

PANDAS e comorbidità con la sindrome Kleine–Levin

Diana M. Gerardi, MA,¹ Joseph Casadonte, MD,^{2,3} Priyal Patel, BA,¹ and Tanya K. Murphy, MD, MS^{1,4}

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

²Pediatric Neurology Associates, St. Petersburg, Florida.

³Department of Neurology, All Children's Hospital, St. Petersburg, Florida.

⁴Department of Psychiatry, University of South Florida, Tampa, Florida.

Al direttore:

La sindrome di Kleine-Levin (KLS) è un disturbo del sonno ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da ipersonnia episodica, iperfagia, alterazioni cognitive e dell'umore, e comportamenti anomali. L'età media di insorgenza è 15 anni, e i maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine (Gadoth et al 2001; Arnulf et al 2005, 2008.). Gli episodi attivi hanno una durata media di 10-13 giorni, con il ripetersi in media ogni 3,5 mesi, i pazienti sono tipicamente asintomatici tra gli episodi (Arnulf et al., 2005, 2008). La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (MRI) del cervello sono tipicamente normali nei pazienti con KLS (Servan et al 1993; Poryazova et al 2007; 2012b Huang et al), e la polisonnografia tende a visualizzare una compromissione del sonno ad onde lente e sonno REM all'esordio dei sintomi (Huang et al. 2008). Gli studi sugli effetti a lungo termine della KLS sono limitati, ma sono stati osservati disfunzione della memoria a breve termine, declino delle prestazioni accademiche e deficit di attenzione audioverbale anche durante i periodi di remissione (Fontenelle et al 2000;.. Landtblom et al 2003).

La PANDAS è una malattia caratterizzata da un'acuta, improvvisa insorgenza del disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e / o tic, ed è spesso accompagnata da deficit di attenzione / iperattività, ansia da separazione, comportamenti oppositivi, e labilità emotiva (Swedo et al. 1998). Sono spesso presenti cambiamenti di personalità, disturbi cognitivi, anomalie motorie, sensibilità sensoriali, regressione comportamentale, e di tanto in tanto, psicosi (Bernstein et al 2010;.. Murphy et al 2012). La patogenesi della PANDAS si ipotizza essere collegata ad infezioni causate dal gruppo A dello streptococco (GAS), tramite mimetismo molecolare, attraverso il quale gli anticorpi anti-streptococco prendono di mira le proteine cerebrali di simile struttura epitopica a quella del GAS (Cunningham 2012). La PANDAS presenta similitudini immunologiche alla Corea di Sydenham (SC), una classica malattia autoimmune innescata da infezione che si presenta anche con un alto grado di comorbidità con DOC (Swedo et al. 1989). Tuttavia, a differenza della SC, la prova definitiva dell'esistenza di reazioni mediate da autoanticorpi nella PANDAS si è rivelata meno decisiva (Brilot et al 2011;.. Morris-Berry et al 2013). Più di recente, riscontrando sintomi neuropsichiatrici ad esordio acuto non collegati ad infezione di tipo GAS, è stato coniato l'acronimo PANS "Sindrome Pediatrica Neuropsichiatrica ad esordio Acuto" (Swedo et al. 2012). Dato il fenotipo marcato e le potenziali lunghe sequele neuropsichiatriche, la PANS è forse un sottotipo di encefalopatia autoimmune che colpisce con sintomi prevalentemente psichiatrici piuttosto che con sintomi neurologici tipici di altre encefalopatie. Per una rassegna completa della presentazione clinica, delle valutazioni, e delle fisiopatologie proposte per PANDAS / PANS, si invita a consultare le nostre recensioni di riferimento (Chang et al. Imminente, Murphy et al. 2014). Il nostro obiettivo è quello di riportare il caso di un bambino di 9 anni, che ha manifestato i sintomi di entrambe le sindromi: KLS e PANDAS. Questo caso è il secondo a richiamare l'attenzione su due sindromi rare che possono verificarsi contemporaneamente (Das e Radhakrishnan 2012). Forniamo anche una breve rassegna della letteratura medica per discutere dei sintomi che si sovrappongono e delle patogenesi simili ipotizzate.

