

Plasmaferesi terapeutica come trattamento per 35 bambini e adolescenti gravemente malati di PANDAS

M. Elizabeth Latimer, MD,1,2 Nathan L'Etoile,1 Jakob Seidlitz, BS,3 and Susan E. Swedo, MD3

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

Abstract

Contesto: A causa delle somiglianze segnalate con la Corea di Sydenham, è stata proposta la plasmaferesi terapeutica (TPA) come potenziale trattamento della PANDAS. Sino ad oggi, l'uso della TPA si è limitato ad un paio di segnalazioni aneddotiche e ad un piccolo studio con gruppo di controllo placebo, che ha dimostrato marcati miglioramenti dei sintomi nei follow-up ad 1 mese e ad 1 anno di distanza. Per valutare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia della TPA, abbiamo intrapreso un esame retrospettivo di tutti i pazienti PANDAS trattati con TPA presso il *Georgetown University Hospital* tra l'agosto 2009 e l'ottobre 2013.

Metodi: Sono stati identificati quaranta pazienti, e per 35 casi (88%) le informazioni raccolte erano sufficienti, tra cartelle cliniche e interviste telefoniche. Tutti i 35 casi (23 maschi, 12 femmine) hanno soddisfatto i criteri diagnostici per la PANDAS (Swedo et al., 1998) manifestando sintomi gravi. Le procedure TPA sono state eseguite presso il *Georgetown University Hospital*, utilizzando un protocollo che tratta un volume totale di 4,5 litri di sangue, nell'arco di 3-5 giorni (tre trattamenti di 1,5 di sangue ciascuno). I genitori hanno valutato miglioramenti complessivi dei sintomi a 6 mesi di distanza dalla TPA e lungo il periodo di follow-up e, valutando i sintomi individuali dei pazienti, hanno fornito così informazioni sui modelli di miglioramento.

Risultati: Tutti i pazienti hanno ricevuto qualche beneficio dalla TPA, con un miglioramento medio del 65% a distanza di 6 mesi post-TPA e del 78% in follow-up a lungo termine. Si è verificata anche una diminuzione del numero di sintomi riferiti, con particolari miglioramenti nel disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), ansia, tic e sintomi somatici, tra cui disgrafia, difficoltà del sonno, urgenza e frequenza urinaria. Contrariamente alle aspettative, la precedente durata della malattia non si è rivelata correlata con il grado di miglioramento raggiunto a seguito della TPA, suggerendo che l'acuità della malattia non è un fattore che influenza la risposta al trattamento. Sono stati segnalati solo due eventi avversi relativi al sito di inserimento dell'ago.

Conclusioni: la plasmaferesi terapeutica è un intervento medico invasivo che dovrebbe essere riservato per il trattamento di bambini e adolescenti che sono gravemente colpiti dalla PANDAS. In tali pazienti, sembra essere un'opzione di trattamento sicura, ben tollerata, e benefica.

Introduzione

La PANDAS assomiglia alla Corea di Sydenham (SC) nella sua eziologia, fisiopatologia, e nella risposta al trattamento (Garvey et al 1998. Swedo et al 1998, 2012). In entrambi i disturbi, i sintomi iniziano bruscamente diverse settimane o mesi a seguito di prolungate infezioni da streptococchi di gruppo A (GAS), e si ipotizza che entrambi siano il risultato di autoimmunità postinfettiva mediata da anticorpi cross-reattivi, prodotti contro "imitazioni" molecolari o epitopi sulla parete cellulare GAS, che assomigliano agli antigeni dell'ospite (Swedo 1994; Kirvan et al 2006a, b; Brimberg et al 2012.) Se il meccanismo di malattia postulato è corretto, allora la rimozione degli autoanticorpi attraverso la plasmaferesi terapeutica (TPA) dovrebbe produrre miglioramenti sintomatici (Perlmutter et al . 1999; Dale 2005). Tuttavia, vale la pena notare che la TPA ha una vasta gamma di azioni, e che il meccanismo alla base del beneficio terapeutico non è noto per ogni malattia, comprese PANDAS e Corea di Sydenham (SC) (Weinstein 2008). Per la SC, un confronto randomizzato tra TPA e prednisone per via orale o immunoglobuline per via endovenosa (IVIG), ha dimostrato che la TPA ha prodotto più miglioramenti, più duraturi rispetto alle altre due terapie

