

L'uso di immunoglobuline per via endovenosa nel trattamento di dodici pazienti con PANDAS

Miro Kovacevic, MD,¹ Paul Grant, MD,² and Susan E. Swedo, MD²

¹Loyola University School of Medicine, Maywood, Illinois. Private practice, Hinsdale, Illinois.
²Pediatrics and Developmental Neuroscience Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland.

Abstract

Si tratta di una serie di casi che descrive 12 giovani trattati con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) per il Disturbo neuropsichiatrico pediatrico autoimmune associato ad infezione da streptococco (PANDAS). I casi clinici qui descritti ci forniscono nuove informazioni sui benefici a breve termine della terapia IVIG, e sono le prime descrizioni di risultati a lungo termine in pazienti PANDAS.

Introduzione

Si è ipotizzato che la PANDAS fosse una forma di corea di Sydenham (SC), la variante neurologica della febbre reumatica (Swedo et al. 2012). Entrambi i disturbi si ipotizza siano il risultato dell'azione di autoanticorpi cross-reattivi prodotti in risposta al mimetismo molecolare dello streptococco di gruppo A (GAS) (Kiessling et al 1993;. Swedo et al 1994;. Garvey et al 1998. Swedo et al., 1998) . Il meccanismo di malattia proposto, suggerisce che PANDAS e SC dovrebbero rispondere a terapie immunomodulanti, quali steroidi per via orale, immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) e plasmateresi terapeutica. Per la SC, due studi clinici controllati e una serie di casi, documentano l'efficacia delle IVIG nel ridurre la gravità dei sintomi e abbreviare la durata della malattia (Garvey et al 2005;. Van Immerzeel et al 2010;. Walker et al 2012). I dati relativi alla PANDAS sono limitati ad un singolo studio controllato randomizzato che ha confrontato gli effetti delle IVIG rispetto a plasmateresi e placebo (finto IVIG); a 1 mese di distanza dall'esperimento, la gravità dei sintomi neuropsichiatrici si è ridotta del 45% nel gruppo IVIG, del 58% nel gruppo plasmateresi, e del 0% nel gruppo placebo (Perlmutter et al. 1999). Questi risultati sono stati mantenuti nel tempo, controllati attraverso valutazioni a distanza di 1 anno, e sembrano essere collegati alla caratteristica autoimmune della PANDAS, dato che resoconti successivi hanno dimostrato la mancanza di benefici della plasmateresi per il trattamento del Disturbo ossessivo compulsivo (DOC) non-PANDAS (Nicolson et al . 2000). Allo stesso modo, la somministrazione di IVIG è risultata essere senza alcun beneficio per i disordini da tic non-PANDAS(Hoekstra et al. 2004).

Ad oggi, non ci sono state segnalazioni sulla prognosi a lungo termine dei pazienti PANDAS trattati con IVIG. Per risolvere questo problema, sono stati esaminati dal medico curante (M.Kovacevich) i fascicoli relativi alla pratica clinica specializzata nel trattamento della PANDAS, e sono stati selezionati 12 pazienti con storia medica significativa. Oltre a fornire nuove informazioni sul decorso della malattia PANDAS, questi casi rappresentano la prima esperienza di trattamento con IVIG a dosaggio di 1,5 g/kg (suddivisa in due dosi giornaliere di 750 mg/kg). Il dosaggio è stato calcolato da storiche formulazioni pediatriche di plasmateresi, trovando il rapporto ottimale di IgG esogeno>endogeno di 2:1, che si traduce in 1,496 g/kg di immunoglobuline endovena (Graham 1963; Stoop et al 1969).

Casi

Paziente A

La paziente A era una ragazzina di 7anni e mezzo che aveva sperimentato un anno prima durante la notte l'esordio improvviso del disturbo ossessivo compulsivo. I sintomi sono cominciati *2 settimane dopo aver completato un ciclo con azitromicina per una faringite GAS. I suoi sintomi DOC iniziali includevano pensieri intrusivi, timori di contaminazione (urina, saliva), comportamenti compulsivi ripetitivi (correva in cerchio come reazione ai pensieri intrusivi, sentiva il bisogno di ricordare l'aspetto degli alimenti che odiava mangiare, ed evitava di alimenti che temeva di non riuscire a ricordare) e ricerca continua di rassicurazione.