Case Report

Il paziente era un bambino di 9 anni che non ha manifestato sintomi psichiatrici in precedenza, e che ha iniziato a manifestare doc e tic ad esordio acuto quattro mesi prima della valutazione. La sua storia medica

era significativa per la presenza di frequenti infezioni delle alte vie respiratorie (URI), allergie, emiipertrofia, psoriasi, infezioni multiple di tipo Kroup, e obesità lieve. L'emiipertrofia era stata monitorata attentamente dalla prima infanzia con ultrasuoni addominali, risultati sempre negativi per crescita tumorale. La storia dello sviluppo non era significativa, tranne il fatto che il bambino aveva raggiunto le tappe dello sviluppo relativamente presto. Il suo intelletto era al di sopra della media e eccelleva nelle materie accademiche. La storia materna si era invece rivelata significativa per soffio al cuore, artrite reumatoide, abuso di droga non specificata, disturbo d'ansia generalizzato, e disturbo di panico. La storia di famiglia paterna si era rivelata significativa per diabete in età adulta, abuso di droga non specificata, e una storia di convulsioni nei maschi della famiglia, tra cui: convulsioni febbrili, assenze, convulsioni tonico-cloniche. In particolare poi, la sorella del paziente aveva frequenti infezioni GAS, deficit di attenzione/iperattività, e dislessia.

Nel paziente i sintomi si sono presentati una mattina, al cui risveglio si sentiva molto affaticato; nell'arco della stessa giornata ha sperimentato tre attacchi di panico. Nel corso dei due giorni successivi, ha iniziato a manifestare timori di contaminazione, tic vocali e motori, disturbi dell'emotività, discorsi assurdi, grave ansia di separazione. Due giorni dopo l'esordio, la madre ha contattato il pediatra poiché la famiglia era in vacanza, e su consiglio del pediatra la famiglia ha portato il ragazzo al pronto soccorso (ED), dove è risultato negativo per una infezione GAS. Inoltre, poiché la sorella aveva mal di gola è stata esaminata anch'essa al pronto soccorso, risultando positiva per una infezione GAS. L'emocromo (CBC) era entro i limiti normali, tranne per una conta superiore alla norma dei globuli bianchi (WBC) a $12.5 \cdot 10^3 / \text{IL}$, suggestiva per una infezione recente. Il pannello metabolico completo (CMP) era normale. L'analisi delle urine relativa ad abuso di droghe era risultata negativa. I medici del pronto soccorso hanno pensato che il ragazzo avesse un tumore al cervello e hanno consigliato alla famiglia di tornare a casa e contattare un neurologo al più presto possibile.

Sei giorni dopo l'esordio iniziale, tutti i sintomi sono scomparsi. Tuttavia, dopo soli 2 giorni asintomatici, il paziente ha iniziato a manifestare aumento dell'appetito, ipersonnia e anomalie cognitive, tra le quali il non riconoscere il padre. I sintomi DOC hanno continuato ad evolversi, con persistenti timori di contaminazione ed emergenti ossessioni aggressive e pensieri intrusivi, preoccupazioni su "cose cattive che accadono alla famiglia", paura di perdere o spostare di posto le proprie cose, compulsioni di controllo.

Uno schema episodico continuato che nel tempo è stato così schematizzato: 7-10 giorni senza sintomi, seguiti da un periodo prodromico di circa due giorni di maggiore agitazione e irritabilità, ipersonnia, comportamento asociale, e "dire parole a caso tra sé". La fase attiva era caratterizzata da DOC in piena regola; tic motori, compresi movimenti della bocca, mordersi le dita delle mani e dei piedi fino al punto di provocare sanguinamento; tic vocali per regolare la gola e canto incontrollabile. Il paziente ha iniziato a dormire 12 o più ore durante il giorno e ha iniziato ad insistere sul fatto che la madre o il padre dormissero nella sua stanza con lui durante la notte. Il sonno totale in media era di 18-20 ore su 24, e durante un episodio di esacerbazione il ragazzo ha dormito per 72 ore consecutive. Ha sperimentato irrequietezza diurna, come ad esempio "camminata secondo precisi schemi" e stimolazioni. Progressivamente si è ritirato su sé stesso e alla fine ha rifiutato di parlare anche ai suoi familiari. L'iperfagia era caratterizzata da un'alimentazione continua, portandolo ad un aumento di peso di 4,5 kg nell'arco di 1 mese. Quando il paziente ha iniziato a dimenticare che aveva appena mangiato, la madre ha cominciato a scattargli fotografie mentre mangiava per rassicurarlo. Paradossalmente, si sarebbe rifiutato di bere la maggior parte dei liquidi, ad eccezione, di tanto in tanto, dell'acqua. Erano presenti anomalie neurologiche, tra cui disgrafia, discalculia e disfasia. L'intervallo più lungo in cui il paziente è stato libero dai sintomi è durato 2 settimane, durante le quali il paziente è stato "loquace e sociale" e senza DOC, disturbi del sonno, cognitivi, o di umore e libero dai sintomi legati ad un'alimentazione disordinata. Durante questi intervalli liberi da sintomi, erano presenti alcuni tic motori, anche se non di pari intensità o frequenza rispetto ai periodi di esacerbazione.

