

PANDAS e terapia antibiotica: quanti dubbi per il pediatra!

Maria Francesca Siracusano*, Costantino Panza**

*Pediatra di famiglia, ASP Messina; **Pediatra di famiglia, ASL Reggio Emilia

Abstract

Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) and antibiotics: too many doubts for paediatricians!

Is a diagnosis of PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) correct in a 8 year old child with tic disorders that seem related to a Streptococcal infection? Is an antibiotic prescription correct? The consulted scientific literature concludes that in absence of better knowledge regarding PANDAS and with no definite evidences linking a streptococcal infection to the exacerbation of neuropsychiatric symptoms, antibiotic prescription is not recommended and a definite diagnosis is not possible.

Quaderni acp 2013; 20(2): 71-73

Key words PANDAS. Streptococcal infections. Tic

A un bambino di 8 anni che presenta tic che sembrano essere in relazione con un'infezione da Streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEA), è corretto porre diagnosi di Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) e prescrivere terapia antibiotica? La letteratura consultata conclude che in assenza di conoscenze migliori sulla PANDAS, ed evidenze definitive che colleghino l'infezione da SBEA alla esacerbazione dei sintomi neuropsichiatrici, la diagnosi di PANDAS è incerta e l'uso di antibiotico non è raccomandato.

Parole chiave PANDAS. Autoimmunità. Infezioni streptococciche. Tic

Scenario

Un bimbo di 8 anni, Mario, viene portato in studio per l'insorgenza di sintomatologia ticcosa caratterizzata da ammiccamento e flessione del collo, che sono accentuati da circa sei mesi tanto da preoccupare anche le insegnanti. L'anamnesi evidenzia, nel passato inverno, tre episodi di flogosi delle alte vie aeree con trattamento antibiotico in un caso. L'esame obiettivo rileva tonsille ipertrofiche. Dopo un colloquio con la mamma e il bambino, che svela il loro disagio per i tic, decido di richiedere una consulenza al servizio di Neuropsichiatria infantile per un approfondimento diagnostico dei sintomi neuropsichiatrici. Su richiesta del centro, Mario esegue esami ematochimici che evidenziano un TAS di circa 600 U e indici di flogosi negativi. Un tampone faringeo risulta negativo. Il neuropsichiatra ha richiesto una consulenza da un reumatologo e, alla fine di questo percorso diagnostico, è stata fatta diagnosi di PANDAS ed è stato prescritto trattamento con amoxicillina + acido clavulanico per dieci giorni, pur in assen-

za di anamnesi per episodi recenti di tonsillite. È corretta la diagnosi di PANDAS e, se lo è, la terapia con antibiotico è efficace sulla remissione dei sintomi neurologici?

Background

L'insorgenza in un bambino sano di sintomi acuti e improvvisi costituiti da tic (*tabella 1*) o altri movimenti abnormi crea al pediatra molti problemi diagnostici e terapeutici. Si definisce PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) l'associazione di un gruppo di disturbi neuropsichiatrici (tic e Sindrome di Tourette) con le infezioni da *Streptococco beta-emolitico* di gruppo A (SBEA) in cui s'ipotizza una produzione di anticorpi in risposta all'infezione streptococcica che cross-reagiscono con il tessuto cerebrale con un meccanismo simile alla risposta autoimmune ritenuta responsabile della corea di Sydenham [1]. Questa ipotesi non è suffragata da identificazione dei presunti autoanticorpi [1]. Per fare diagnosi di PANDAS è ne-

cessario che siano presenti i 5 criteri descritti da Swedo e coll. [2] riportati in *tabella 2*. La difficoltà di diagnosticare la PANDAS, fatta eccezione per quei bambini in cui l'insorgenza esplosiva di tic è simultanea a un'infezione da SBEA, sta nel fatto che sono ancora da definire sia l'intervallo di tempo tra l'infezione e l'insorgenza dei sintomi (da uno a sei mesi) sia l'associazione con lo SBEA che deve essere documentata dall'incremento del titolo anticorpale entro alcune settimane dalla comparsa dei sintomi neurologici [3]. Una recente infezione da SBEA può essere accertata sierologicamente attraverso la valutazione di due dosaggi a distanza di tempo di anticorpi specifici streptolisina O o Dnase B: infatti questi anticorpi iniziano a salire tra i sette-quattordici giorni dall'inizio della malattia infettiva, raggiungendo il picco in tre-quattro settimane [4].