Sintomi complementari comprendevano tic, ansia da separazione, irritabilità, labilità emotiva, difficoltà di concentrazione, sensibilità alla luce, ed enuresi. Nel corso dell'anno successivo, ha avuto un decorso dei sintomi recidivante-remittente, e veniva riferito che le esacerbazioni si verificano dopo malattie trattate con cicli multipli di antibiotici (azitromicina, amoxicillina, e amoxicillina-acido clavulanico). Aveva subito anche una tonsillectomia. Somministrazioni di sertralina e fluvoxamina non erano state utili, ma aveva trascorso un periodo complessivamente positivo in risposta ad un ciclo di 6 mesi di terapia cognitivo-comportamentale (esposizione e prevenzione della risposta).

Poco dopo aver sperimentato una grave, improvvisa esacerbazione dei sintomi, la paziente si è presentata per una prima valutazione. I suoi sintomi DOC erano gravi e invalidanti, e occupavano 9-11 ore della giornata. I sintomi erano migliorati nel corso di un ciclo di cinque giorni di steroidi, ma peggiorarono dopo l'interruzione della terapia. E' stata poi trattata con IVIG. Una remissione parziale dei sintomi si è verificata circa 2 settimane dopo l'infusione, e una remissione completa è stata raggiunta un 1 mese dopo il trattamento con IVIG. Valutazioni seguenti a 3 e 6 mesi di distanza hanno rivelato un miglioramento continuo. La profilassi antibiotica è stata mantenuta per 18 mesi. Nove mesi più tardi (27 mesi dopo la terapia iniziale di IVIG), ha sperimentato un episodio di recrudescenza minore per gravità (preoccupazioni di simmetria e compulsioni di conteggio) a seguito di una malattia delle vie respiratorie superiori. Un ciclo di antibiotici è stato ritenuto in qualche modo utile, risolvendo i sintomi nell'arco di 1 mese, e amoxicillina-acido clavulanico sono stati mantenuti come profilassi contro le infezioni GAS. Nonostante questo, tre mesi più tardi, la paziente ha sviluppato una malattia febbrile con rash cutaneo sul viso, al torace e dolori articolari, e movimenti avventizi delle dita. Alcune settimane dopo, ha avuto un'altra recidiva dei sintomi con paure ossessive di morire e preoccupazioni di far male a sé e agli altri, oltre ad ansia da separazione e cambiamenti pupillari. Il trattamento con IVIG è stato ripetuto (38 mesi dopo l'infusione iniziale) con buoni risultati. Un controllo tramite contatto telefonico 4 anni più tardi ha rivelato che la remissione dei sintomi era stabile, e che la paziente stava "molto bene".

Paziente B

Il paziente B era un ragazzino di 11 anni che aveva sviluppato movimenti coreiformi a nuova insorgenza, così come tic motori e vocali (tra cui tosse e brividi per tutto il corpo) a seguito di una malattia febbrile che è stata trattata con amoxicillina-acido clavulanico. Una risonanza magnetica (MRI) del cervello, eseguita un mese dopo l'insorgenza dei sintomi, ha mostrato una diminuzione del segnale T2 nei gangli basali. La gravità dei tic era tale da giustificare l'intervento, e *4 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi il paziente è stato trattato con ciclo di steroidi per 5 giorni (1 mg/kg/die di prednisone per via orale) seguito da IVIG 1,5 mg/kg per infusione. Gli interventi sono stati utili con la completa risoluzione dei sintomi. Un anno dopo, il paziente ha sperimentato un aggravamento dei tic e ha ricevuto una seconda infusione di IVIG. Il recupero è stato completo.