Alla visita neurologica due settimane post-insorgenza, secondariamente a preoccupazioni rispetto ad una eventuale forma epilettica, è stata effettuata una risonanza magnetica del cervello risultata normale, così come un elettroencefalogramma video di 24 ore (VEEG). Durante la VEEG, il paziente ha manifestato intermittenti spasmi del viso e sguardo fisso, ma non sono stati osservati cambiamenti nella attività di fondo EEG. Al follow-up neurologico 6 settimane dopo l'esordio, al ragazzo è stato diagnosticato DOC e tic del sottotipo PANDAS/PANS sottotipo ed è stato prescritto un ciclo di 10 giorni di amoxicillina, 875 mg due volte al giorno, senza per altro vedere una riduzione dei sintomi. Al termine del ciclo di amoxicillina, al

paziente è stato prescritto valproato, 250 mg due volte al giorno, con qualche beneficio per la sua agitazione. Con il persistere del corso episodico dei sintomi, tra i quali anche il manifestarsi occasionale di discorsi assurdi, in neurologia è stato eseguito un VEEG su 48 ore risultato nella norma. Nel corso di 4 mesi, il paziente è stato portato più volte al pronto soccorso per "crisi epilettiche". Poiché la PANDA /PANS non si riusciva a risolvere con il trattamento a base di amoxicillina, il Dipartimento di Neurologia ha indirizzato il paziente al reparto di Psichiatria Infantile.

Al momento della valutazione, il paziente mostrava tic motori e vocali, e deliri, in quanto egli credeva che i medici, che egli descriveva come "assassini", lo stessero guardando attraverso telecamere e lo stessero videoregistrando. Appariva inquieto, e ha camminato all'interno dei riquadri delle piastrelle durante tutta la valutazione.

L'esame obiettivo era normale, tranne per rash papulari sulle gambe e sulle braccia, nonché una lieve livedo reticularis. Il paziente presentava emiipertrofia sinistra senza compromissione funzionale. Le sue membrane timpaniche erano segnate, e presentava un arco palatoglosso eritematoso senza tonsillofaringite. Il test rapido GAS è risultato negativo. Il titolo Anti-DNase B è risultato elevato a 672 U / mL come il titolo antistreptolisina O (ASO) a 322 IU / mL. Le IgG per Mycoplasma sono risultate elevate (1.666 U / mL) come le IgM (797 U / mL), suggerendo una possibile infezione recente. CBC alta per elevata WBC a $11,3 \cdot 10^3$ / UL, neutrofili assoluti ($7,2 \cdot 10^3$ / UL), e monociti assoluti ($1,1 \cdot 10^3$ / UL). Il test per gli anticorpi sierici del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) è risultato negativo (Mayo Clinic). Le analisi delle urine hanno rilevato tracce di chetoni e cristalli di ossalato di calcio (ripetute le analisi delle urine 2 settimane più tardi, quando i sintomi erano scomparsi, sono risultate normali).

È stata posta diagnosi di PANDAS/PANS ed esclusa diagnosi di KLS. Il paziente è stato inserito in uno studio e ha assunto azitromicina o placebo per 4 settimane. Durante questo periodo ha avuto una ricaduta, descritta dai suoi genitori come la più grave finora. Il ragazzo camminava in cerchio, era per lo più non verbale, concentrato a far rimbalzare una palla. Quando la madre gli chiedeva di smettere, diventava aggressivo. Sempre nello stesso periodo mangiava quasi costantemente (poiché non ricordava di aver mangiato). Faceva sonnellini durante il giorno e non riusciva a dormire la notte. Aveva tic facciali alla mascella, inoltre gettava la testa all'indietro costantemente. Soffriva di ansia da separazione e voleva i suoi genitori vicino a lui in ogni momento. Dopo 4 settimane, al follow-up era completamente asintomatico a parte tic lievi intermittenti, e ha cominciato con il trattamento con azitromicina.

Nel corso delle settimane dopo la valutazione iniziale, al paziente è stata somministrata azitromicina e due infusioni di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG). Gli intervalli di tempo asintomatici continuano e si allungano nel tempo (intervallo massimo = 20 giorni), e la gravità degli episodi di recrudescenza si è attenuata (alla settimana 12 la gravità dei sintomi ha registrato una diminuzione del 79% per DOC e del 68% per i tic). Nel follow-up della 12° settimana, il paziente ha dichiarato che il suo umore, il DOC e i tic erano molto migliorati. I risultati di laboratorio hanno evidenziato titoli elevati di *Mycoplasma pneumoniae*: IgG 1008 U / mL, mentre le IgM si sono normalizzate (<770 U / mL), anche se non è chiaro se questo sia avvenuto spontaneamente o se sia secondario alla terapia IVIG. I titoli ASO sono elevati a 395,1 IU / mL e come gli anti-DNase B a 458 U / mL.