Il trattamento della PANDAS prevede terapia antibiotica per l'infezione da *Streptococco*, una profilassi antibiotica come per la malattia reumatica così come sono state proposte immunoterapie a causa della presunta eziologia immunitaria [1]. In una recente review, Singer analizza le problematiche dei criteri diagnostici di PANDAS, e ne mette in evidenza i limiti che riguardano i criteri di diagnosi corretta d'infezione da SBEA, la necessità di associazione temporale tra l'infezione streptococcica e l'insorgenza di PANDAS, l'associazione tra infezione e recrudescenza dei sintomi neuropsichiatrici, l'efficacia della terapia antibiotica nel controllo della sintomatologia neuropsichiatrica [5]. Altri virus o batteri (*Herpes simple*, *Varicella zoster*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus del raffreddore comune) vengono indicati come causa scatenante dei disordini neuropsichiatrici con meccanismo autoimmune [6-8].

La domanda

In un bambino con disturbi neuropsichiatrici autoimmuni associati a infe-

Per corrispondenza:
 Maria Francesca Siracusano
 e-mail: marsirac@tin.it

zione streptococcica [POPOLAZIONE] la terapia con antibiotici [INTERVENTO] è efficace nella risoluzione dei disturbi neuropsichiatrici [OUTCOME]?

Strategia di ricerca

La ricerca in *Cochrane libraries* e *Clinical Evidence* non rileva meta-analisi o revisioni sistematiche. La ricerca bibliografica è stata condotta sulla banca dati Medline. Dal 2010 PANDAS è inserito nel MeSH (come *supplementary concept* senza essere compreso nella struttura gerarchica ad albero) con il termine, appunto, di Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections. Con la striscia "*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*" [Supplementary Concept] AND "*Anti-Bacterial Agents*" [Mesh] si trovano due articoli, di cui uno pertinente [9]. La striscia "*Tic Disorders*" [Mesh] AND "*Streptococcal infections*" [Mesh] inserendo come filtro la data di pubblicazione negli ultimi cinque anni trova trentuno articoli. Ne seleziono tre [10-12].

Risultati

Lo studio di Tan e coll. è una revisione non sistematica della letteratura sulla PANDAS; prende in considerazione gli articoli che riguardano la correttezza della diagnosi e della terapia [9]. Gli articoli selezionati sono gli stessi analizzati in questo scenario [10-12]. Gli Autori concludono che, in assenza di conoscenze migliori sulla PANDAS ed evidenze definitive che colleghino l'infezione da SBEA alla esacerbazione dei sintomi neuropsichiatrici, la diagnosi di questi disturbi e l'uso di antibiotico non sono raccomandati.

L'articolo di Leckman e coll. è uno studio prospettico longitudinale in cieco, svolto nell'arco di quattro anni (2002-2006), con l'obiettivo di determinare l'associazione temporanea tra nuove infezioni da SBEA ed esacerbazione dei sintomi neuropsichiatrici in bambini che soddisfano i criteri diagnostici per PANDAS [10]. Viene reclutato un gruppo di 31 bambini con diagnosi di PANDAS e confrontato con 53 bambini affetti da Sindrome di Tourette e tic che non rispettano i criteri PANDAS e seguiti per un periodo di

TABELLA 1: DEFINIZIONE DI TIC

Movimento, o vocalizzazione, improvviso, rapido, ricorrente, aritmico, stereotipato, avvertito come irresistibile ma che può essere soppresso per lunghi periodi e che diminuisce notevolmente durante il sonno. Coinvolge i muscoli di faccia, collo, spalle, tronco e mani. Semplice (ammiccamento, tic del collo, tic delle spalle e tosse) o complesso (movimenti del volto e grooming behaviors). I tic vocali possono essere semplici (schiarire la gola, grugnire, annusare, abbaiare) e complessi (coprolalia, palilalia – ripetizione di parole – ed ecolalia – ripetizione di parole dette al paziente). I tic transitori (motori o vocali) sono presenti per un periodo di almeno quattro settimane e di meno di un anno. La Sindrome di Tourette è caratterizzata da multipli tic motori e uno o più tic vocali presenti contemporaneamente.