Paziente C

La paziente C era una bambina di 9 anni a cui era stata diagnosticata la PANDAS a 6 anni di età. A quel tempo, era stata trattata con un ciclo di 14 giorni di amoxicillina-acido clavulanico, con una quasi completa remissione dei sintomi. Un mese prima della valutazione a Hinsdale, la paziente ha avuto un episodio di svenimento a scuola ed è stata visitata in un pronto soccorso locale, dove le fu diagnosticata una sincope vasovagale. L'episodio ha rivelato che lei aveva sperimentato una varietà di sintomi comportamentali, tra cui timori ossessivi, ansia generalizzata e di separazione, insonnia e aumento della frequenza urinaria con almeno due episodi di enuresi notturna. Aveva anche lamentato dolori addominali non specifici e la paura correlata di "vomitare" dopo i pasti, cosa che l'ha portata a ridurre sostanzialmente l'assunzione di cibo con una perdita di peso di 2-3 kg (il 7% del peso corporeo) nel corso di un mese. Dopo il trattamento con steroidi e IVIG, la paziente ha sperimentato una rapida risoluzione dei suoi sintomi, con una completa remissione in 4 settimane. Ha ricevuto la profilassi con azitromicina (250 mg due volte alla settimana) per un anno, e ad una valutazione di controllo dopo quattro anni, continuava ad essere libera dai sintomi.

Paziente D

Il paziente D era un ragazzo 9 anni e mezzo, che aveva sperimentato un inizio improvviso di timori di contaminazione a 7 anni di età a seguito di una infezione GAS documentata. Nel corso dei successivi 18

mesi, aveva sviluppato una varietà di sintomi neuropsichiatrici, tra cui tic, agorafobia, irritabilità, aggressività, e sensibilità ai suoni. Era stata posta diagnosi di PANDAS, e un ciclo terapeutico con Cefdinir aveva avuto alcuni effetti positivi. Tuttavia, il paziente aveva sviluppato successivamente una paura di soffocamento e dolore addominale cronico, con conseguente rifiuto del cibo che lo ha portato a perdere 4,5 kg (20%), e relativa ospedalizzazione, e intubazione. Questi sintomi persistevano da *1 anno prima della valutazione e trattamento a Hinsdale. Un ciclo di 5 giorni di prednisone orale (1 mg/kg/die) ha avuto benefici modesti. È stato poi trattato con IVIG, che ha prodotto miglioramenti evidenti dei sintomi due settimane dopo l'infusione. E' stato mantenuto sotto profilassi antibiotica per un anno. Sette anni più tardi, una valutazione di controllo tramite colloquio telefonico ha rivelato il ragazzo aveva avuto una remissione completa dei sintomi.

Paziente E

Il paziente E si è presentato per la valutazione a Hinsdale a 8 anni di età, ma sua madre aveva sospettato che aveva avuto il primo episodio di PANDAS a 3 anni, con un esordio brusco di sintomi DOC che secondo quanto riferito è stato conseguenza di una infezione GAS risolta grazie ad un trattamento a base di steroidi. La storia della famiglia era significativa per tic, presenti nel padre e nel fratello maggiore del paziente. A 8 anni il paziente ha ricevuto diagnosi di disturbo d'ansia da separazione, DOC, tic, depressione, con la presenza di un movimento degli arti periodico durante il sonno, con evidenze di possibile attività epilettiforme registrato attraverso un elettroencefalogramma eseguito durante la notte (EEG) quando aveva cinque anni di età. La somministrazione di sertralina, mirtazapina, escitalopram hanno avuto un lieve effetto positivo, ma i sintomi persistevano. Al momento della valutazione a Hinsdale, i sintomi del paziente includevano pensieri intrusivi, ossessioni di contaminazione, simmetria, controllo, e compulsioni auto-rassicuranti che prevedevano la ripetizione di certe azioni; erano presenti anche ansia di separazione, collera, aggressività, depressione, rifiuto della scuola, tic, e un calo delle capacità motorie. Il trattamento con IVIG ha prodotto una risposta immediata, con remissione dei sintomi DOC e determinando anche una riduzione della frequenza dei tic. Quattro mesi più tardi, la madre ha sviluppato una infezione GAS, e nonostante la profilassi antibiotica, il paziente ha manifestato un aumento dei timori legati alla scuola e comportamenti ripetitivi. Il dosaggio di amoxicillina-acido clavulanico è stato aumentato, e dopo 4 settimane i sintomi DOC si sono risolti, ma i tic motori e vocali sono rimasti. Il DOC si è ripresentato 3 mesi più tardi, e ancora una volta è migliorato grazie a dosi terapeutiche di antibiotici. Non ci sono informazioni relative a visite di controllo a lungo termine per questo paziente.