immunomodulanti; tuttavia, la dimensione del campione era piccola (n = 8 per il gruppo TPA) (Garvey et al. 2005) Per la PANDAS, due casi aneddotici e un singolo studio clinico indicano che la TPA è benefica nel ridurre il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), tic, e sintomi neuropsichiatrici associati (Tucker et al 1996; Perlmutter et al 1999;.. Elia et al 2005).

Uno studio clinico a doppio cieco randomizzato ha messo a confronto cinque trattamenti di plasmateresi a volume singolo (n = 10) contro IVIG 2g/kg (n = 9) o IVIG-placebo (n = 10), e ha dimostrato che i sintomi ossessivo-compulsivi risultavano ridotti in media del 65% nel gruppo TPA (rispetto al 42% del gruppo IVIG e nessuna risposta nel gruppo placebo) (Perlmutter et al. 1999). I miglioramenti ottenuti col trattamento si sono mantenuti tali a distanza di 12 mesi, suggerendo che un singolo ciclo di TPA potrebbe essere efficace nel produrre una remissione di lunga durata dei sintomi (Perlmutter et al. 1999). Cinque pazienti con DOC non-PANDAS non ha avuto alcun miglioramento dal trattamento con TPA, il che fornisce un sostegno indiretto al meccanismo d'azione postulato per la PANDAS (Nicolson et al. 2000). Un'ulteriore prova è fornita da indagini che mostravano ridotti titoli di anticorpi cross-reattivi a seguito del trattamento con TPA (Kirvan et al. 2006b).

La Società Americana per la Plasmateresi considera che gli studi clinici controllati e i resoconti di casi pubblicati, siano sufficienti per raccomandare la TPA come trattamento di primo intervento per la PANDAS (e la SC) (Szczepiorkowski et al 2007a, b; Weinstein 2008). Tuttavia, quando i membri della *American Academy of Neurology (AAN)* hanno esaminato la stessa letteratura, hanno concluso che “non vi sono prove sufficienti per sostenere o confutare l'uso della plasmateresi per la PANDAS” (e SC) (Cortese et al. 2011). Le linee guida per il trattamento, in conflitto tra loro, non solo hanno causato confusione tra i medici, ma hanno anche creato degli ostacoli alla cura di bambini e adolescenti con PANDAS. Nel tentativo di ottenere ulteriori dati, è stato progettato un esperimento di plasmateresi che ha ricevuto l'approvazione dell' *institutional review board (IRB)*, avviato presso l'Istituto Nazionale di Salute Mentale (NIMH) nei primi anni 2000. Solo tre soggetti sono stati arruolati prima che il ricercatore principale (SES) fermasse il protocollo a causa delle preoccupazioni etiche relative alla sistemazione e al ricovero dei bambini per gli interventi non-terapeutici (placebo). Di conseguenza, i dubbi circa l'utilità della TPA devono essere risolti con esperienza clinica ulteriore, come ad esempio questo resoconto che espone i casi di 35 bambini e adolescenti trattati con TPA per la PANDAS.

Metodi

Tra il gennaio 2009 e l'ottobre 2013, 40 pazienti (25 ragazzi, 15 ragazze) sono stati indirizzati dal M.E.L. al *Georgetown University Hospital* per il trattamento con TPA. Erano disponibili i follow-up di 23 ragazzi e 12 ragazze (n = 35, 88%). Tutti i pazienti hanno soddisfatto i criteri diagnostici per la PANDAS (Swedo et al., 1998, 2004) manifestando sintomi gravi, con marcati peggioramenti a casa, a scuola, e con i coetanei. Altri fattori che suggerivano l'utilizzo della TPA includevano aggressività, comportamento violento o pericolo per il paziente o altri; severe restrizioni alimentari e/o nell'assunzione di liquidi; minima o nessuna risposta a precedenti trattamenti con steroidi orali (n = 5; 14%) o IVIG (n = 17; 48%). Tutti i soggetti avevano ricevuto dosi terapeutiche di antibiotici senza sollievo dei sintomi, ma tutti sono stati mantenuti sotto profilassi antibiotica durante tutto il periodo di trattamento. 10 dei 35 pazienti (29%) qui descritti sono inclusi anche in un resoconto sulle caratteristiche cliniche di un campione più ampio (n = 40) di bambini e adolescenti con PANDAS (Swedo et al., 2015).

