

## Cefdinir per Disturbi neuropsichiatrici di nuova insorgenza: esperimento pilota randomizzato

**Tanya K. Murphy, MD, MS,1,2 E. Carla Parker-Athill, PhD,1 Adam B. Lewin, PhD, ABPP,1,2,3  
Eric A. Storch, PhD,1,2,3 and P. Jane Mutch, PhD1**

1Department of Pediatrics, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida.

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

3Department of Psychology, University of South Florida, Tampa, Florida.

Funding: This study was supported by a grant from National Alliance for Research on Schizophrenia and Affective Disorders.

### Abstract

**Contesto:** Precedenti studi suggeriscono che l'inspiegabile, improvvisa e grave insorgenza del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e/o del disturbo da tic può essere accelerata da un'infezione. Antibiotici beta-lattamici possono essere neuroprotettivi al di là della loro efficacia antimicrobica. Esaminiamo qui la sicurezza e l'efficacia preliminari di Cefdinir nel ridurre la gravità dei tic e/o dei sintomi ossessivo-compulsivi di nuova insorgenza.

**Metodo:** A venti soggetti è stato prescritto placebo o Cefdinir a random per 30 giorni, per il trattamento di DOC e/o di tic di nuova insorgenza. Il gruppo placebo ha ricevuto un trattamento comparabile per gusto, colore, e consistenza al Cefdinir. Le principali misurazioni utilizzate sono state la *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS)* e la *Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)*.

**Risultati:** I soggetti che hanno assunto Cefdinir hanno sperimentato notevoli miglioramenti nei sintomi ticcosi, con il 44,4% che ha mostrato una riduzione del punteggio di almeno il 25% nella scala YGTSS (riduzione media = 9,5), rispetto al 9,1% del gruppo placebo (diminuzione media = 0,13). Nonostante i miglioramenti, notevoli differenze tra i due gruppi non sono state osservate secondo la YGTSS ( $F [1, 13] = 4,03, p = 0,066$ ), anche se ci sono state differenze moderate tra i due gruppi rispetto agli effetti dei trattamenti ( $d = 0,72$ ). I soggetti in trattamento con Cefdinir hanno avuto miglioramenti nei sintomi DOC, dei quali il 33,3% ha mostrato una riduzione del punteggio CY-BOCS di almeno il 25% (decremento medio = 7,8), rispetto al 27,3% del gruppo placebo (riduzione media = 4,7), ma non ci sono state differenze significative nella scala CY-BOCS ( $F [1, 13] = 0,385, p = 0,546; d = 0,24$ ).

**Conclusioni:** I soggetti sottoposti a trattamento con Cefdinir hanno manifestato un notevole, anche se non statisticamente significativo, miglioramento nei tic rispetto al gruppo placebo. Ci sono stati anche alcuni miglioramenti nei sintomi DOC, anche se non significativi. Nel complesso, Cefdinir è stato ben tollerato. Alla luce di questi risultati preliminari, uno studio completamente autonomo è legittimato ad esplorare l'efficacia di Cefdinir come strumento terapeutico per i sintomi neuropsichiatrici pediatrici di nuova insorgenza, in particolare quelli che sembrano essere accelerati da un'infezione.

### Introduzione

Caratterizzato da pensieri intrusivi o impulsi (ossessioni) e comportamenti ripetitivi o compulsioni volte a ridurre il disagio, il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) si manifesta spesso durante l'infanzia e la prima adolescenza, con una significativa comorbidità neuropsichiatrica e neurologica. L'eziologia del disturbo ossessivo compulsivo, come la maggior parte dei disturbi neuropsichiatrici, rimane in gran parte sconosciuta, anche se predisposizione genetica e disfunzioni del neurotrasmettitori sono state tra le cause ipotizzate più importanti, con evidenze di familiarità, così come di anomalie dei livelli di serotonina, dopamina, e del sistema della regolazione del glutammato (Adams et al . 2005; Lazar et al 2008; Pittenger et al 2011).

I disturbi da tic, anch'essi presenti durante l'infanzia con un esordio prevalentemente in età prepuberale, presentano una concomitanza particolarmente forte con il DOC, con un tasso di comorbidità del 50% tra coloro con tale disturbo (Bloch et al. 2006). Classificati sulla base del tipo (verbali e/o motori) e della durata, i disordini da tic possono variare da momentanei a cronici, fino ad arrivare al disordine di Tourette. Nei pazienti con comorbidità DOC/tic, l'insorgenza dei sintomi DOC si verifica spesso quando i tic sono più gravi, e spesso si presenta con caratteristiche distinte, tra le quali la predominanza di ossessioni che riguardano simmetria, contare, ripetere, ordinare, mettere in ordine, rispetto ad un DOC che si manifesta senza sintomi ticcosi in comorbidità (Leckman et al. 1994). I disturbi da tic spesso seguono un corso intermittente, con periodi di riacutizzazione/esplosione dei sintomi, o maggiore intensità e frequenza dei tic, seguiti da un periodo di diminuzione dei sintomi. La presentazione o esordio dei sintomi nel DOC e nei disturbi da tic, così come il loro decorso, possono variare significativamente tra i pazienti. Il

fattore scatenante può avere un impatto significativo sull'esordio e il decorso dei sintomi. In alcuni pazienti, l'esordio dei sintomi può essere "acuto", significa cioè che c'è un esordio marcato e improvviso di sintomi che raggiungono un livello di compromissione significativa entro 24-48 ore, mentre in altri casi l'esordio è insidioso, meno evidente. L'eziologia dei disordini da tic, come nel caso del Disturbo ossessivo compulsivo, non è chiara ed è oggetto di discussioni significative, anche se genetica, anomalie neurochimiche, e disfunzioni dei gangli della base sembrano essere i meccanismi più probabili (Jijun et al 2010; Lerner et al 2012; Moya et al . 2013).

Di recente, il ruolo delle infezioni e i conseguenti sbilanciamenti immunologici, sono risultati implicati nella patologia dei disordini da tic e nel DOC. Questa teoria è stata rafforzata da risultati ottenuti su modelli animali e da studi clinici i quali suggeriscono che le sfide affrontate dal sistema immunitario nei primi anni di vita, possano portare a sviluppare neuropatologie più tardi. Nella schizofrenia per esempio, insulti perinatali con conseguente attivazione del sistema immunitario sono stati collegati al verificarsi del disturbo, in particolare al manifestarsi di anomalie neuropatologiche, comportamentali, e immunitarie osservate in questi pazienti (Patterson 2009; inverno et al 2009; Brown 2012).

