

PANDAS, tic, OCD, ADHD, corea: un nuovo argomento di studio

Il termine PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*) nasce pochi anni fa, nel 1998, partendo da uno studio di Swedo su 50 bambini con una sintomatologia rappresentata da disturbi ossessivo-compulsivi (OCD) e/o tic, esordio in età prepuberale, decorso episodico con rapida e improvvisa insorgenza e/o esacerbazione dei sintomi, apparentemente legata a infezione da *Streptococcus pyogenes* di gruppo A (Swedo SE, Rapoport JL, Leonhard HL, et al. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. Am J Psychiatry* 1998;155:264).

Qualche anno prima, lo stesso Autore aveva studiato 11 bambini con diagnosi di corea di Sydenham post-streptococcica, con sintomatologia ossessivo-compulsiva e disturbi motori fluttuanti. Anticorpi antineuronali erano presenti nel siero in 10 su 11 bambini (Swedo SE, Sydenham chorea. *A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorder. JAMA* 1994;272:1788; Swedo SE, Leonhard HL, Shapiro MB, et al. *Sydenham chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus Dance. Pediatrics* 1993;91:706).

Da questa coppia di osservazioni è nata l'ipotesi, che nel tempo si è consistentemente rafforzata, che almeno una quota dei casi di OCD, che almeno una parte dei casi di tic e almeno una parte dei casi di sindrome di Tourette (in particolare quei casi a esordio più improvviso) abbiano una patogenesi autoimmune e una eziologia infettiva, specificamente streptococcica (vedi anche Bottas A, Richter M. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections-PANDAS. Pediatr Infect Dis J* 2002;21:67).

Questa ipotesi, peraltro interessante e certamente non campata in aria, aggiunge però confusione a un campo confuso. Perché già la sindrome di Tourette, pur sostenuta da una genetica abbastanza caratterizzante, è a sua volta fatta dal concorrere di elementi diversi, i tic, l'OCD e l'ADHD, e ciascuna di queste entità presenta delle sovrapposizioni con altre condizioni psichiatriche a margini sfumati. Cercheremo di fare un po' di ordine scolastico.

La sindrome di Tourette, i tic, l'OCD, l'ADHD, la corea

Tutti sanno che cos'è la sindrome di Tourette, o quasi (Jankovich J. *Tourette's syndrome. N Engl J Med* 2001;345:1184): si tratta di un disturbo caratterizzato da una evoluzione a ricadute, fluttuante, da tendenza alla risoluzione spontanea, e dall'associazione di tic, spesso accompagnati da disturbi comportamentali, in particolare deficit di attenzione con iperattività (ADHD), e disordine ossessivo-compulsivo (OCD). I sintomi sono spesso preceduti da una sensazione premonitrice di malessere, che sembra trovare sollievo nella scarica ticcosa. Si tratta di un disordine neurologico dello sviluppo, a esordio obbligato prima dei 21 anni (e di solito già esaurito a questa età) e picco di incidenza tra 3 e 8 anni (Robertson MM. *Gilles de la Tourette*

te syndrome. The current status. Br J Psychiatry 1989;154:147), su base genetica: 89-94% di concordanza tra gemelli omozigoti (Hyde TM, et al. *Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. Neurology* 1992;42:652).

Non tutti devono essere d'accordo sui limiti della sua espressività clinica, poiché le stime della sua incidenza variano tra 0,7% e 4,2%, cifre comunque di tutto rispetto (Costello EJ, et al. *The Great Smoky Mountain: goals, design, methods and prevalence of DSM-III-R disorders; Mason A, et al. The prevalence of Tourette syndrome in mainstream school population. Dev Med Child Neurol* 1998;40:292).

Anche le componenti della sindrome (tic, ADHD, OCD) sono note a tutti. I tic, tutti sanno cosa sono: atti improvvisi, brevi, intermittenti, involontari, di tipo motorio, costituiti da movimenti sequenziali che mimano frammenti del comportamento normale, semplici (ad esempio il blefarotico) o distonici (ad esempio il blefarospasmo) e/o di tipo fonico (versi, parole, tipicamente ma non necessariamente parole sporche, coprolalia).