Paziente F

Il paziente F era un ragazzo di 16 anni al quale era stata inizialmente diagnosticata la PANDAS a 9 anni di età quando improvvisamente aveva sviluppato paure irrazionali, pensieri intrusivi e insonnia. Al tempo è stato trattato con due cicli di 14 giorni consecutivi di amoxicillina-acido clavulanico ed entro 1 mese divenne asintomatico. Nello stesso anno ha avuto una breve ricaduta, risolta senza interventi. A 16 anni di età, il paziente ha manifestato un'improvvisa, brusca comparsa di tic gravi e debilitanti, inclusi i movimenti marcati del torso, delle braccia, della testa e del collo. È stato portato al pronto soccorso, dove è stato trattato con diazepam; MRI e EEG sono risultate normali. Erano presenti ansia generale e una maggiore irritabilità, ma bisogna considerare che c'erano molteplici fattori di stress psicosociale. Il paziente non era stato malato, ma il suo compagno di stanza aveva da poco avuto una malattia delle vie respiratorie superiori. Il trattamento con amoxicillina-acido clavulanico ha prodotta solo miglioramenti minimi, ma un ciclo di 5 giorni di steroidi ha determinato una completa, anche se provvisoria, remissione dei tic. Il paziente è stato poi trattato con IVIG, ed è stata osservata una reazione post-infusione, con aggravamento dei tic per le successive 2 settimane. Ansia e tic continuavano ad andare e venire nel corso dei successivi sei mesi, con periodi di miglioramento dei sintomi in associazione con aumenti del dosaggio degli antibiotici e con le vacanze scolastiche (vacanze estive, pausa invernale). Entro 12 mesi il paziente è risultato completamente asintomatico, e i vantaggi del trattamento si sono protratti per almeno altri 6 mesi, quando è stato visitato per l'ultima volta.

Paziente G

Il paziente G era un ragazzino di 9 anni che ha manifestato un esordio improvviso di sintomi debilitanti quali ansia da separazione, aggressività, labilità emotiva, aumento della frequenza urinaria, insonnia, e disgrafia. Inoltre soffriva di vomito compulsivo ricorrente di tutti gli alimenti e dei liquidi, compresa l'acqua, cosa che lo ha portato ad una perdita di peso di 7 kg. Gli è stata diagnosticata gastroparesi postinfettiva, ed è stato alimentato esclusivamente tramite sondino. La sua storia medica presentava un episodio di ansia da separazione, tic e disturbo ossessivo compulsivo a seguito di una breve malattia a 7 anni di età. Ha risposto bene ad un ciclo di cinque giorni di steroidi, con miglioramenti sintomatici temporanei. Ha avuto un miglioramento immediato e marcato dopo la terapia IVIG, riprendendo la normale assunzione di cibo per via orale, con rimozione del sondino. Anche se c'è stato un significativo miglioramento per la maggior parte dei suoi sintomi nei mesi successivi, manifestava ancora vomito dopo i pasti (senza perdita di peso), cosa che ha continuato ad interferire col ritorno ad una vita normale. Undici mesi dopo il trattamento IVIG iniziale, ha ricevuto un'altra infusione di IVIG, questa volta con conseguente remissione completa di tutti i sintomi. Asintomatico nei 3 anni successivi.