Forse le più convincenti tuttavia, sono state le osservazioni fatti sulla Corea di Sydenham, una malattia neurologica che si verifica in un sottogruppo di soggetti con febbre reumatica (RF), che si presenta con un alto tasso di DOC in comorbidità (Swedo et al. 1989). I pazienti con Corea di Sydenham sperimentano movimenti involontari e cambiamenti comportamentali che si pensa siano essere il risultato di una reazione autoimmune indotta dallo streptococco, rivolta contro i gangli della base (Bronzo e Dale 1993; Kirvan et al 2006). Similmente, sono stati osservati un sottogruppo di bambini per presentavano tic in seguito ad un'infezione acuta (Kiesling et al. 1993). Originariamente descritto in un gruppo di 50 pazienti da Swedo et al., e denominato PANDAS (Disordini autoimmuni neuropsichiatrici pediatrici associati allo streptococco), si è visto che i pazienti presentavano un esordio improvviso o un'esacerbazione dei sintomi DOC e/o tic conseguente ad una infezione da streptococco di gruppo A (GAS) (Swedo et al. 1998). Inoltre, questi pazienti si presentavano con un peggioramento del loro precedente livello di funzionamento, peggioramento che comprendeva difficoltà scolastiche, cambiamenti di personalità, e gravi disturbi dell'umore (Lewin et al. 2011). Più di recente, la classificazione PANDAS è stata ampliata per includere infezioni di altri agenti come il *Mycoplasma pneumoniae*, l'influenza, infezioni Lyme conseguenti a episodi di influenza, e malattia di Lyme che attiva DOC e/o tic (Allen et al 1995; Muller et al. 2004). Il termine PANS (Sindrome neuropsichiatrica pediatrica ad esordio acuto) prevede questi fattori scatenanti di tipo infettivo e sottolinea l'insorgenza acuta e grave del disturbo ossessivo compulsivo (DOC) o del rifiuto del cibo (Swedo et al. 2012).

Gli attuali trattamenti per il DOC si basano principalmente su interventi antidepressivi e cognitivo-comportamentali, mentre il trattamento dei disordini da tic utilizza agonisti  $\alpha_2$ , antipsicotici e intervento comportamentale, anche se la presenza di comorbidità spesso rende variabile la risposta del paziente al trattamento. I pazienti affetti da disturbo ossessivo compulsivo e tic in comorbidità ad esempio, sono suscettibili di essere meno sensibili agli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) rispetto ai pazienti DOC senza tic (marzo et al 2007; Pallanti et al 2011), mentre i pazienti con PANDAS possono essere più inclini all'attivazione comportamentale con l'utilizzo di antidepressivi (Murphy et al. 2006). Nei pazienti PANS/PANDAS con insorgenza improvvisa di DOC e/o tic, nei quali l'infezione è stata confermata clinicamente, studi preliminari hanno riportato miglioramenti dei sintomi a seguito di un trattamento con antibiotici (Murphy e Pichichero 2002. Murphy et al 2012). Anche se la validità della diagnosi PANDAS/PANS rimane fortemente dibattuta (Murphy et al. 2010), l'esplosione di sintomi o sintomi presenti continuamente, possono essere causati da infezioni non rilevate e non trattate, come già osservato nella febbre reumatica (RF), e questo rende il trattamento con antibiotici uno strumento terapeutico potenzialmente utile (Lee et al. 2000).

Gli antibiotici beta-lattamici, come le penicilline e le cefalosporine, sono opzioni di primo intervento per eliminare le infezioni GAS, hanno bassi livelli di resistenza GAS, e alcuni studi suggeriscono che le cefalosporine sono più efficaci rispetto alle penicilline per le faringiti GAS, con una maggiore efficacia contro i batteri che producono beta-lattamasi (Casey e Pichichero 2004 Pichichero e Casey 2006). Recenti studi hanno messo in evidenza le proprietà neuroprotettive degli antibiotici beta-lattamici aldilà della loro efficacia antimicrobica, quando si trovano a promuovere l'espressione del trasportatore del glutammato GLT1, un sistema di neurotrasmissione implicato anche nel DOC e nei tic (Rothstein et al. 2005).

In questo studio, abbiamo studiato la fattibilità, la tollerabilità e l'efficacia preliminare del Cefdinir, una cefalosporina di terza generazione, ad ampio spettro, nel trattamento di bambini con DOC e/o tic di nuova insorgenza. Abbiamo ipotizzato che i bambini che avrebbero assunto antibiotici, avrebbero mostrato un miglioramento generale maggiore della gravità dei sintomi rispetto ai bambini trattati con placebo.

## **Metodi**

### **Partecipanti**

Sono stati inseriti nello studio giovani tra i 4 ei 13 anni con una storia di recente (ma non necessariamente improvvisa e grave) insorgenza di DOC e/o tic con durata dei sintomi  $\leq 6$  mesi. I soggetti sono stati reclutati in base ai

criteri precedentemente descritti da Murphy et al. (2012). In breve, tutti i soggetti hanno soddisfatto i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4a ed. (American Psychiatric Association 1994), per DOC, disturbi da tic, o entrambi, con diagnosi confermata da colloquio clinico con il primo autore dello studio e attraverso un colloquio diagnostico semistrutturato condotto da un medico esperto. Sono stati esclusi dallo studio giovani che presentavano una delle seguenti condizioni: psicosi attiva, mania, attuale intento suicida, diagnosi di ritardo mentale, o altre condizioni psichiatriche (sulla base di un colloquio clinico con uno psichiatra infantile) che avrebbero limitato la loro capacità di partecipare alle procedure correlate allo studio. Anche i giovani che sono risultati non-responder al primo esperimento con trattamento antibiotico per DOC/tic sono stati esclusi dallo studio. Non sono stati esclusi quelli sottoposti a dosi stabili di farmaci psicotropi per la loro condizione. La **Tabella 1**, descrive le caratteristiche particolari del campione di pazienti analizzato. Il comitato di revisione ha approvato tutte le procedure dello studio. I soggetti sono stati sottoposti ad una prima selezione per l'ammissibilità allo studio, tramite colloquio telefonico o in occasione della visita clinica o da un coordinatore della ricerca o da un ricercatore. Dopo aver ricevuto una descrizione dello studio e comunicazioni appropriate per il consenso informato, genitori e giovani pazienti hanno ricevuto una serie di valutazioni.

