health.usf.edu](mailto:mtoufexi@health.usf.edu)*