Paziente H

Il paziente H era un ragazzo di 15 anni con una storia di malattia reattiva delle vie aeree e comportamenti simil-tic che duravano da 3 anni, inclusi tosse e lo schiarirsi la gola continuamente. I tic facevano propendere per una diagnosi PANDAS, ma sia insorgenza brusca dei sintomi che evidenze di precedenti infezioni GAS erano stati documentati. Successivamente, la presenza di PANDAS è diventata più evidente quando il paziente ha avuto un improvviso peggioramento dei suoi tic, oltre ad insorgenza di coprolalia, insorgenza acuta di pensieri intrusivi, pregarecompulsivo, così come ansia da separazione, collera, difficoltà di concentrazione e iperattività. Il paziente ha ricevuto due cicli di IVIG, separati uno dall'altro di 4 mesi. Cinque settimane dopo la seconda infusione, i tic erano risolti, ma i suoi sintomi DOC erano peggiorati e sono stati associati ad una perdita di peso. Non è chiaro quello che alla fine ha portato alla remissione dei sintomi, dato che la sua storia completa non è disponibile, ma un controllo tramite colloquio telefonico 16 mesi dopo la seconda infusione di IVIG ha rivelato che il paziente stava bene al 100%.

Paziente I

La paziente I era una bambina di 7 anni che ha manifestato un'improvvisa comparsa di sintomi multipli a seguito di una malattia caratterizzata da grave mal di gola. (La paziente era stata recentemente esposta ad infezione GAS, ma il tempone faringeo era risultato negativo.) I suoi sintomi includevano pensieri intrusivi e una varietà di paure ossessive, tra cui la paura di essere "grassa", inoltre erano presenti ansia da separazione, capricci, comportamento immaturo e linguaggio infantile, iperattività motoria, disattenzione, aggressività, labilità emotiva, tic, midriasi, enuresi notturna, e molteplici disturbi somatici, tra cui dolori articolari, dolori al petto, mal di stomaco, stanchezza, e vertigini. È stata sottoposta ad un ciclo di steroidi che si è rivelato utile, seguito da un'infusione di IVIG. Due settimane dopo l'infusione, la paziente è stata giudicata guarita all'80% e sei settimane dopo l'infusione al 95%. Poche settimane più tardi, ha sviluppato un'infezione GAS, e diversi sintomi sono ricomparsi, tra cui l'enuresi notturna. Un secondo ciclo di 5 giorni di steroidi ha portato alla remissione completa, e cinque mesi dopo il trattamento IVIG iniziale continuava a stare bene. Nel corso dei successivi 18 mesi, ha avuto un decorso dei sintomi recidivante-remittente con riacutizzazioni che si verificano in concomitanza con malattie. (Le ricadute non erano così gravi come l'episodio iniziale.) Ha ricevuto una seconda infusione di IVIG con una remissione completa dei sintomi. 12 mesi più tardi, tramite colloquio telefonico, si è potuto verificare che continuava ad essere asintomatica.

Paziente J

Il paziente J era un ragazzo di 12 anni con una storia clinica complessa che comprendeva asma, malattia celiaca (diagnosticata a 9 anni di età a causa di una marcata mancata crescita), e esofagite eosinofila, che ha richiesto gastrostomia e inserimento di un sondino per l'alimentazione. Da sottolineare che il problema maggiore per il ragazzo era la paura di soffocare, non la disfagia, come ci si sarebbe potuto aspettare. A 10 anni di età, il paziente ha sviluppato gravi sintomi DOC, ansia generalizzata e ansia da separazione debilitanti, probabilmente correlate ad un'infezione faringea GAS di cui si era ammalato sei settimane