Discussione

Questo caso dimostra come la presentazione clinica possa essere complicata da condizioni di comorbidità. Il nostro paziente ha manifestato vari sintomi compatibili per KLS, tra i quali cicli episodici di ipersonnia, alterazioni dell'appetito, disturbi cognitivi, agitazione, irritabilità. Erano presenti anche occasionali discorsi deliranti, la VEEG è risultata normale, diminuendo la probabilità di un disordine epilettico. È interessante notare che gli episodi attivi nel nostro paziente si verificavano ogni 7-10 giorni, quindi molto più di frequente rispetto alla frequenza media di 3 mesi (Arnulf et al. 2005). C'è un altro caso clinico a nostra conoscenza che descrive un ciclo così frequente di episodi di KLS (De Gusmao et al. 2014). Per il nostro paziente, sono stati rispettati i criteri diagnostici per PANDAS, in quanto il paziente ha sperimentato un'acuta insorgenza di DOC e tic, così come ansia di separazione, delusioni, sensibilità sensoriale. Simile ad altri casi di PANDAS/PANS nonché a casi KLS, questo paziente aveva sofferto di un mal di gola e infezioni GAS prima dell'esordio dei sintomi, inoltre ha presentato titoli elevati GAS e di *Mycoplasma pneumoniae* alla valutazione 4 mesi dopo l'esordio dei sintomi, suggerendo quindi la presenza di infezioni recenti. La sua presentazione è diversa da quella tipica PANDAS/PANS, poiché i giovani con

PANDAS/PANS spesso soffrono di grave insonnia e rifiutano il cibo. È interessante notare che il nostro paziente ha una storia di emiipertrofia congenita, che è una condizione rara con una eziologia sconosciuta; si ipotizza possa essere secondaria ad anomalie vascolari o linfatiche, a disfunzioni endocrine, ad anomalie cromosomiche, o ad una crescita embrionale anormale (Ballock et al 1997;. Clericuzio e Martin 2009). Di particolare interesse è che una delle cause dell'emiipertrofia, o sindrome di Beckwith-Wiedemann, sia stata associata con l'area cromosomica 11p15.5 (Ko 2013), la stessa area interessata ai polimorfismi DRD4 che sono implicati nei disturbi psichiatrici (Docherty et al. 2012) , così come forse nei disordini con tic (Toufexis et al. 2013). Tuttavia, questa associazione non è rilevante rispetto al quadro clinico del nostro paziente.

Le infezioni virali, tra cui le varie malattie febbrili (Gillberg 1987; Gadoth et al 2001)., URI-infezioni del tratto respiratorio superiore (Arnulf et al 2005;.. 2012b Huang et al), le encefaliti (Merriam 1986; Fenzi et al 1993;.. Huang et al 2012b) e le infezioni da Epstein-Barr e varicella-zoster (Salter e bianco del 1993) sono state segnalate come fattori scatenanti della KLS. Esacerbazioni PANDAS sono state correlate con infezioni GAS (Swedo et al 1998;. Mell et al 2005;. Murphy et al 2012). Per la PANS, sono stati suggeriti fattori infettivi scatenanti ad esclusione delle infezioni GAS, tra cui il comune raffreddore, il *Mycoplasma pneumoniae* (Mu ller et al 2000, 2004.; Yixs et al 2008) (Hoekstra et al 2005), e l'influenza (Allen et al . 1995). In particolare, la storia medica del nostro paziente era significativa per infezioni del tratto respiratorio superiore (URI) frequenti così come per Kroup infantile. Alla valutazione si sono registrati aumenti del titolo sia per GAS che per *Mycoplasma pneumoniae*, che potrebbero essere, in teoria, la causa per la doppia presentazione di KLS e PANDAS. Sia la KLS che la PANDAS/PANS sono rilevanti per la tenera età di insorgenza, per i sintomi episodici ricorrenti, e le infezioni prima dell'insorgenza dei sintomi nel nostro paziente possono essere insieme indicative di una eziologia autoimmune postinfettiva. L'autoimmunità è stato ipotizzata come potenziale eziologia per la KLS, inoltre la frequenza dell'allele dell'antigene leucocitario umano DQB1*0201 è significativamente aumentata nei pazienti con KLS (Dauvilliers et al 2002;.. Huang et al 2012a). Sono stati inoltre riscontrati tassi più elevati di autoimmunità materna nei pazienti con PANDAS rispetto al resto della popolazione (Murphy et al. 2010). Inoltre, OCD e/o tic o altri disturbi neurologici sono spesso presenti nelle famiglie di giovani affetti da PANDAS (Lougee et al 2000;. Falcini et al 2014.).