Le procedure TPA sono state eseguite presso il *Georgetown University Hospital*, Dipartimento di Pediatria, Divisione di Ematologia e Oncologia, utilizzando il protocollo TPA del *Georgetown University Hospital* per la PANDAS e per la PANS.

I dati di questo rapporto retrospettivo sono stati raccolti da diverse fonti, tra cui i dati del bambino raccolti in età pediatrica e le cartelle cliniche di ricovero del bambino presso il *Georgetown University Hospital*. Informazioni cliniche aggiuntive sono state fornite dalle risposte dei genitori ad un questionario di valutazione dei sintomi PANS, che era stato somministrato durante la valutazione iniziale, e da una telefonata di follow-up condotta da un assistente alla ricerca (N.L., J.S.) sotto la supervisione del medico curante (M.E.L.). Le informazioni raccolte sono state utilizzate per confermare ed estendere le cartelle cliniche, e comprendevano domande specifiche sugli eventi avversi, la presenza e la gravità dei sintomi prima e dopo il trattamento con TPA, le stime di miglioramento a distanza di 6 mesi TPA e follow-up a lungo termine. La durata del follow-up a lungo termine varia da 6 mesi a 5,4 anni (media = 3 anni - 1.5).

Risultati

L'età media dei pazienti sottoposti a TPA era di 11,5 anni (- 3,6; variazione 4-18,75); l'età media dell'insorgenza dei sintomi è stata di 7,6 anni (- 3,5; serie 2-14,5); la durata media della malattia era di 4,2 anni (- 3,7). Al momento della presentazione, tutti i pazienti sono stati descritti dai loro genitori come "gravemente" o "molto" malati e presentavano DOC, tic, ansia da separazione, disturbi del sonno e altri sintomi neuropsichiatrici (vedi **tabella 1**). Sei mesi dopo la TPA, i genitori hanno riferito che i sintomi del loro bambino erano migliorati del 65% in media (- 28, variazione 5-100%). Due soggetti sembravano aver avuto una risposta minima alla TPA (5% e 20%, rispettivamente); tuttavia, questo sembra essere il risultato di una ricaduta causata da infezioni (GAS e micoplasma), piuttosto che ad una mancanza di risposta all'intervento. Al follow-up a lungo termine, tutti i soggetti sono stati descritti come migliorati rispetto al momento della presentazione, con una riduzione media della gravità dei sintomi del 78% (- 23,2, variazione 20-100%) e sette pazienti hanno sperimentato la remissione completa dei sintomi. Vengono descritti tre casi.

Caso 1

Una ragazzina di 10 anni e mezzo ha sviluppato labilità emotiva, irritabilità e problemi sensoriali poche settimane dopo aver assunto antibiotici per una faringite GAS. Entro 48-72 ore, i suoi sintomi sono aumentati includendo DOC, ansia da separazione, insonnia, sonno interrotto, ed episodi di rabbia. Visitata dal pediatra era di nuovo risultata positiva per GAS, e trattata con un secondo ciclo di antibiotici. Ha assunto anche steroidi per via orale, che hanno alleviato i sintomi per alcuni mesi.