prima (infezione associata a elevati titoli antistreptococcici DNAase B), oppure ad una cellulite periorbitale, che lo ha colpito un mese prima della comparsa dei sintomi. Sono stati prescritti Citalopram, sertralina, e, infine risperidone, senza benefici segnalati. Il paziente ha manifestato una risposta positiva agli steroidi, ma sono stati registrati miglioramenti marcati per 11 settimane solo dopo la somministrazione di IVIG. In seguito ha avuto una remissione improvvisa e significativa di tutti i suoi sintomi. È stato rimosso il sondino per l'alimentazione, e il paziente è ritornato alle normali attività. Otto mesi più tardi (nonostante la scrupolosa osservanza al regime farmacologico prescritto per la profilassi antibiotica), ha avuto una recidiva con ossessioni, compulsioni, e ansia generalizzata (senza restrizioni alimentari). È stato nuovamente trattato con IVIG e ha avuto un recupero quasi immediato e duraturo. Una valutazione 5 anni e mezzo più tardi ha rivelato che il ragazzino ha continuato ad essere asintomatico con un funzionamento ottimale.

Paziente K

Il paziente K era un ragazzo di 11 anni che aveva sperimentato un esordio improvviso di DOC, ansia, e tic a 6 anni di età, a seguito di una infezione GAS. È stato trattato con farmaci psichiatrici e terapia comportamentale, ottenendo qualche miglioramento, ma il suo terapeuta ha osservato che il controllo dei sintomi è peggiorato a seguito di esposizioni/infezioni GAS. Al momento della sua presentazione a Hinsdale, i suoi tic erano gravi e compromettenti al punto che avevano interrotto il sonno e avevano causato lesioni (causate dal suo mordersi la lingua). Il paziente stava assumendo risperidone, fluvoxamina, buspirone, e atomoxetina in seguito a diagnosi di sindrome di Tourette, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo ossessivo compulsivo, e deficit di attenzione/iperattività. Un ciclo di steroidi ha determinato miglioramenti transitori ai suoi tic vocali. Sia i tic motori che quelli vocali hanno cominciato a diminuire di intensità e di frequenza* 5 giorni successivamente alla somministrazione di IVIG. I tic hanno continuato a diminuire nel corso delle successive due settimane, e per la prima volta in molti anni il paziente non ha manifestato tic per diversi giorni di seguito. I farmaci sono stati, quindi, sospesi. I tic si sono manifestati nuovamente* 1 mese dopo le IVIG, è stato nuovamente introdotto il risperidone, ma a un dosaggio inferiore. Sei mesi dopo le IVIG, si è osservato che il paziente non presentava tic continuando a stare bene con un basso dosaggio di risperidone nei successivi 2 anni. Quando il paziente aveva 13 anni sono ricomparsi prepotentemente i tic dopo che il ragazzino è stato a contatto con un fratello con infezione GAS. È stato trattato con un ciclo di 10 giorni di azitromicina, posto sotto profilassi antibiotica, e i tic si sono risolti nel corso di alcune settimane. Al follow-up, 6 anni dopo il trattamento IVIG, il paziente non presentava tic e stava bene. Degno di nota il fatto che il paziente è stato sottoposto ad una serie di vaccinazioni senza difficoltà; senza difficoltà ha inoltre pronunciato il suo discorso inaugurale al liceo, ed è stato premiato con una borsa di studio per frequentare il college.

Paziente L

Il paziente L era un ragazzino di 8 anni, che improvvisamente ha sviluppato sintomi DOC debilitanti (docce e lavaggi delle mani eccessivi, rifiuto di mangiare determinati alimenti con giustificazioni irragionevoli) 2 settimane dopo un'infezione GAS. Nel corso dei successivi sei mesi, i suoi sintomi DOC sono peggiorati sviluppando inoltre una tosse ticcosa, ansia, e un certo numero di disturbi addominali non ben definiti che ha spinto i genitori a portarlo da uno specialista per una valutazione gastroenterologica (con esito negativo) e che alla fine hanno portato il paziente ad un rifiuto completo ad alimentarsi. Il paziente ha perso quasi il 25% del suo peso corporeo (da 22 a 17 kg) ed è stato ricoverato più volte per venire alimentato e per interventi psichiatrici. Ha assunto diversi farmaci, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, senza benefici apprezzabili; l'assunzione di una dose di Lorazepam ha provocato gravi sintomi di disinibizione, pertanto è stato immediatamente interrotto. Un medico gli ha prescritto dell'amoxicillina che sembra abbia prodotto lievi miglioramenti, e il peso del paziente alla fine si è stabilizzato. La risposta del paziente ad un ciclo di steroidi è stata descritta come "fortemente positiva", e la risposta al trattamento IVIG è stata descritta come "notevole". Subito dopo aver completato le infusioni IVIG, il paziente è riuscito ad andare al ristorante (un luogo in precedenza impossibile da frequentare) consumando un pasto senza difficoltà. Anche se gli altri sintomi sono migliorati nei mesi successivi, il suo miglioramento non poteva essere definito completo, e tutti i progressi raggiunti avevano subito uno stallo* 4 mesi più tardi. Il paziente è stato sottoposto ad un secondo ciclo di IVIG per affrontare i restanti sintomi: ansia e DOC, ottenendo un recupero completo in poche settimane. A sei anni di distanza il paziente sta bene.