	<i>Totale (n=20)</i>	<i>Placebo (n=11)</i>	<i>Cefdinir (n=9)</i>
Maschi, n(%)	15 (75)	7 (64)	8 (89)
Femmine, n(%)	5 (25)	4 (36)	1 (11)
Età al momento della valutazione, media (SD)	7.55 (1.87)	7.36 (1.90)	7.79 (1.91)
Maschi	7.55 (1.82)	7.37 (1.68)	7.87 (2.02)
Femmine	7.29 (2.19)	7.33 (2.53)	7.14 (0)
Diagnosi:			
DOC	4	3	1
Tic	4	1	3
DOC/Tic	12	7	5
Decorso dei sintomi			
DOC acuto	2	1	1
Episodico	2	1	1
Esordio nuovo e marcato	4	2	2
Esordio marcato	9	6	3
Recidivante-remittente	0	0	0
Graduale progressivo	1	0	1
Esordio acuto di tic	2	1	1
Fattore scatenante infettivo	14	6	8
Infezioni alle alte vie respiratorie	8	3	5
Infezioni GAS (coltura/test rapido positivi)	6	3	3
Nessuna evidenza di fattori scatenanti di natura infettiva	6	5	1
Diagnosi in comorbidità			
Ansia	6	4	2
ADHD	5	2	3
Depressione	2	2	0
Psicosi	2	1	1
Disturbi del linguaggio precedenti	7	4	3
Anamnesi			
Adenoidectomia	8	5	3
Tonsillectomia	3	1	2
Miringotomia	3	1	2
Frequenti episodi di otite media	6	2	4
Frequenti infezioni GAS / infezioni alle alte vie respiratorie	13	5	6
Malattie allergiche	7	2	5
Complicanze perinatali	8	5	3

**Tabella 1. Caratteristiche demografiche dei soggetti analizzati**

**GAS**=Streptococco Gruppo A; **OCD**= Disturbo ossessivo compulsivo; **URI**= Infezione delle alte vie respiratorie; **OM**= otite media.

#### Valutazioni cliniche

Le valutazioni consistevano in: assegnare punteggi in base alla gravità dei sintomi a genitori e bambini, per DOC, tic, e deficit di attenzione/iperattività (ADHD); esami fisici/neurologici; valutazioni sulla tollerabilità ai farmaci. Sono state effettuate anche le recensioni complete delle cartelle cliniche. Sono state raccolte le storie familiari materne e paterne, tra cui quelle relative a malattie autoimmuni, malattie croniche, malattie psichiatriche. Dato che questo studio si è concentrato sull'efficacia di Cefdinir nel ridurre i sintomi di DOC/tic e non ha richiesto la prova documentata di un fattore scatenante di tipo infettivo, non sono stati necessari gli esami di laboratorio relativi agli anticorpi anti-streptococco, ma sono stati presi in considerazione se già presenti nella cartella clinica.

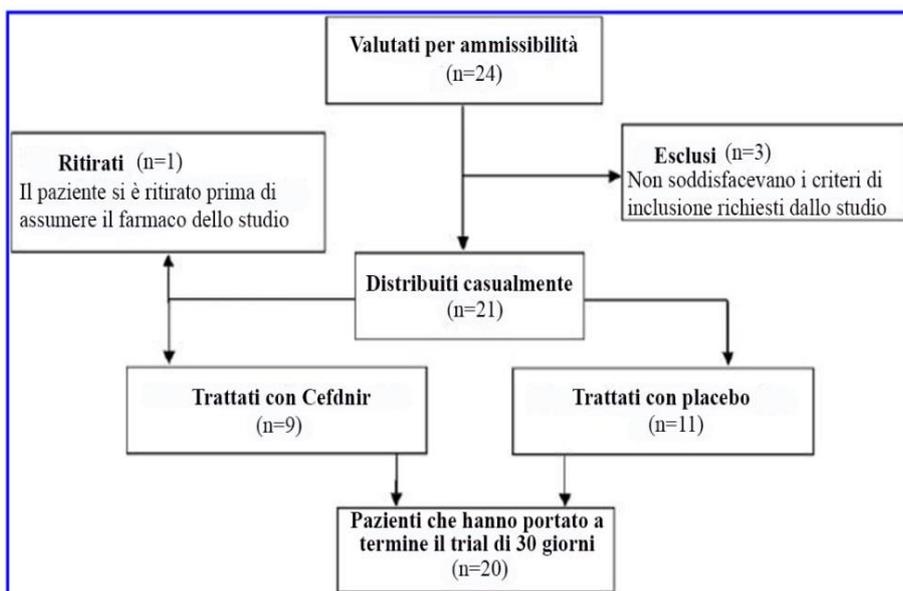
Tutte le valutazioni sono state condotte o recensite dall'autore principale o, per i bambini valutati attraverso la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)* (Scahill et al. 1997), la *Yale globale Tic Severity Scale (YGTSS)* (Leckman et al. 1989), e la *Clinical Global Impressions Scale (CGI)* (Busner e Targum 2007), da un medico qualificato con esperienza in DOC pediatrico e disordini da tic. Per questo studio sono stati reclutati valutatori con esperienza nell'utilizzo di tutti gli strumenti. I punteggi dei genitori relativo a disattenzione, impulsività, iperattività, e oppositività sono stati valutati attraverso la *Swanson, Nolan, e Pelham-IV Parent Scale (SNAP-IV)* (Swanson 1992), mentre umore, ADHD, disturbo ossessivo compulsivo, e tic

sono stati valutati utilizzando la *Tourette's Disorder Scale (TODS)*, una scala di misurazione della gravità dei sintomi compilata dai genitori per valutare irritabilità, tic motori e vocali, umore, e ADHD (Shytle et al. 2003). La scala di valutazione *CY-BOCS*, è stata utilizzata per pazienti con diagnosi clinica di disturbo ossessivo compulsivo o DOC/tic. Similmente la valutazione con scala *YGTSS*, è stata utilizzata per pazienti con diagnosi clinica di tic o OCD/tic. Le valutazioni sono state effettuate al fine di fornire informazioni sulla loro utilità nella pratica clinica e, alla fine dello studio, per valutare l'efficacia del trattamento. Le caratteristiche di esordio e del decorso (esordio improvviso e grave, esordio recente ma non improvviso né grave, episodico, cronico), il tipo di sintomi neuropsichiatrici, e le prove di un fattore scatenante infettivo, sono stati determinati attraverso un colloquio clinico e grazie a tutta la documentazione clinica disponibile (vedi **Tabella 1**). Gli eventi avversi sono stati attentamente monitorati. Durante lo studio, se un bambino sviluppava un'infezione clinica che aveva bisogno di una terapia antibiotica raccomandata dal medico curante, l'assunzione del farmaco studiato è stata sospesa per la durata del trattamento antibiotico e poi ripresa subito dopo il completamento del ciclo di antibiotico prescritto.