Diverse prove suggeriscono una disfunzione ipotalamica nella KLS (Koerber et al 1984;.. Gadoth et al 1987;. Fernaldez et al 1990;. Chesson et al 1991;. Malhotra et al 1997; Mayer et al 1998;. Kas et al. 2014). Ci sono dati anche sul coinvolgimento del talamo; l'analisi CT con emissione di singoli fotoni Tc-99m ECD durante i periodi sintomatici di KLS ha dimostrato ipoperfusione talamica (Huang et al 2005;. Hong et al 2006;. Huang et al 2012b;. Kas et al 2014.). La valutazione MRI di giovani pazienti PANDAS ha dimostrato un ampliamento dei gangli della base (Giedd et al., 1996, 2000), e la tomografia ad emissione di positroni ha dimostrato un aumento delle cellule microgliali attivate, che è indicativo di neuroinfiammazione, nel nucleo caudato bilaterale e in quello lentiforme bilaterale nei pazienti con PANDAS (Kumar et al. 2014). I gangli basali sono implicati nel DOC pediatrico (Rosenberg et al 1997;. Szeszko et al., 2004) e nei disordini con tic (Moriarty et al 1997;. Peterson et al 2003;. Amat et al., 2006). È presente una sovrapposizione dei sintomi tra KLS e PANDAS/PANS, in quanto i comportamenti compulsivi, come il cantare, le contorsioni del corpo, il masticare il labbro, possono essere presenti nella PANDAS e sono stati riportati anche in pazienti KLS (Thacore et al 1969;. Papacostas e Hadjivasilis 2000; Muratori et al 2002). Irritabilità, comportamenti oppositivi, depersonalizzazione, derealizzazione e manie possono essere presenti in entrambi le sindromi: KLS (Reynolds et al 1980;. Gillberg 1987;. Sagar et al 1990; Arnulf et al 2005, 2008.) e PANDAS (Swedo et al., 1998; . Bernstein et al 2010; Murphy et al 2012). (Per una rappresentazione visiva della sovrapposizione dei sintomi, vedere **Figura 1**). La comorbilità tra KLS e DOC è stata riportata in un caso in cui è stato evidenziato l'esordio acuto di DOC in un maschio adolescente che era anche in trattamento per KLS (Chakraborty e Chatterjee 2007). Anche se non è certo che il trattamento con Modafinil abbia o meno innescato il DOC, i sintomi KLS che erano stati preceduti da una malattia virale febbrile, sono apparso quando i sintomi DOC sono scomparsi, ed i sintomi DOC riapparivano quando i sintomi KLS venivano trattati. I ricercatori hanno ipotizzato che i due disturbi possano condividere una fisiopatologia comune che si è espressa in modo diverso episodicamente.

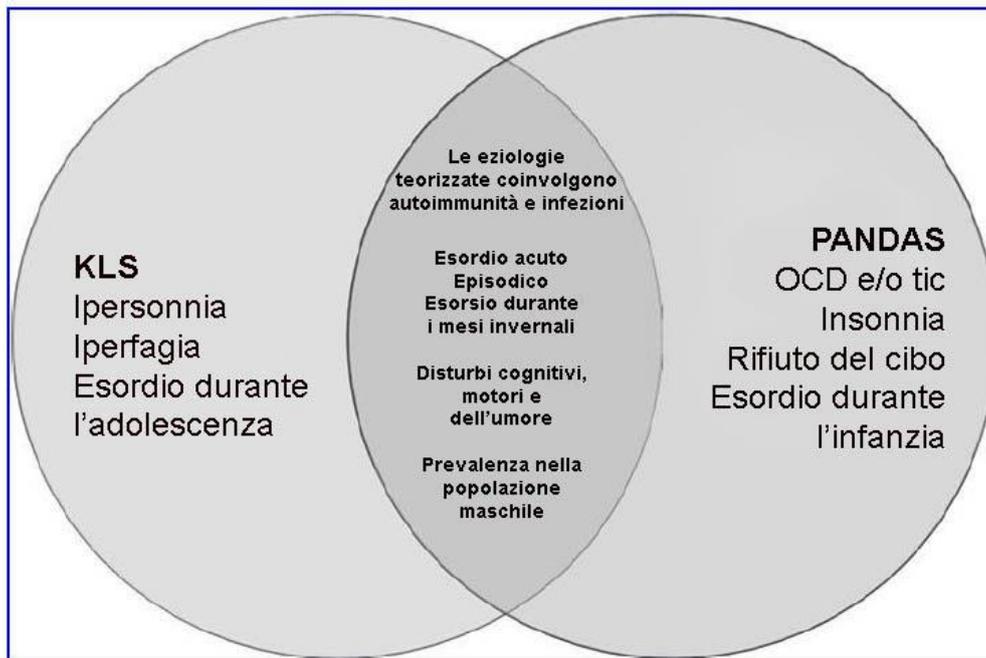


FIG. 1. Caratteristiche della sindrome Kleine–Levin syndrome (KLS) e della PANDAS.