Da: Nelson Textbook of Pediatrics. 19^a Edition [1]

TABELLA 2: CRITERI DI DEFINIZIONE DI PANDAS

- 1) Insorgenza in età prepuberale, tra 3 e 12 anni
- 2) Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), tic o entrambi
- 3) Insorgenza "esplosiva" dei sintomi e fasi improvvise di esacerbazioni e remissioni
- 4) Relazione temporale tra le esacerbazioni dei sintomi con le infezioni con SBEA
- 5) Presenza di sintomi neuropsichiatrici (tic, iperattività, movimenti coreiformi) durante i periodi di riesacerbazione

Da: Swedo SE, et al. *Am J Psychiatry* 1998;155:264-71 [2]

Aspetti clinici da evidenziare

- La PANDAS è un'associazione di sintomi
- La fisiopatologia è incerta
- La diagnosi di infezione streptococcica deve essere certa e basata sull'incremento del titolo anticorpale
- La diagnosi di PANDAS deve essere posta quando i criteri di Swedo sono strettamente rispettati
- In assenza d'infezione streptococcica documentata la terapia con antibiotico non è indicata

venticinque mesi. Viene fatta una valutazione clinica della severità dei sintomi ed eseguiti esami di laboratorio (tampone faringeo e titolo anticorpale) a intervalli regolari e in ogni caso di ricomparsa dei sintomi. La positività del tampone e l'aumento dei titoli anticorpali vengono considerati indicativi d'infezione da SBEA. I risultati non rilevano correlazioni tra nuove infezioni da SBEA o esacerbazioni dei sintomi nei due gruppi; solo in 6 casi sul totale di 51 pazienti (12%) del gruppo non PANDAS, a una nuova infezione da SBEA documentata segue, entro due mesi, l'esacerbazione dei tic. Gli Autori concludono che lo studio non fornisce evidenze per un'associazione temporale tra infezione da SBEA e compar-

sa o esacerbazione di tic nella popolazione di bambini che soddisfano i criteri pubblicati per la diagnosi di PANDAS [10].

Lo studio osservazionale retrospettivo di Murphy e coll. ha l'obiettivo d'identificare elementi clinici associati alla PANDAS [11]. Vengono reclutati 109 pazienti con tic, di età compresa tra 4 e 17 anni; vengono esaminati la storia familiare e clinica, e revisionate le cartelle cliniche; vengono effettuati un esame obiettivo e la misurazione dei livelli di anticorpi antistreptococco con tre antigeni diversi. Uno degli Autori assegna i partecipanti a un gruppo PANDAS (41) o a un gruppo non PANDAS (68) in base alla rispondenza ai criteri di Swedo. La ricerca di

tre anticorpi (TAS, anti-desossiribonucleasi e anti-A-carboidrate) è stata effettuata in 99 pazienti con un prelievo. Per quanto riguarda la frequenza di item clinici, i risultati riportati mostrano nei pazienti con PANDAS rispetto ai controlli: insorgenza drammatica dei sintomi neuropsichiatrici (70% vs 56%; $p < 0,05$), definitiva remissione (75% vs 62%; $p < 0,05$); remissione dei sintomi neuropsichiatrici in seguito a terapia antibiotica (29% vs 15,6%; $p < 0,001$); innalzamento del titolo di antistreptolisina O (23/39 vs 22/60; $p < 0,03$). L'Autore confuta che lo studio ha i limiti metodologici degli studi retrospettivi che riguardano la soggettività della valutazione della rispondenza ai criteri della PANDAS e l'accuratezza dei sintomi riferiti dai genitori (*recall bias*). Inoltre, l'obiettivo dello studio di dimostrare come criterio per la diagnosi di PANDAS l'assetto immunitario dei pazienti è disatteso in quanto un solo prelievo non valuta l'aumento del titolo anticorpale rispetto a un valore base. Lo studio retrospettivo osservazionale di Gabbay e coll., arruola tutti i bambini consecutivamente valutati presso il Child Study Center (CDC) di New York, dal 2001 al 2005, e 11 bambini con diagnosi di PANDAS in follow up seguiti in modo prospettico e i loro 11 controlli [12]. In totale 176 bambini e adolescenti con tic e Sindrome di Tourette, ad alcuni dei quali è stata formulata diagnosi di PANDAS, in due diversi setting, uno di cure primarie e un centro specializzato (CDC). L'obiettivo è di valutare l'appropriatezza della diagnosi e di determinare il tasso di trattamento antibiotico non giustificato nei pazienti affetti da tic ma senza infezione da SBEA accertata. Lo studio dimostra che nel setting delle cure primarie un maggior numero di pazienti riceve una diagnosi di PANDAS rispetto al centro specializzato: 31 (17,6%) vs 19 (10,8%); $p < 0,03$. Dei 31 casi con diagnosi di PANDAS effettuata sul territorio, in 19 (61,3% falsi positivi) la diagnosi non aveva rispettato tutti i criteri