### Randomizzazione e trattamento

I soggetti sono stati selezionati a caso per la somministrazione di 14mg/kg al giorno di antibiotico in due dosi giornaliere (max 600 mg) o di placebo per un totale di 30 giorni. Il placebo assomigliava per gusto, colore e consistenza alla sospensione Cefdinir. Sia il Cefdinir che il placebo sono stati dispensati in bottiglie identiche, senza etichetta del fabbricante né qualsiasi altra informazione che ne facilitasse l'identificazione. Ai fini di questo studio, una caratteristica importante di Cefdinir è stata la sua appetibilità, preferita per odore e sapore rispetto ad altri antibiotici, in particolare nelle formulazioni liquide. Poiché una parte dei nostri pazienti avevano difficoltà a deglutire compresse, rendendo necessario l'uso di formulazioni liquide, la preferenza osservata per Cefdinir rispetto ad altri antibiotici si è rilevata una caratteristica favorevole per mantenere la natura a doppio cieco dello studio, evitando le significative differenze tra il gusto del farmaco e quello del placebo che potevano presentarsi con l'utilizzo di altri antibiotici.

Dei 24 soggetti consenzienti, 21 soddisfacevano i criteri di inclusione nello studio per essere selezionati a caso per ricevere il placebo o una dose standard di trattamento con Cefdinir. Una volta selezionati, il farmaco dello studio è stato dispensato in doppio-cieco; la selezione è stata condotta da una farmacia di ricerca utilizzando un programma per computer. 10 soggetti sono stati selezionati per ricevere il trattamento con Cefdinir (9 hanno effettivamente iniziato il trattamento mentre un soggetto è ritirato prima di iniziare il trattamento), e 11 per ricevere il placebo (**Fig. 1**).



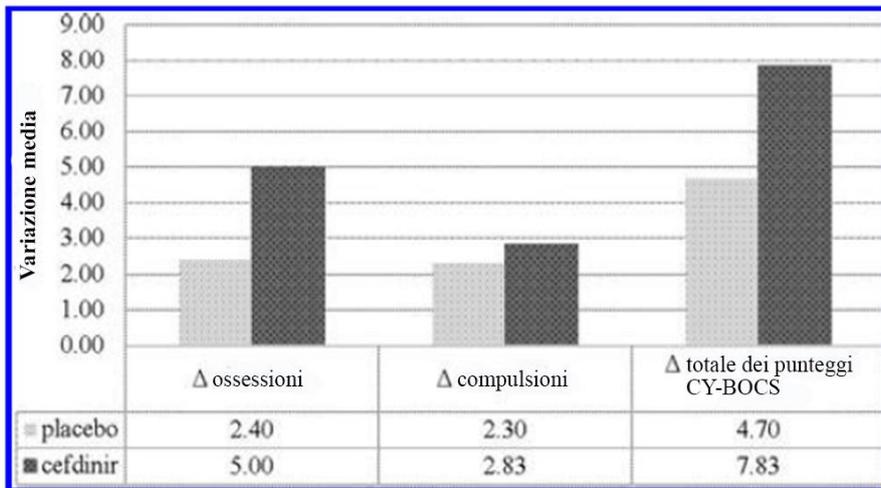
Tutti i soggetti ogni 2 settimane venivano convocati per valutare la conformità dello studio, il miglioramento dei sintomi, gli eventi avversi, e sono stati istruiti a non discutere del gusto o del colore del farmaco in studio con nessuno del team, ad eccezione del farmacista che dispensava il farmaco.

**Figura 1.** Diagramma ad albero raffigurante il reclutamento dei soggetti nello studio.

### Analisi statistiche

L'analisi della covarianza (ANCOVA) è stata utilizzata per valutare le differenze della

gravità dei sintomi tra i gruppi Cefdinir e placebo dopo il trattamento, controllando le rispettive variabili di base. Il *Cohen d* è stato utilizzato per determinare le dimensioni degli effetti all'interno e tra i gruppi, date le dimensioni limitate del campione utilizzato in questo studio, con risultati positivi che rispecchiavano il miglioramento dei sintomi. I valori *Cohen d* di  $0,2 < d < 0,5$  sono stati considerati rappresentativi di un effetto lieve del trattamento, i valori di  $0,5 < d < 0,8$  sono stati considerati rappresentativi di un effetto moderato o medio del trattamento, e valori di  $d > 0,8$  sono stati considerati rappresentativi di un effetto significativo del trattamento. Il software statistico *SPSS* è stato utilizzato per analizzare tutti i dati, e una  $\alpha$  di 0,05 è stata utilizzata per definire la significatività statistica, data la natura pilota di questo esperimento; sono state utilizzate altre procedure di correzione statistica.



**Fig.2** Variazione media del punteggio nella *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)* per i soggetti trattati con placebo o Cefdinir. Le colonne rappresentano le variazioni nei punteggi CY-BOCS calcolati all'inizio e alla fine dello studio.

## Risultati

I soggetti arruolati erano prevalentemente di sesso maschile (75%), con un'età media di 7,55-1,87 anni, con decorsi della malattia variabile e sintomi concomitanti (**Tabella 1**). In particolare, circa un terzo dei soggetti ha avuto un disturbo del linguaggio precedente (fonologico o balbuzie o recupero di un ritardo del linguaggio) e il 55% aveva rimosso le adenoidi e/o le tonsille prima dell'insorgenza dei sintomi.

### Efficacia preliminare

Per determinare l'efficacia del trattamento con Cefdinir sui sintomi del disturbo ossessivo compulsivo, sono stati analizzati i punteggi CY-BOCS sulla base dei sintomi (DOC o tic) individuati dal medico curante come indicato in precedenza. I pazienti che presentavano i sintomi del disturbo ossessivo compulsivo e che erano stati assegnati previa selezione a random al gruppo curato con Cefdinir ( $n = 6$ ), ha mostrato una diminuzione media del punteggio CY-BOCS di 7,83 (**Fig. 2**). Il gruppo placebo ( $n = 10$ ) a confronto, ha mostrato una diminuzione media del punteggio CY-BOCS di 4.70 (**Fig. 2**). Si sono registrati effetti significativi del trattamento all'interno del gruppo trattato con Cefdinir ( $d = 1,22$ ), a fronte di effetti soltanto moderati all'interno del gruppo trattato con placebo ( $d = 0,51$ ). Queste differenze non sono risultate significative tra i gruppi Cefdinir e placebo ( $F [1, 13] = 0,385, p = 0,546, d = 0,24$  [differenza lieve tra i gruppi]). Allo stesso modo, rispetto alla scala *OCD CGI-Severity (CGI-S)* non si sono riscontrate differenze significative nei punteggi tra i due gruppi ( $F [1, 13] = 0,241, p = 0,632; d = 0,20$ ) (**Tabella 2**).