C'è stato un caso segnalato di PANDAS e KLS (Das e Radhakrishnan 2012), con una paziente di 11 anni che ha sperimentato otto episodi della durata di 6-12 giorni consistenti in ipersonnia, tic facciali, movimenti goffi, disattenzione, scarsa comprensione dei discorsi, derealizzazione, stanchezza diurna, irritabilità, confusione, disorientamento, alternando iperfagia e anoressia, in cui il 30% degli episodi sono stati preceduti da un URI (infezione delle alte vie respiratorie). Alla valutazione, la paziente aveva elevati titoli ASO e anti-DNasi B. Trattamenti con vari antipsicotici e antiepilettici sono stati inefficaci. MRI del cervello, VEEG notturno, polisonnografia, parametri metabolici, pannello anticorpale, e analisi del liquido cerebrospinale sono risultati normali. È stata trattata con successo con penicillina V 500 mg / die per via orale, i sintomi sono regrediti entro 1 mese e i titoli ASO si sono gradualmente normalizzati entro 1 anno.

Trattamenti per KLS e PANDAS si differenziano in termini di efficacia della terapia. I trattamenti per la KLS prendono di mira i sintomi; varie terapie possono essere applicate contemporaneamente. Recidive di KLS sono state efficacemente trattate con carbonato di litio, mentre altri antiepilettici, compreso valproato e carbamazepina, non hanno dimostrato efficacia in studi sistematici (Arnulf et al., 2005, 2008). La sonnolenza è stata trattata con successo con stimolanti. Antipsicotici non hanno generalmente dimostrato efficacia nelle anomalie comportamentali e nella derealizzazione, ma qualche beneficio è stato osservato col risperidone (Arnulf et al. 2008). È interessante notare che le IVIG hanno determinato un beneficio parziale (Arnulf et al., 2005, 2008). Il trattamento per la PANDAS si è dimostrato efficace con l'utilizzo di antibiotici durante l'infezione attiva (Murphy e Pichichero 2002; Murphy et al 2014.), IVIG (Perlmutter et al 1999; Kovacevic et al 2014,.), e plasmaferesi (Perlmutter et al., 1999; Latimer et al. 2014). Gli studi che utilizzano farmaci psicotropi, come gli inibitori della ricaptazione della serotonina, non sono sufficientemente documentati dal punto di vista numerico, ma i pazienti con PANDAS possono essere soggetti a peggioramenti comportamentali (Murphy et al. 2006). In questo caso, il trattamento con IVIG e azitromicina apparentemente migliora la gravità complessiva dei sintomi, ma al momento del follow-up, gli episodi di KLS non erano stati risolti del tutto.

Il nostro caso sottolinea l'importanza di un controllo diagnostico completo, compresa la storia (personale, familiare, medica e psichiatrica), un esame neurologico completo, analisi di laboratorio compresi i test per valutare l'autoimmunità e le infezioni scatenanti nei bambini con sintomi compatibili con i PANDAS/PANS o KLS. Poiché le infezioni GAS e/o le infezioni virali sono spesso fattori scatenanti in entrambi questi disturbi, la diagnosi PANDAS/PANS o KLS dovrebbe essere considerata in un bambino con sintomi neuropsichiatrici ad esordio acuto con fattori di rischio quali infezioni recenti, esposizioni recenti, o una storia familiare di autoimmunità. Anche se sono clinicamente dissimili, la co-presenza di queste

condizioni in un paziente pediatrico costituisce una presentazione clinica interessante che potrebbe far luce sulla patogenesi di queste malattie.

Informative

Tanya K. Murphy ha ricevuto sostegno alla ricerca da parte di *All Children's Hospital Research Foundation, Astra Zeneca Neuroscience iMED, Centers for Disease Control, International OCD Foundation (IOCDF), National Institutes of Health, Ortho McNeil Scientific Affairs, Otsuka, Pfizer Pharmaceuticals, Roche Pharmaceuticals, Shire, Sunovion Pharmaceuticals Inc., Tourette Syndrome Association, e Transcept Pharmaceuticals, Inc.* Dr. Murphy è nel *Medical Advisory Board* per la Tourette Syndrome Association e nei *Scientific Advisory Boards* per IOCDF e PANDAS Network. Riceve un onorario da Lawrence Erlbaum. Gli altri autori non hanno nulla da dichiarare.