Tabella 1. Risposta sintomatologica alla Plasmaferesi terapeutica (TPA)

Sintomi	Punteggio base (n=35)	≤ 6 Mesi Post-TPA (n=35)
	n (%)	n (%)
Disturbo ossessivo compulsivo	34 (97)	8 (23)
Tic	22 (63)	6 (17)
Ansia da separazione	27 (77)	2 (6)
Urinazione frequente	17 (49)	2 (6)
Irritabilità e aggressività	24 (69)	2 (6)
Caratteristiche psicotiche	8 (23)	1 (3)
Anoressia	7 (20)	1 (3)
Disgrafia	19 (54)	3 (9)
Pensieri suicidi	8 (23)	0 (0)
Insonnia iniziale, sonno interrotto	20 (57)	3 (9)
Ansia	20 (57)	4 (11)
Movimenti coreiformi	12 (34)	5 (14)
Umore depresso	11 (31)	1 (3)
Regressioni comportamentale	14 (40)	1 (3)

Senza evidente reinfezione, la bambina ha manifestato una ripresa improvvisa di DOC, depressione (piangeva nella sua stanza ogni notte), e ansia da separazione. Si rifiutava di fare la doccia, lasciava la sua stanza con grande riluttanza, e ha sviluppato un'ossessione con i fiammiferi, accendendoli ripetutamente la sera stando davanti al lavello. I suoi genitori si preoccupavano che potesse causare un incendio, dato che soffriva di continue interruzioni del sonno e spesso si svegliava nel mezzo della notte per accendere e riaccendere i fiammiferi (a volte nella sua stanza).

La paziente è stata sottoposta a TPA, (1,5 di volume in 4 giorni) e ha cominciato a migliorare entro 1 settimana. Entro quattro settimane, era

completamente libera dai sintomi. La paziente è stata bene per 4 mesi e poi ha manifestato un esordio improvviso di sintomi di restrizione alimentare. Questa volta è stata trattata con 2 g/kg di IVIG (nell'arco di 2 giorni) e un corso di terapia cognitivo-comportamentale. I sintomi sono scomparsi e lei è rimasta asintomatica negli ultimi 3 anni.

Caso 2

Questo ragazzino di 7 anni ha sviluppato un'improvvisa e grave disattenzione e impulsività, ricevendo di conseguenza una diagnosi di deficit di attenzione/iperattività (ADHD), nonostante la storia del suo sviluppo iniziale fosse privo di problemi comportamentali. È stato sottoposto a trattamento con uno stimolante sviluppando rapidamente episodi di rabbia incontrollabile; pertanto il farmaco è stato interrotto. Nei giorni successivi, ha sviluppato DOC (aveva paura che un uomo volesse uccidere la sua famiglia), una grave ansia da separazione, ansia generalizzata, labilità emotiva, insonnia, interruzioni del sonno, incontinenza notturna. La gravità dell'irritabilità, della collera e del comportamento "fuori controllo" ha indirizzato ad una diagnosi di disturbo bipolare, piuttosto che PANDAS. Tuttavia, una coltura del campione prelevato ha rivelato presenza di GAS; di conseguenza, ha è stato sottoposto ad un ciclo di 10 giorni di antibiotici. Ha

sviluppato inoltre disgrafia, e uno specialista di malattie infettive ha raccomandato di proseguire il trattamento con antibiotici. La somministrazione di steroidi per via orale ha prodotto un aumento dei sintomi, ma questo potrebbe essere il risultato di una infezione GAS ricorrente, come evidenziato da una coltura dellagola positiva durante questo periodo (mentre il paziente era sotto antibiotici). A causa delle infezioni GAS ricorrenti, è stato sottoposto a tonsillectomia, che non ha migliorato né esacerbato i suoi sintomi. Analogamente, il trattamento con 2g/kg di IVIG non ha prodotto benefici discernibili. La qualità della vita del paziente ha continuato a deteriorarsi con un peggioramento del DOC, episodi rabbia e ansia di separazione.

È stato ricoverato per il trattamento con TPA (4,5 volume totale di sangue processato). Il paziente si sentiva meglio durante il ciclo di trattamento TPA, e gli stessi genitori hanno riferito che il bambino stava molto meglio nei giorni successivi alla dimissione. Tutti i suoi sintomi neuropsichiatrici, tra cui le difficoltà di sonno, enuresi, e disgrafia, erano migliorati, e il suo funzionamento era tornato ad essere quello precedente alla malattia.