Discussione

Questi 12 casi forniscono nuove informazioni sulle caratteristiche cliniche e sul decorso della PANDAS, oltre che descrivere una varietà di modelli di risposta alla somministrazione delle IVIG. La casistica è limitata per la sua natura selettiva, per l'approccio retrospettivo, e per la dipendenza dai resoconti soggettivi dei pazienti e dei loro genitori. La mancanza del gruppo di controllo placebo, relativo al trattamento IVIG, è un difetto aggiuntivo, dato che la PANDAS è una malattia episodica che presenta periodiche remissioni dei sintomi. Tuttavia, in tutti i pazienti le terapie precedenti avevano fallito, un dato che suggerisce che gli effetti immunomodulatori delle IVIG siano responsabili dei miglioramenti sintomatici. Tutti i pazienti hanno avuto un inizio brusco o un'esacerbazione grave del DOC e di sintomi neuropsichiatrici come sequela di infezioni o esposizioni GAS; pertanto soddisfano i criteri diagnostici per la PANDAS (Swedo et al., 1998, 2004). I pazienti hanno anche soddisfatto i criteri per il Disturbo neuropsichiatrico pediatrico ad esordio acuto (PANS) per l'acutezza dell'insorgenza dei sintomi DOC e per la presenza di molteplici sintomi concomitanti. La durata della malattia e il numero di recidive è risultato variabile tra gli individui, ma tutti i pazienti hanno beneficiato della somministrazione di IVIG, anche nei casi in cui i sintomi neuropsichiatrici si erano manifestati diversi anni prima del trattamento. A differenza dei tipici disturbi autoimmuni, in cui sono necessarie dosi multiple di IVIG, la PANDAS può rispondere positivamente anche ad un solo ciclo di trattamento. I sintomi neuropsichiatrici sembrano derivare da una risposta immunitaria errata (innescata dalla mimica molecolare di epitopi GAS); pertanto, l'inattivazione degli anticorpi cross-reattivi con un singolo ciclo di IVIG potrebbe essere sufficiente a produrre un miglioramento duraturo dei sintomi (Perlmutter et al. 1999). Tuttavia, vale la pena notare che 2 dei 12 pazienti hanno ricevuto un secondo ciclo di IVIG a causa di una risposta inadeguata al trattamento iniziale, e 5 pazienti hanno ricevuto un secondo ciclo di IVIG a causa del ripresentarsi dei sintomi. Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un ciclo di 5 giorni di steroidi per via orale, 1 mg/kg/die di prednisone, seguito da un periodo di osservazione di 2 settimane. Lo scopo del trattamento con steroidi è stato quello di determinare se si potessero ottenere miglioramenti duraturi con i soli steroidi, evitando così l'infusione di IVIG. Una risposta persistente e duratura con i soli steroidi è improbabile nei pazienti con PANDAS, in quanto producono solo vantaggi transitori in pazienti con Corea di Sidenham (Garvey et al. 2005), e per entrambi i disturbi si ipotizza un'eziopatogenesi simile. Nei casi descritti, nessuno dei bambini ha avuto miglioramenti persistenti dopo la sola terapia con prednisone o con il solo trattamento antibiotico (Murphy et al 2014).; per questo sono state somministrate le IVIG alla dose di 1,5 g/kg (in due somministrazioni separate.)