In seguito abbiamo esaminato l'efficacia di Cefdinir nel ridurre l'intensità e la frequenza dei tic vocali e/o motori in pazienti con diagnosi clinica di tic o OCD/tic. I pazienti selezionati a caso che hanno ricevuto un trattamento con Cefdinir, e che si presentavano con tic vocali e/o motori ( $n = 8$ ), hanno manifestato un miglioramento dei tic rispetto al gruppo placebo ( $n = 8$ ), mostrando un calo medio dei punteggi YGTSS di 9.50 (**Fig. 3**). Al contrario, i pazienti selezionati del gruppo placebo hanno mostrato una diminuzione media complessiva YGTSS di 0,13 (**Fig. 3**). Si sono anche registrati effetti del trattamento significativi all'interno del gruppo Cefdinir ( $d = 0,97$ ), a fronte di un effetto molto debole nel gruppo placebo ( $d = 0,01$ ). Nonostante i miglioramenti all'interno del gruppo Cefdinir, e un effetto complessivo moderato tra i due gruppi in trattamento ( $d = 0,72$ ), le differenze osservate tra i gruppi Cefdinir e placebo non sono risultate statisticamente significative ( $F [1, 13] = 4.030, p = 0,066$ ). I pazienti selezionati nel gruppo Cefdinir che manifestavano tic vocali e/o motori, hanno registrato una riduzione del punteggio CGI-S relativo ai tic, rispetto ai soggetti trattati con placebo, anche se tra i gruppi le differenze non sono risultate significative ( $F [1, 11] = 2.890, p = 0,117; d = 0,53$ ) (**Tabella 2**).

**Tabella 2. Punteggi statistici all'inizio e dopo 30 giorni di trattamento nei gruppi Placebo e Cefdinir**

	Placebo			Cefdinir			Tra i gruppi d
	Media di riferimento (SD)	Media dopo 30 giorni (SD)	All'interno del gruppo d	Media di riferimento (SD)	Media dopo 30 giorni (SD)	All'interno del gruppo d	
CY-BOCS	18.60 (9.00)	13.90 (9.33)	0.51	22.67 (4.41)	14.83 (7.94)	1.22	0.24
YGTSS	13.50 (9.78)	13.38 (7.25)	0.01	20.38 (9.69)	10.88 (9.91)	0.97	0.72
CGI-S (OCD)	2.60 (0.97)	1.80 (1.14)	0.76	2.33 (0.82)	1.83 (0.98)	0.55	0.20
CGI-S (tic)	2.82 (1.25)	2.56 (1.13)	0.22	3.50 (1.38)	2.86 (0.69)	0.54	0.53

**CY-BOCS** = *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*; **YGTSS** = *Yale Global Tic Severity Scale*; **CGI-S** = *Clinical Global Impressions Scale* – Gravità; **OCD** = Disordine ossessivo compulsivo.

Anche se i miglioramenti della sintomatologia DOC e tic, come valutato dalle scale CY-BOCS e YGTSS, sono stati utilizzati come le principali misure di efficacia del Cefdinir, abbiamo impiegato ulteriori misurazioni neuropsichiatriche per valutare i miglioramenti dei sintomi ADHD e dell'umore. Per l'ADHD, che spesso si osserva all'interno di questa

popolazione, 2 su 9 soggetti selezionati nel gruppo Cefdinir soddisfacevano sia all'inizio che alla fine del trattamento di 30 giorni, i criteri SNAP-IV per disattenzione e iperattività/impulsività, e 1 soddisfaceva i criteri per il disturbo oppositivo provocatorio (ODD). Nel gruppo placebo, 1 soggetto soddisfaceva i criteri per iperattività/impulsività all'inizio, ma non dopo 30 giorni di trattamento, mentre un altro soddisfaceva i criteri per ODD alla fine dei 30 giorni (ma non all'inizio). Anche se ci sono stati miglioramenti nella sintomatologia e i punteggi relativi al gruppo Cefdinir sono diminuiti, non si sono riscontrate significative differenze tra i gruppi nei punteggi SNAP-IV post-trattamento ( $F [1, 15] = 0,031, p = 0,862$ ). Allo stesso modo, non ci sono state significative differenze tra i gruppi per i sintomi relativi a umore, tic, DOC, e ADHD, così come è stato misurato attraverso la scala di valutazione TODS ( $F [1, 15] = 0,234, p = 0,635$ ) (tabella 3).

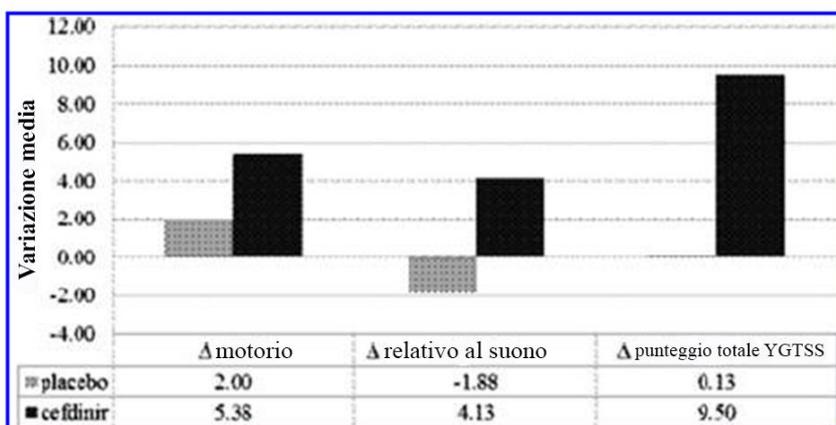
*Esame successivo nei pazienti che hanno mostrato una notevole riduzione dei sintomi.*

2 soggetti del gruppo Cefdinir hanno avuto un notevole miglioramento (> 50%) dei sintomi DOC (media CY-BOCS di 12,5), così come altri 2 soggetti del gruppo placebo (media CY-BOCS di 16,5). C'è da notare che 1 dei due soggetti trattati con Cefdinir che hanno manifestato una notevole riduzione della gravità del DOC, aveva avuto un esordio recente, ma non improvviso del Disturbo ossessivo compulsivo, mentre l'altro presentava un corso episodico del DOC. 1 paziente trattato con placebo si era presentato con un esordio improvviso e grave dei sintomi iniziali, mentre un altro paziente, sempre del gruppo placebo, presentava un corso episodico dei sintomi. Inoltre, 2 soggetti in trattamento con Cefdinir hanno sperimentato notevoli miglioramenti nella gravità dei tic (miglioramento del punteggio medio YGTSS per i tic di 20); 1 aveva avuto un esordio grave e acuto, e l'altro soggetto manifestava tic episodicamente. Tutti i soggetti che hanno manifestato una notevole riduzione dei sintomi presentavano sia DOC che tic, e un soggetto ha manifestato una forte riduzione sia dei sintomi DOC che nei tic.