Una settimana più tardi, ha sviluppato un gonfiore sulla gamba ed è risultato positivo per Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA). Ha sperimentato un peggioramento marcato dei suoi problemi comportamentali, con costanti urla, crisi di rabbia, rotolamenti per terra. Era completamente fuori controllo nonostante il trattamento antibiotico dell'infezione MRSA. È stato ricoverato per un secondo ciclo di TPA, a seguito del quale è migliorato in fretta, e i suoi genitori riferiscono che egli attualmente ha recuperato al 95%.

Caso 3

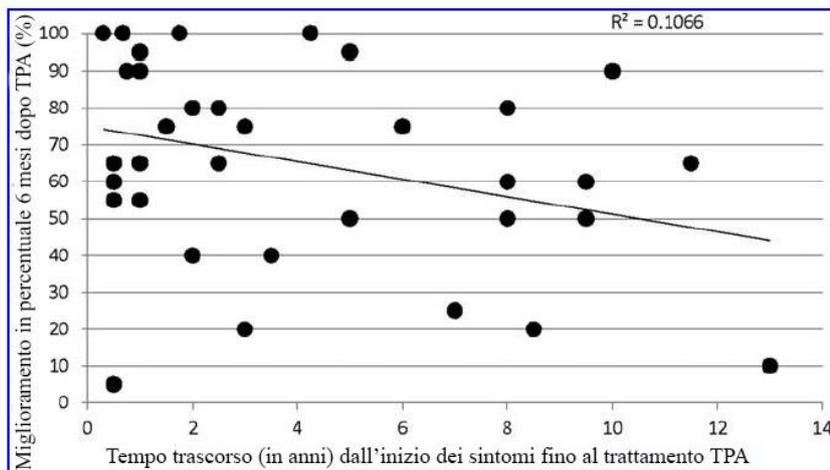
Una ragazzina di 10 anni "dotata e di talento" (il suo hobby era scrivere libri) ha sviluppato un'insorgenza improvvisa di DOC, ansia da separazione, labilità emotiva, comportamento regressivo, ansia generalizzata, disturbi del sonno, disturbi della frequenza urinaria. La sua scrittura era deteriorata al punto che si rifiutava di scrivere, e naturalmente non era in grado di frequentare la scuola. IL tampone faringeo è risultato negativo, anche se era stata esposta a GAS; quindi è stato prescritto un ciclo di antibiotici che non ha prodotto miglioramenti significativi, e un successivo ciclo di steroidi, risultato ugualmente inefficace. È stata sottoposta a IVIG, 2 g/kg e dopo un paio di settimane è tornata al suo livello normale di funzionamento dopo 6 mesi. La paziente è stata bene per due anni e poi ha sviluppato gravi sintomi di restrizione alimentare. Le sono state somministrate di nuovo le IVIG; tuttavia, questa volta non c'è stato alcun miglioramento dei sintomi. La paziente è stata sottoposta a TPA e terapia comportamentale per la grave anoressia, con un lento miglioramento, e infine, con la remissione completa della sintomatologia. Ora ha 16 anni e sta bene. È interessante notare che la paziente X ha una sorella che di 3 anni più giovane. Due anni dopo la comparsa dei sintomi di X, la sorella più giovane ha sviluppato un brusco esordio di ansia da separazione, DOC (timori di contaminazione), impulsività, irritabilità, aggressività, disturbi del sonno, minzione frequente, disgrafia e regressione comportamentale. Gli episodi impulsivi e di rabbia erano così gravi che la bambina rompeva tutti i piatti, colpiva quadri e oggetti di valore, e aveva tentato di lanciarsi da una macchina in movimento. Il tampone faringeo del padre è risultato positivo per GAS, ma la coltura della paziente è risultata negativa. Un ciclo di antibiotici non ha prodotto alcun miglioramento, e gli steroidi non erano un'opzione praticabile a causa dei sintomi comportamentali. È stata sottoposta a 2g/kg di IVIG che hanno ridotto del 70% la gravità dei sintomi, non riuscendo però a tornare allo stato di salute premorboso. Due anni più tardi, la paziente ha sviluppato sintomi di restrizione alimentare, che l'hanno portata a perdere più del 20% del suo peso corporeo, soffrendo di uno stato di estrema malnutrizione, come evidenziato dalla presenza di bradicardia (frequenza cardiaca a riposo di 40). La paziente è stata sottoposta a TPA (1,5 volumi / Procedura • 3) ed è lentamente migliorata. Al follow-up a lungo termine, anche lei come la sorella stava bene.