Conclusioni

Questa serie di casi descritti dimostra i benefici della terapia IVIG per i giovani con PANDAS/PANS, compresi i casi in cui la sintomatologia è comparsa da diversi anni prima del trattamento. Anche se la generalizzabilità di questa relazione retrospettiva è limitata, i casi selezionati rappresentano l'ampia varietà dei sintomi che si manifestano nella PANDAS/PANS e forniscono ulteriori prove che il trattamento con IVIG può essere utile in soggetti con sintomi moderati-gravi.

Importanza clinica

Il trattamento con IVIG è stato usato come parte di un approccio terapeutico multimodale con beneficio dimostrato in 12 giovani pazienti con sintomi PANDA/PENTOLE da moderati a gravi. Oltre alle IVIG, i pazienti sono stati sottoposti a profilassi antibiotica per prevenire future riacutizzazioni dei sintomi innescati da infezioni. Inoltre sono stati sottoposti a serie cure psichiatriche, compreso l'uso di farmaci anti-ossessivi e terapia cognitivo-comportamentale. Per una risoluzione ottimale dei sintomi, è necessario utilizzare una combinazione di terapia immunomodulante, profilassi antibiotica, e trattamenti mirati sui sintomi, come descritto nel *PANDAS Physicians Network* (PPN) (www.pandasppn.org). Il sito web presenta un approccio graduale sistematico al trattamento di PANDAS e PANS sulla base della "migliore pratica" standard attuata da clinici esperti provenienti da tutti gli Stati Uniti. Oltre a fornire suggerimenti per il riconoscimento e la diagnosi di PANDAS e PANS, il sito offre anche una guida alla gestione dei pazienti con diversi livelli di gravità.

Informativa

Non esistono interessi finanziari concorrenti.

References

- Garvey MA, Giedd J, Swedo SE: PANDAS: The search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol* 13:413–23, 1998.
- Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, Werden R, Swedo SE: Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 20:424–429, 2005.
- 68 KOVACEVIC ET AL. Graham GR: Blood volume in children. *Ann R Coll Surg Engl* 33: 149–158, 1963.
- Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CGM: Lack of effect of intravenous immunoglobulin on tics: a double-blind placebocontrolled study. *J Clin Psychiatry* 65:537–542, 2004.
- Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L: Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 92:39–43, 1993. Murphy TK, Parker–Athill EC, Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ: Cefdinir for recent onset pediatric neuropsychiatric disorders: A pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014 [Epub ahead of print].
- Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, Bedwell J, Wudarsky M, Gochman P, Hamburger SD, Rapoport JL: An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1313–1315, 2000.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE: Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 354:1153–1158, 1999.
- Stoop JW, Zegers BJM, Sander PC, Ballieux RE: Serum immunoglobulin levels in healthy children and adults. *J Exp Immunol* 4: 101–112, 1969.
- Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS: Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 93:323–326, 1994.
- Swedo SE, Leckman JF, Rose NR: From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut* 2:113, 2012.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, 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. Erratum in *Am J Psychiatry* 155:578, 1998.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL: The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associatedwith streptococcal infection (PANDAS) subgroup: Separating fact from fiction. *Pediatrics* 113:907–911, 2004.
- Van Immerzeel TD, van Gilst RM, Hartwig NG: Beneficial use of immunoglobulins in the treatment of Sydenham chorea. *Eur J Pediatr* 169:1151–1154, 2010.
- Walker K, Brink A, Lawrenson J, Mathiassen W, Wilmschurst JM: Treatment of Sydenham chorea with intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol* 27:147–155, 2012.

Contatti:

Susan E. Swedo, MD

PDN Branch, NIMH

10 Center Drive – MSC 1255

Bethesda, MD 20892-1255

E-mail: swedos@mail.nih.gov