### Sicurezza

Ci sono stati pochi eventi avversi associati al trattamento con Cefdinir, per la maggior parte disturbi gastrointestinali come dolori addominali e diarrea. Tuttavia, gli eventi avversi sono stati riportati sia dal gruppo Cefdinir ( $n = 6$ ) che dal gruppo Placebo ( $n = 8$ ) (Tabella 4). Questi eventi sono stati transitori e non gravi. Durante l'esperimento, due soggetti del gruppo placebo sono stati trattati con antibiotici per infezioni (polmonite e otite,

rispettivamente) e uno del gruppo Cefdinir è stato trattato per un'otite. Nessuno di questi soggetti faceva parte del gruppo che aveva manifestato notevoli miglioramenti dei sintomi DOC/ tic, che è stato descritto in precedenza.



**Fig. 3.** Variazione media del punteggio rispetto alla scala Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) nei soggetti a cui è stato somministrato Cefdinir o placebo. Le colonne rappresentano i cambiamenti nei punteggi YGTSS raccolti all'inizio e alla fine del trattamento. I segni negativi indicano un aumento dei punteggi.

### Discussione

Sebbene l'eziologia del DOC e dei disturbi da tic rimanga poco chiara, la ricerca continua a suggerire un'eziologia infettiva o su base immunitaria in un sottogruppo di individui. Le osservazioni di disturbi che condividono caratteristiche cliniche simili, come la corea di Sydenham, con evidenza di neuropatologie mediate da anticorpi, e le osservazioni cliniche di pazienti che si presentano con manifestazioni improvvise di sintomi a seguito di infezioni acute, hanno tutte evidenziato risposte immunologiche aberranti alle infezioni come meccanismo chiave della malattia. Le infezioni e le risposte immunitarie risultanti, si ipotizza possano innescare una cascata di eventi, tra cui la produzione di anticorpi cross-reattivi, che culminano nella presentazione clinica. Studi sierologici sostengono ulteriormente questa teoria, documentando una risposta anticorpale anti-streptococca atipica nel siero di pazienti con tic (Bombaci et al. 2009). In uno studio di Snider e colleghi, in cui i pazienti si presentavano con un esordio improvviso di DOC e/o tic, trattati con profilassi antibiotica si è osservato un miglioramento significativo nella frequenza delle crisi neuropsichiatriche, suggerendo quindi un'eziologia infezioni-mediata e/o immuno-mediata (Snider et al. 2005).

In questo studio pilota, abbiamo voluto determinare la sicurezza e l'efficacia dell'antibiotico Cefdinir in bambini con recente insorgenza di DOC/tic. Questo studio non prevedeva, ai fini del reclutamento nello studio stesso, l'obbligo di un'insorgenza acuta e grave di DOC/tic, né di prove documentate di un innesco infettivo come fattore scatenante, ma piuttosto si è concentrato sul disturbo neuropsichiatrico pediatrico di recente insorgenza, dato che molti bambini

possono avere infezioni subcliniche o infezioni non-GAS. Nei pazienti selezionati per il gruppo Cefdinir, i sintomi di DOC e tic sono migliorati dopo 30 giorni di trattamento, nello specifico con effetti moderati rispetto ai tic, suggerendo così che il Cefdinir potrebbe essere uno strumento terapeutico utile nel trattamento dei sintomi del disturbo ossessivo compulsivo e nei disturbi da tic, per giovani con recente insorgenza dei sintomi. Anche se non abbiamo rilevato significative differenze di gruppo, tra i gruppi Cefdinir e placebo, abbiamo osservato effetti significativi secondo le scale CY-BOCS e YGTSS all'interno del gruppo Cefdinir, a differenza del gruppo placebo, suggerendo così la possibilità di miglioramento con Cefdinir, soprattutto nei giovani con tic. Con ulteriori indagini, tra cui uno studio completamente autonomo, potremmo anche essere in grado di identificare alcune caratteristiche come età, durata della malattia neuropsichiatrica, presentazione sintomatologica, tipo di infezione, rischi del sistema immunitario, storia familiare, e disturbi in comorbidità che possono influenzare la risposta al trattamento. Questi fattori possono contribuire ad identificare le persone che potrebbero rispondere in modo ottimale all'intervento antibiotico.

**Tabella 3. Variazione media nei punteggi SNAP e TODS in pazienti trattati con placebo o Cefdinir**

Scala di valutazione	Placebo (n=11)	Cefdinir (n=9)	F test	valore p
<b>SNAP-IV</b>	<b>4.50</b>	<b>11.92</b>	(1, 15)=0.03	<b>0.86</b>
Disattenzione	0.14	0.26		
Iperattività/ Impulsività	0.04	0.12		
ODD	0.17	-0.03		
<b>TODS</b>	<b>6.20</b>	<b>5.75</b>	(1, 15)=0.23	<b>0.64</b>
Umore	1.71	-1.25		
Tic	1.70	4.63		
OCD	1.91	-0.63		
ADHD	1.26	3.00		

Il Cefdinir, come altre cefalosporine, esercita i suoi effetti attraverso l'interruzione della sintesi proteica batterica. Oltre alla loro attività antibatterica, questo gruppo di antibiotici ha effetti immunomodulatori, un attributo che può aiutare a spiegare i suoi potenziali effetti terapeutici (Ramos-Sevillano et al. 2012). È interessante notare che altre cefalosporine, come il ceftriaxone, hanno dimostrato di avere proprietà antidepressive, attraverso l'aumento dell'assorbimento del glutammato in uno studio sulla depressione (Mineur et al 2007; Thone-Reineke et al 2008).