References

- 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.
- Amat JA, Bronen RA, Saluja S, Sato N, Zhu H, Gorman DA, Royal J, Peterson BS: Increased number of subcortical hyperintensities on MRI in children and adolescents with Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder, and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 163:1106–1108, 2006.
- Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, Zeitzer J, Lo B, Faraco JH, Mignot E: Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 63:482–493, 2008.
- Arnulf I, Zeitzer J, File J, Farber N, Mignot E: Kleine-Levin syndrome: A systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 128:2763–2776, 2005.
- Ballock RT, Wiesner GL, Myers MT, Thompson GH: Hemihypertrophy: concepts and controversies. *J Bone Joint Surg Am* 79:1731–1738, 1997.
- Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA: Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20:333–340, 2010.
- Brilot F, Merheb V, Ding A, Murphy T, Dale R: Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome. *Neurology* 76:1508–1513, 2011.
- Chakraborty R, Chatterjee A: Comorbid obsessive-compulsive disorder in a patient with Kleine-Levin syndrome. *Ger J Psychiatry* 10:1–2, 2007.
- Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Latimer ME, Murphy T, Pasternack M, Thienemann M, Williams KA, Walter J, Swedo SE: Clinical evaluation of youth with pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS consensus conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, this issue.
- Chesson Jr A, Levine S, Kong L-S, Lee S: Neuroendocrine evaluation in Kleine-Levin syndrome: Evidence of reduced dopaminergic tone during periods of hypersomnolence. *Sleep* 14:226–232, 1991.
- Clericuzio CL, Martin RA: Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med* 11:220–222, 2009.
- Cunningham MW: Streptococcus and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol* 24:408, 2012.
- Das A, Radhakrishnan A: A case of PANDAS with Kleine-Levin type periodic hypersomnia. *Sleep Med* 13:319–320, 2012.
- Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraïta-Adrados R, Sonka K, Billiard M, Tafti M: Kleine-Levin syndrome: An autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 59:1739–1745, 2002.
- De Gusmao C, Maski K, Urion D: Kleine-Levin Syndrome with rapid cycling: case report and review of the literature. *Neurology* 82:P5.294–P295, 2014.
- Docherty SJ, Davis O, Haworth C, Plomin R, D'Souza U, Mill J: A genetic association study of DNA methylation levels in the DRD4 gene region finds associations with nearby SNPs. *Behav Brain Funct* 8:31, 2012.
- Falcini F, Lepri G, Bertini F, Cerinic MM, Rigante D: From PANDAS to PANS: A nosographic entity in evolution throughout a descriptive analysis of a cohort of 103 Italian children and adolescents. *Pediatric Rheumatol* 12(Suppl 1):300, 2014.
- Fenzi F, Simonati A, Crosato F, Ghersini L, Rizzuto N: Clinical features of Kleine-Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatrics* 24:292–295, 1993.
- Ferna'ndez JM, Lara I, Gila L, O'Neill A, Tovar J, Gimeno A: Disturbed hypothalamic-pituitary axis in idiopathic recurring hypersomnia syndrome. *Acta Neurol Scand* 82:361–363, 1990.
- Fontenelle L, Mendlowicz MV, Gillin JC, Mattos P, Versiani M: Neuropsychological sequelae in Kleine-Levin syndrome: Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 58:531–534, 2000.
- Gadoth N, Dickerman Z, Bechar M, Laron Z, Lavie P: Episodic hormone secretion during sleep in Kleine-Levin syndrome: Evidence for hypothalamic dysfunction. *Brain Dev* 9:309–315, 1987.
- Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P: Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res* 10:337–341, 2001.

Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE: MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 157:281–283, 2000.

Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, Richter D, Swedo SE: Casestudy: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 7:913–915, 1996.

Gillberg C: Kleine–Levin syndrome: Unrecognized diagnosis in adolescent psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:793–794, 1987.

Hoekstra PJ, Manson WL, Steenhuis M-P, Kallenberg CGM, Minderaa RB: Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: A prospective longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:285–292, 2005.

Hong SB, Joo EY, Tae WS, Lee J, Han SJ, Lee HW: Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine–Levin syndrome. *Sleep* 29:1091–1093, 2006.

Huang C-J, Liao H-T, Yeh G-C, Hung K-L: Distribution of HLA-DQB1 alleles in patients with Kleine–Levin syndrome. *J Clin Neurosci* 19:628–630, 2012a.

Huang Y, Guilleminault C, Kao P, Liu F: SPECT findings in the Kleine–Levin syndrome. *Sleep* 28:955–960, 2005.

Huang Y-S, Guilleminault C, Lin K-L, Hwang F-M, Liu F-Y, Kung Y-P: Relationship between Kleine–Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep* 35:123–129, 2012b.