diagnostici previsti, come ad esempio una sola titolazione anticorpale o fatta diagnosi anche senza alcun esame. A 27 (87%) dei 31 pazienti viene prescritto un trattamento antibiotico, in 22 casi (82%) senza alcuna evidenza d'infezione streptococcica; 12 bambini ricevono terapia antibiotica come profilassi per più di quattro anni. Nel setting delle cure primarie, a 12 pazienti viene posta diagnosi di PANDAS in accordo con i criteri clinici (veri positivi); tutti ricevono terapia antibiotica, nel 67% senza identificazione clinica d'infezione. Anche questo studio presenta i limiti metodologici degli studi retrospettivi e una bassa numerosità del campione; tuttavia gli Autori sottolineano una eccessiva diagnosi di PANDAS senza piena rispondenza ai criteri diagnostici e un ricorso eccessivo alla terapia antibiotica.

Conclusioni

L'esistenza della PANDAS come un'unica entità clinica è ancora dibattuta, e la temporale associazione con l'infezione da SBEA e l'esacerbazione dei sintomi neuropsichiatrici sono a tutt'oggi non provate. I risultati positivi sull'efficacia dell'uso dell'antibiotico sui sintomi sono basati su pochi studi e su un campione poco numeroso. L'uso dell'antibiotico con l'obiettivo di determinare una remissione della sintomatologia neuropsichiatrica non è supportato da prove di efficacia e non è consigliato.

La diagnosi di PANDAS deve essere posta nei casi in cui i criteri di Swedo siano strettamente osservati [2]. Nel caso di Mario, neuropsichiatra e reumatologo hanno diagnosticato la PANDAS e prescritto un ciclo di dieci giorni di terapia antibiotica, in presenza di sintomi di tic e positività di titolo antistreptolisinico, ma in assenza di infezione streptococcica documentata da tampone positivo e senza il riconoscimento di un titolo anticorpale in salita. Ho discusso con la madre e le ho spiegato che, in assenza di associazione temporale con una infezio-

ne streptococcica accuratamente diagnosticata, era impossibile fare diagnosi di PANDAS, e che la terapia antibiotica non era indicata. La madre ha accettato di non effettuare la terapia. ♦

Bibliografia

- [1] Robert M, Kliegman MD, Bonita MD, et al. Nelson textbook of Pediatrics, 19th edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2011.
- [2] Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):264-71.
- [3] Kurlan R, Kaplan EL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. *Pediatrics* 2004;113(4):883-6.
- [4] Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med* 2011;364(7):648-55.
- [5] Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, et al. Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr* 2012;160(5):725-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.040.
- [6] Dale RC, Church AJ, Heyman I. Striatal encephalitis after *Varicella zoster* infection complicated by Tourettism. *Mov Disord* 2003;18(12):1554-6.
- [7] Hoekstra PJ, Manson WL, Steenhuis MP, et al. Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: a prospective longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(2):285-92.
- [8] Müller N, Riedel M, Blendinger C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2004;129(2):119-25.
- [9] Tan J, Smith CH, Goldman RD. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Can Fam Physician* 2012;58(9):957-9.
- [10] Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50(2):108-18.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2010.10.011.
- [11] Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, et al. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatr* 2012;160:314-9.
- [12] Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with *Streptococcus*: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics* 2008;122(2):273-8. doi: 10.1542/peds.2007-1307.