Sintesi dei casi

Tutti i singoli sintomi sono diminuiti in frequenza entro 6 mesi, come mostrato nella **tabella 1**. È importante sottolineare che alcuni dei sintomi più preoccupanti sono scesi a livelli trascurabili, compresa una riduzione delle psicosi (dal 23% al 3% dei pazienti); sintomi di restrizione alimentare (dal 20% al 3%), e suicidalità (dal 23% a 0%). Sulla base di meccanismi di azione teorizzati per la TPA, ci aspettavamo che i bambini e gli adolescenti con sintomi cronici avrebbero avuto una risposta meno marcata al trattamento

immunomodulante. Tuttavia, non c'è stata alcuna correlazione tra la durata dei sintomi e il grado di miglioramento seguente a TPA, come mostrato nella **Figura 1**.

Figura 1. Confronto tra miglioramenti dei sintomi dopo la TPA e la durata dei sintomi prima della TPA (n = 35).



Durante la Plasmaferesi terapeutica si possono verificare una serie di eventi avversi, che vanno dal formicolio alle labbra causato dai flussi di calcio, a più gravi reazioni vasovagali (Perlmutter et al. 1999). Nessuno di questi eventi è stato abbastanza grave da essere annotato nei registri della procedura TPA. L'unica annotazione è stata un cambio di procedura in un paziente. Allo stesso modo, le complicanze post-TPA sono state

rare, e clinicamente non significative. Due soggetti hanno sanguinato nel sito di inserzione dell'ago, poco dopo essere stato dimesso dall'ospedale (probabilmente a causa di mancata pressione sul sito per il periodo indicato di tempo). Un soggetto si è ripresentato al *Georgetown Hospital*, l'altro si è recato ad un pronto soccorso per una nuova medicazione. Nessuna ulteriore emorragia si è verificata, e la ferita sul sito dell'inserzione dell'ago è guarita in entrambi i soggetti senza ulteriori incidenti.

Discussione

Questa serie di casi dimostra che la TPA è sicura ed efficace per il trattamento di bambini e adolescenti con PANDAS gravemente malati. Per 35 dei 40 soggetti trattati consecutivamente erano disponibili dati medici, e si è visto che la somministrazione di TPA si è associata con una diminuzione media dei sintomi del 65% a 6 mesi di distanza e del 78% al momento della valutazione a lungo termine. I miglioramenti hanno riguardato sia il numero che la gravità dei sintomi individuali PANDAS. Le complicazioni relative alla procedura TPA si sono limitate a due episodi non gravi, ambedue relativi al sito di inserzione dell'ago.

Anche se questa è la serie di casi più grande segnalata fino ad oggi per la PANDAS, lo studio è stato limitato dalla sua natura retrospettiva. Le informazioni che hanno potuto essere raccolte dalle cartelle cliniche erano limitate a resoconti, dati clinicamente rilevanti, e le relazioni fornite dai genitori avrebbero dovuto essere controllate. Inoltre c'è stata una significativa variabilità nella raccolta delle valutazioni a lungo termine, dato che le interviste telefoniche sono state condotte da maggio ad agosto del 2014 e i soggetti erano stati trattati tra il gennaio del 2009 e l'ottobre del 2013. Tuttavia, queste limitazioni sono state mitigate dal fatto che la retrospettiva comprendeva 35 dei 40 pazienti trattati consecutivamente (88%) e più fonti di informazioni. Inoltre, il miglioramento medio rilevato in questa serie di casi è pari a quello dimostrato nello studio controllato con placebo sulla TPA condotto da Perlmutter e colleghi (1999), con una riduzione dei sintomi del 65% in ambedue i casi. È importante sottolineare che questi marcati miglioramenti a breve termine sono stati mantenuti per lunghi periodi di tempo, in cui i pazienti sono stati sottoposti ad un'adeguata profilassi contro le infezioni.