Huang Y-S, Lin Y-H, Guilleminault C: Polysomnography in Kleine–Levin syndrome. *Neurology* 70:795–801, 2008.

Kas A, Lavault S, Habert M-O, Arnulf I: Feeling unreal: A functional imaging study in patients with Kleine–Levin syndrome. *Brain* 137:2077–2087, 2014.

Ko JM: Genetic syndromes associated with overgrowth in childhood. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 18:101–105, 2013.

Koerber RK, Torkelson R, Haven G, Donaldson J, Cohen SM, Case M: Increased cerebrospinal fluid 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in Kleine–Levin syndrome. *Neurology* 34:1597–1597, 1984.

Kovacevic M, Grant P, Swedo SE: Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of twelve youth with PANDAS. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, this issue.

Kumar A, Williams M, Chugani HT: Evaluation of basal ganglia and thalamic inflammation in children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and Tourette syndrome: a positron emission tomographic (PET) study using ¹¹C-[R]-PK11195. *J Child Neurol*, 2014 Aug 12. pii: 0883073814543303. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25117419.

Landtblom A, Dige N, Schwerdt K, Saftstrom P, Granerus G: Shortterm memory dysfunction in Kleine–Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 108:363–367, 2003.

Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE: Therapeutic plasmapheresis as a treatment for 32 severely ill children with PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections). *J Child Adolesc Psychopharmacol*, this issue.

Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE: Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1120–1126, 2000.

Malhotra S, Kumar Das M, Gupta N, Muralidharan R: A clinical study of Kleine–Levin syndrome with evidence for hypothalamic–pituitary axis dysfunction. *Biol Psychiatry* 42:299–301, 1997.

Mayer G, Leonhard E, Krieg J, Meier–Ewert K: Endocrinological and polysomnographic findings in Kleine–Levin syndrome: No evidence for hypothalamic and circadian dysfunction. *Sleep* 21:278–284, 1998.

Mell LK, Davis RL, Owens D: Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 116:56–60, 2005.

Merriam AE: Kleine–Levin syndrome following acute viral encephalitis. *Biol Psychiatry* 21:1301–1304, 1986.

Moriarty J, Vama AR, Stevens J, Fish M, Trimble MR, Robertson MM: A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 49:410–415, 1997.

Morris–Berry C, Pollard M, Gao S, Thompson C, Singer H: Antistreptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: Single-point and longitudinal assessments. *J Neuroimmunol* 264:106–113, 2013.

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

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

Muratori F, Bertini N, Masi G: Efficacy of lithium treatment in Kleine–Levin syndrome. *Eur Psychiatry* 17:232–233, 2002.

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, 2002.

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

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*. DOI: 10.1089/cap.2014.0010. Epub ahead of print October 8, 2014.

Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK: Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatrics* 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.

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

Papacostas S, Hadjivasilis V: The Kleine–Levin syndrome: Report of a case and review of the literature. *Eur Psychiatry* 15:231–235, 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.

Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, King RA, Leckman JF, Staib L: Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 60:415–424, 2003.

Poryazova R, Schnepf B, Boesiger P, Bassetti CL: Magnetic resonance spectroscopy in a patient with Kleine-Levin syndrome. *J Neurol* 254:1445–1446, 2007.

Reynolds C, Black R, Coble P, Holzer B, Kupfer D: Similarities in EEG sleep findings for Kleine-Levin syndrome and unipolar depression. *Am J Psychiatry* 137:116–118, 1980.

Rosenberg DR, Keshavan MS, O’Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, Montrose DM, Pierri JN, Birmaher B: Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:824–830, 1997.

Sagar R, Khandelwal S, Gupta S: Interepisodic morbidity in Kleine-Levin syndrome. *Br J Psychiatry* 157:139–141, 1990.

Salter MS, White PD: A variant of the Kleine-Levin syndrome precipitated by both Epstein-Barr and varicella-zoster virus infections. *Biol Psychiatry* 33:388–390, 1993.

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

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

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

Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, Ivey J, Rose M, Banerjee SP, Bhandari R, Moore GJ, Rosenberg DR: Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 161:1049–1056, 2004.

Thacore V, Ahmed M, Oswald I: The EEG in a case of periodic hypersomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 27:605–606, 1969.

Toufexis M, Lewin A, Storch EA, DeOleo C, Murphy TK: A possible link between tic disorders associated with beta thalassemia minor and sickle cell disease. *J Clin Case Rep* 3 244. doi:10.4172/2165-7920.1000244, 2013.

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

Address correspondence to:

Tanya K. Murphy, MD, MS

Rothman Center for Pediatric Neuropsychiatry

University of South Florida

Department of Pediatrics

880 6th St. South

Suite 460

St. Petersburg, FL 33701

E-mail: tmurphy@health.usf.edu