**SNAP-IV**= Swanson, Nolan, and Pelham-IV Parent Scale; **TODS**= Tourette's Disorder Scale; **ODD**= Disturbo oppositivo provocatorio; **OCD**= Disturbo ossessivo compulsivo; **ADHD**= Disturbo da deficit di attenzione/iperattività.

Sebbene l'esatto meccanismo d'azione sia ancora in gran parte sconosciuto, queste proprietà possono aiutare a spiegare il meccanismo attraverso il quale il Cefdinir può migliorare DOC e tic nelle prime fasi di questi disturbi. Inoltre, può aiutare ulteriormente a supportare il possibile legame tra infezioni, sbilanciamenti del sistema immunitario e manifestazioni neurologiche osservate clinicamente nei disturbi come DOC/ tic.

**Tabella 4. Eventi avversi sperimentati dai soggetti selezionati per assumere Cefdinir o placebo**

Eventi avversi	Placebo (n=11)	Cefdinir (n=9)
<i>Gastrointestinali</i>	4	1
<i>Affaticamento</i>	1	0
<i>Mal di testa</i>	2	0
<i>Difficoltà a stare seduto</i>	2	2
<i>Aumento dell'appetito</i>	3	0
<i>Disturbi del sonno</i>	2	2
<i>Labbra secche</i>	0	1
<i>Tinnitus</i>	0	1
<i>Malumore/oppositività</i>	0	2
<i>Rash</i>	0	1
<i>Vertigini/sbandamento</i>	0	1

Sebbene il Cefdinir sia stato ben tollerato in questo studio, i rischi e i vantaggi di questo trattamento richiedono molta attenzione. L'uso a lungo termine di determinati antibiotici può determinare come reazione l'aumento della capacità di resistenza di alcuni microbi, il rischio di reazioni allergiche, di sbilanciamenti intestinali oltre che complicanze cardiovascolari. Le cefalosporine hanno anche dimostrato di poter fare aumentare il rischio di crisi epilettiche, in particolare nei pazienti con problemi renali (Grill e Maganti 2008). Anche se non abbiamo incontrato questo tipo di

complicazioni nel nostro studio, il potenziale di neurotossicità deve essere considerato con attenzione quando si valuta l'applicazione di tale regime di trattamento.

## Limitazioni

Come è stato detto, questo studio è un piccolo studio pilota per valutare l'uso del Cefdinir nel trattamento dei sintomi DOC/tic di recente insorgenza. Ci sono alcune limitazioni in questo studio che possono aver condizionato l'interpretazione dei risultati. La limitazione più evidente era la piccola dimensione del campione analizzato, che ha limitato il significato statistico che possiamo attribuire allo studio. Inoltre, c'erano differenze di base rispetto alla gravità dei sintomi DOC e tic; in particolare, i pazienti selezionati per il gruppo Cefdinir si presentavano con punteggi più elevati, indicativi della più grave sintomatologia. Anche se sono state eseguite analisi statistiche per spiegare le differenze, di fatto questo fattore può confondere il risultato. Ci sono stati anche limiti attribuibili al farmaco studiato. A causa della formulazione liquida del Cefdinir, lo studio in doppio cieco potrebbe essere stato influenzato più di quanto non sarebbe stato in caso di utilizzo di formulazioni in compresse, dato che gusto, colore, consistenza sono stati più difficili da abbinare al placebo. Tuttavia, siamo venuti a conoscenza di questo in una sola occasione. Inoltre, i soggetti con infezioni intercorrenti che hanno richiesto l'utilizzo di un antibiotico nel corso dello studio, hanno limitato il numero totale dei soggetti trattati senza antibiotici del gruppo placebo. Infine è da considerare con attenzione il carattere retroattivo delle relazioni fornite dai genitori rispetto all'esordio e decorso dei sintomi iniziali, a causa degli errori intrinseci associati al resoconto retrospettivo.

## Significato clinico

Recentemente sono aumentate le evidenze del legame tra infezioni, sbilanciamenti del sistema immunitario e disturbi neurologici. Anche se altri fattori come genetica, teoria comportamentale e anomalie nei sistemi di neurotrasmissione dovrebbero sempre essere presi in considerazione, l'idea di un'eziologia di tipo immunitario apre la porta all'utilizzo di farmaci noti, tra cui gli antibiotici.

## Conclusioni

In questo studio, abbiamo dimostrato il potenziale delle cefalosporine nel ridurre i sintomi DOC e tic in pazienti con recente insorgenza dei sintomi. Questo studio è preliminare, ma i risultati suggeriscono che ulteriori indagini sono giustificato al fine di stabilire la pertinenza della cura clinica. Inoltre, questo studio mette in evidenza importanti aree che necessitano di ulteriori indagini, in particolare, sugli effetti della comorbilità nella risposta al trattamento, sui potenziali predittori di decorso della malattia e di risposta al trattamento. Ad esempio, a causa della piccola dimensione del campione studiato, non è chiaro se i soggetti con sintomi ad esordio grave abbiano risposto meglio rispetto a quelli con un esordio meno grave dei sintomi. I soggetti che hanno sperimentato un notevole miglioramento dei sintomi, sembrano infatti aver avuto un esordio grave dei sintomi, o un corso episodico della malattia. Questo è stato osservato anche nel gruppo trattato con placebo, suggerendo che alcuni bambini con questo tipo di decorso della malattia, possano migliorare spontaneamente. Grazie a queste informazioni, possiamo in grado di migliorare la diagnosi e il trattamento di questi soggetti, con l'aiuto di interventi più personalizzati che affrontino meglio le loro presentazioni cliniche esclusive.

## Informative

La Dr. Tanya Murphy ha ricevuto sostegno alla ricerca negli ultimi tre anni da: *All Children's Hospital Research Foundation, Centers for Disease Control, International OCD Foundation (IOCDF), National Institutes of Health, Ortho McNeil Scientific Affairs, Otsuka, Pfizer Pharmaceuticals, Roche Pharmaceuticals, Shire, Tourette Syndrome Association, and Transcept Pharmaceuticals, Inc.* La Dr. Murphy è membro del *Medical Advisory Board for Tourette Syndrome Association* e del *Scientific Advisory Board for IOCDF*. Riceve un onorario da *Lawrence Erlbaum*. La Dr. Ellisa C. Parker-Athill non ha rapporti finanziari da dichiarare. Il Dr. Eric Storch ha ricevuto sovvenzioni negli ultimi tre anni da: *Agency for Healthcare Research and Quality, All Children's Hospital Research Foundation, Centers for Disease Control, IOCDF, National Alliance for Research on Schizophrenia and Affective Disorders, the National Institutes of Health, Ortho McNeil Scientific Affairs, and Tourette Syndrome Association*. Riceve un onorario dagli editori: *American Psychological Association, Lawrence Erlbaum, e Springer* Il Dr. Storch è stato consulente educativo per il *Rogers Memorial Hospital*. E' consulente per *CroNos, Inc. and Prophase, Inc.*, ed è membro del *Speaker's Bureau and Scientific Advisory Board for IOCDF*. Il Dr. Adam Lewin riceve sovvenzioni da: *Agency for Healthcare Research and Quality, Centers for Disease Control, IOCDF, Joseph Drown Foundation, National Alliance for Research on Schizophrenia and Affective Disorders, National Institutes of Health, and University of South Florida Research Council*. ' consulente per *Prophase, Inc.*, e ha ricevuto onorari come oratore dalla *Tourette Syndrome Association*. Ha ricevuto rimborsi per i viaggi da *Roche Pharmaceuticals*.