Vale la pena notare che tutti i pazienti di questa serie di casi erano gravemente malati al momento del trattamento con TPA, nonostante gli interventi psichiatrici, il trattamento con antibiotici, steroidi o IVIG. Inoltre, la durata media della malattia prima della TPA era superiore a quattro anni, indicando che la TPA era l'ultima risorsa per molti di loro. Per fortuna, la durata della malattia non è risultata essere correlata con il grado di miglioramento dei sintomi, dato importante che consente ai medici di impiegare un approccio sistematico e graduale al trattamento della PANDAS. E' generalmente accettato da tutti il fatto che trattamenti meno invasivi come antibiotici (Murphy et al., 2014), ed eventualmente steroidi per via orale, dovrebbero essere la scelta iniziale per tutti i pazienti PANDAS. Plasmaferesi terapeutica e IVIG dovrebbero essere riservate ai pazienti che rimangono gravemente sintomatici anche dopo il trattamento con terapie meno invasive.

Ci sono due possibili eccezioni all'approccio di trattamento graduale: è il caso dei pazienti con tendenze suicide in pericolo di vita o con comportamenti aggressivi, e quelli con gravi sintomi di restrizione alimentare e/o di assunzione di liquidi. Tra gli esempi di comportamento violento nella serie di casi trattati c'è quello di un bambino che è stato trovato con un coltello sopra il petto del fratello più giovane, addormentato; due bambini che hanno tentato di saltare da un veicolo in movimento; e un bambino che è stato salvato mentre stava per lanciarsi dal tetto perché secondo lui "non meritava di vivere". I sintomi di restrizione alimentare che potrebbero suggerire l'uso di TPA comprendono quelli che determinano una perdita di peso maggiore del 10-15% del paziente, e quelli che richiedono alimentazione enterale per mantenere un'adeguata nutrizione e idratazione.

E' inoltre importante notare che i pazienti di questa serie di casi non sono stati trattati con la sola TPA. Tutti hanno ricevuto un trattamento psichiatrico, inclusa la terapia di supporto, farmaci anti-ossessivi e/o la terapia cognitivo-comportamentale per affrontare i sintomi ossessivo-compulsivi, oltre ad una varietà di farmaci psicotropi per trattare i sintomi neuropsichiatrici concomitanti. Tutti i soggetti hanno assunto antibiotici; inizialmente a dosi terapeutiche (Murphy et al 2002;.. Murphy et al, 2014), e poi a dosi adatte alla profilassi contro infezioni GAS (Garvey et al 1999;.. Snider et al 2005). Nonostante questi interventi, questi pazienti sono rimasti gravemente malati fino al momento del trattamento con TPA, quando finalmente hanno sperimentato marcata riduzione nella durata, nel numero e nella gravità dei sintomi. È importante sottolineare che nessuno dei soggetti ha manifestato un peggioramento dei sintomi a seguito della TPA, e che il trattamento si è rivelato particolarmente utile in caso di comportamenti suicidi, comportamenti violenti/aggressivi, e per i sintomi di restrizione alimentare. Anche se questa serie di casi non può fornire la prova definitiva che i miglioramenti sintomatici siano direttamente correlati alla TPA, questi casi dimostrano chiaramente che l'inserimento della TPA in un approccio di trattamento poliedrico ha potenziali benefici per bambini e adolescenti con gravi sintomi PANDAS.

Conclusioni

Nei 35 pazienti con gravi sintomi PANDAS da noi trattati, la TPA ha prodotto marcati benefici clinici, con miglioramenti in media dal 65% al 78% , a sei mesi dal trattamento e a lungo termine, rispettivamente. Solo due pazienti non hanno risposto alla TPA ed entrambi soffrivano di infezioni intercorrenti che possono aver impedito una risposta positiva al trattamento. Gli effetti indesiderati al trattamento TPA si sono limitati a disagi temporanei connessi alle procedure di aferesi. In conclusione sembra che la TPA fornisca un'opzione di trattamento sicura, efficace per i pazienti gravemente malati.

Importanza clinica

Questa grande casistica conferma ed estende i risultati di Perlmutter et al. (1999) dimostrando che la TPA è sicura ed efficace nel trattamento dei sintomi PANDAS. Entrambi gli studi hanno riscontrato che la TPA ha prodotto marcati miglioramenti di lunga durata, con una riduzione media del 65% della gravità di ossessioni, compulsioni, ansia e altri sintomi. Vale la pena notare che la procedura prevedeva tre aferesi di 1.5 di volume in 4-5 giorni, piuttosto che cinque 5 aferesi a volume singolo nell'arco di 8-10 giorni. Poiché i benefici terapeutici sembrano essere identici per i due regimi, il protocollo di trattamento più breve è preferibile, in quanto richiede un minor numero di giorni di ospedalizzazione, riduce i rischi di infezione e di altre complicazioni, e consente l'impiego di cateteri endovenosi periferici.

La casistica sottolinea inoltre l'importanza di prevenire le recidive future infezioni attraverso l'uso di adeguati controlli di igiene e profilassi antibiotica. Si è visto che nei pazienti senza infezioni, un unico ciclo di TPA è stato sufficiente a produrre remissioni durature dei sintomi, mentre in coloro che soffrono di infezioni ripetute ci possono essere ricadute post-infettive. La prevenzione delle infezioni post-TPA dovrebbe essere una priorità per il trattamento dei pazienti PANDAS.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Andrea Dorsett per l'assistenza fornita nella gestione dei dati.

Informativa

Non esistono interessi finanziari concorrenti.

References

- Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, Klein J, Moses AE, Somnier FE, Leckman JF, Swedo SE, Cunningham MW, Joel D: Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: A novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 37:2076–87, 2012.
- Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A: Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 76:294–300, 2011.
- Dale RC: Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Dev Med Child Neurol* 47:785–91, 2005.
- Elia J, Dell ML, Friedman DF, Zimmerman RA, Balamuth N, Ahmed AA, Pati S: PANDAS with catatonia: A case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:1145–1150, 2005.
- Garvey MA, Giedd J, Swedo SE: PANDAS: The search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol* 13:413–423, 1998.
- Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, Witowski ME, Dubbert B, Swedo SE: A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 45:1465–1571, 1999.
- 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* 5:424–429, 2005.
- Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW: Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham chorea. *Autoimmunity* 39:21–29, 2006a.
- Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW: Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 179:173–179, 2006b.
- 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 recent onset pediatric neuropsychiatric disorders: A pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014 Oct 9 [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.
- Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE: Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 57:788–792, 2005.
- Swedo SE: Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 272:1788–1791, 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. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0665.1000113>.
- 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 associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: Separating fact from fiction. *Pediatrics* 113:907–911, 2004.
- Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, Latimer ME, Hommer R, Lougee L, Grant P: Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:xxx–xxx, 2015.
- Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH, Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 22:106–175, 2007a.
- Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL: The new approach to assignment of AFA categories – introduction to the fourth special issue: Clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 22:96–105, 2007b.
- Tucker DM, Leckman JF, Scahill L, Wilf GE, LaCamera R, Cardona L, Cohen P, Heidmann L, Judge J, Snyder E, Bult A, Peterson BS, King R, Lombroso P: A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1684–1691, 1996.
- Weinstein R: Therapeutic apheresis in neurological disorders: A survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 23:196–201, 2008.

Address correspondence to:

Susan E. Swedo, MD

Pediatrics & Developmental Neuroscience Branch

National Institute of Mental Health

10 Center Drive – MSC 1255

Bethesda, MD 20892-1255

E-mail: swedos@mail.nih.gov