## References

Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH, Hasselbalch SG, Svarer C, Holm S, Bolwig TG, Knudsen GM: Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding in the caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:391-401, 2005.  
Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE: Case study: A new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:307-311, 1995.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsovic L, Zhang H, Leckman JF: Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:65–69, 2006.

Bombaci M, Grifantini R, Mora M, Reguzzi V, Petracca R, Meoni E, Balloni S, Zingaretti C, Falugi F, Manetti AG, Margarit I, Musser JM, Cardona F, Orefici G, Grandi G, Bensi G: Protein array profiling of tic patient sera reveals a broad range and enhanced immuneresponse against Group A Streptococcus antigens. *PLoS one* 4:e6332, 2009.

Bronze MS, Dale JB: Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol* 151:2820–2828, 1993.

Brown AS: Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol* 72:1272–1276, 2012.

Busner J, Targum SD: The Clinical Global Impressions scale: Applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry* 4:28–37, 2007.

Casey JR, Pichichero ME: Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 113:866–882, 2004.

Grill MF, Maganti R: Cephalosporin-induced neurotoxicity: Clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 42:1843–1850, 2008.

Jijun L, Zaiwang L, Anyuan L, Shuzhen W, Fanghua Q, Lin Z, Hong L: Abnormal expression of dopamine and serotonin transporters associated with the pathophysiologic mechanism of Tourette syndrome. *Neurol India* 58:523–529, 2010.

Kiessling L, Marcotte A, Benson M, Kuhn C, Wrenn D: Relationship between GABHS and childhood movement disorders. *Pediatric Res* 33:12a, 1993.

Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW: Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity* 39:21–29, 2006.

Lazar A, Walitza S, Jetter A, Gerlach M, Warnke A, Herpertz-Dahlmann B, Grundemann D, Grimberg G, Schulz E, Remschmidt H, Wewetzer C, Schomig E: Novel mutations of the extraneuronal monoamine transporter gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 11: 35–48, 2008.

Leckman JF, Grice DE, Barr LC, de Vries AL, Martin C, Cohen DJ, McDougle CJ, Goodman WK, Rasmussen SA: Tic-related vs. nontic-related obsessive compulsive disorder. *Anxiety* 1:208–215, 1994.

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.

Lee LH, Ayoub E, Pichichero ME: Fewer symptoms occur in same-serotype recurrent streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:1359–1362, 2000.

Lerner A, Bagic A, Simmons JM, Mari Z, Bonne O, Xu B, Kazuba D, Herscovitch P, Carson RE, Murphy DL, Drevets WC, Hallett M: Widespread abnormality of the gamma-aminobutyric acid-ergic system in Tourette syndrome. *Brain* 135:1926–1936, 2012.

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

March JS, Franklin ME, Leonard H, Garcia A, Moore P, Freeman J, Foa E: Tics moderate treatment outcome with sertraline but not cognitive-behavior therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 61:344–347, 2007.

Mineur YS, Picciotto MR, Sanacora G: Antidepressant-like effects of ceftriaxone in male C57BL/6J mice. *Biol Psychiatry* 61:250–252, 2007.

Moya PR, Wendland JR, Rubenstein LM, Timpano KR, Heiman GA, Tischfield JA, King RA, Andrews AM, Ramamoorthy S, McMahon FJ, Murphy DL: Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, *SLC6A4*, associated with Tourette's disorder. *Mov Disord* 28:1263–1270, 2013.

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

Murphy M, Pichichero M: 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, Kurlan R, Leckman J: The immunobiology of Tourette's disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus, and related disorders: A way forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20:317–331, 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, Storch EA, Strawser MS: Selective Serotonin reuptake inhibitor-induced behavioral activation in the PANDAS subtype. *Prim Psychiatry* 13:87–89, 2006.

Pallanti S, Grassi G, Sarrecchia ED, Cantisani A, Pellegrini M: Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications. *Front Psychiatry* 2:70, 2011.

Patterson PH: Immune involvement in schizophrenia and autism: Etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 204:313–321, 2009.

Pichichero M, Casey J: Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:354–364, 2006.

Pittenger C, Bloch MH, Williams K: Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacol Ther* 132:314–332, 2011.

Ramos-Sevillano E, Rodriguez-Sosa C, Cafini F, Gimenez MJ, Navarro A, Sevillano D, Alou L, Garcia E, Aguilar L, Yuste J: Cefditoren and ceftriaxone enhance complement-mediated immunity in the presence of specific antibodies against antibiotic-resistant pneumococcal strains. *PLoS one* 7:e44135, 2012.

Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haeggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Dykes Hoberg M, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Buijij LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB: Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 433:73–77, 2005.

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.

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

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

Swanson JM: School-Based Assessments and Interventions for ADD Students. Irvine, CA: K C Publishing; 1992.

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: 113, doi: 10.4172/2161-0665.1000113, 2012.

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, 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.

Thone-Reineke C, Neumann C, Namsolleck P, Schmerbach K, Krikov M, Sचेफे JH, Lucht K, Hortnagl H, Godes M, Muller S, Rumschüssel K, Funke-Kaiser H, Villringer A, Steckelings UM, Unger T: The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, dramatically improves survival, increases glutamate uptake and induces neurotrophins in stroke. *J Hypertens* 26:2426–2435, 2008.

Winter C, Djodari-Irani A, Sohr R, Morgenstern R, Feldon J, Juckel G, Meyer U: Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 12:513–524, 2009.

*Address correspondence to:*

*Tanya Murphy, MD*

*Department of Pediatrics*

*University of South Florida*

*880 6th Street South, Suite 460, Box 7523*

*St. Petersburg, FL 33701*

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