Dell'ADHD si parla ormai molto in ambito pediatrico: è una delle principali cause di insuccesso scolastico, riguarda circa il 3% degli scolari (fino al 6% nelle stime più generose), ha una componente genetica meno chiaramente definita, è fatto dal concorrere di un comportamento impulsivo, da incapacità a concentrare l'attenzione e da un (conseguente?) eccesso di attività motoria.

L'OCD, a sua volta, costituisce un disturbo dell'età evolutiva, con un picco di esordio in età scolare (10,3 anni), uno in età post-adolescenziale (20,9 anni), e può essere distinto in due sottotipi, uno episodico o ciclico (come la sindrome di Tourette), uno cronico (come l'ADHD): è fatto di ossessioni, cioè idee, immagini, impulsi estranei alla consueta attività ideativa, che sfuggono alla volontà del soggetto (come alcune fobie, tipicamente quella dello sporco), e di compulsioni, cioè di comportamenti ripetitivi non intenzionali ma finalizzati (come quello di lavarsi le mani). I limiti dello spettro dell'OCD sono insicuri; la sua incidenza non è bene definita; la prevalenza puntuale su un periodo di 6 mesi è calcolata sullo 0,5% nel bambino e nell'adolescente (March JS, et al. *Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review of the past 10 years. Am J Child Adolesc Psychiatry* 1996;34:1265).

La corea di Sydenham è una delle manifestazioni maggiori, la più rara e la più tardiva, del reumatismo articolare acuto post-streptococcico e, come questo, è pressoché scomparsa dal panorama pediatrico. Rientra però dalla finestra, sotto mutati panni, perché da una parte i suoi limiti restano mal definiti (Murphy TK, et al. *On defining Sydenham chorea: where do we draw a line? Biol Psychiatry* 2000;47:861) e, dall'altra, perché i movimenti coreiformi ricompaiono, non obbligatoriamente, ma spesso e molto suggestivamente, nella PANDAS, già nelle sue prime descrizioni, aumentando la confusione delle idee.

La possibile base anatomo-funzionale comune

Mentre i pochi studi su cadavere dimostrano poco o niente sul-

le basi anatomiche dei disturbi presi in considerazione, gli studi di immagine li localizzano con ragionevole certezza in un'area abbastanza definita (i gangli della base e specialmente il nucleo caudato), mentre sotto il punto di vista funzionale ci sono evidenze ancora non conclusive su un difetto genetico del rilascio e/o della ricezione della dopamina e forse della serotonina.

Nella sindrome di Tourette manca la normale asimmetria dei gangli della base (dx > sn); sono stati registrati un aumento della attività neuronale e metabolica della corteccia cingolata e prefrontale (normalmente coinvolta nella inibizione degli impulsi indesiderati) e una diminuzione dell'attività neuronale e metabolica nel caudato, nel globus pallidus, nel putamen e nel talamo (Lou HC. *Aethiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactive disorder; significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. Acta Paediatr* 1996; 85:266. Eidelberg D, et al. *The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. Neurology* 1997;48:927; Peterson BS. *Neuroimaging studies of Tourette's syndrome; a decade of progress. In: Cohen DJ. Tourette Syndrome. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001*).

Nell'OCD è stato visto un aumento (infiammatorio?) del caudato all'esordio, e una sua riduzione (cicatriziale?) successiva (Giedd JN, et al. *Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:913).

Nell'ADHD è stata rilevata una diminuzione del volume del nucleo caudato di destra (Castellanos FX, et al. *Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. Amer J Psychiatry* 1994;151:1791; Castellanos FX, et al. *Quantitative Brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry* 1996;53:607). Le alterazioni del consumo di glucosio in alcune aree della corteccia che primariamente avevano prospettato la natura organica dell'ADHD hanno suggerito un disturbo delle vie cortico-striate (Zametkin AJ, et al. *Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity disorder and control subjects. N Engl J Med* 1990;323:1361).

Per quanto riguarda i neurotrasmettitori, nella sindrome di Tourette ci sono evidenze di un disturbo del rilascio e del reuptake della dopamina, soprattutto in corrispondenza dello striato ventrale e del sistema limbico (Singer HS. *Current issues in Tourette's syndrome. Mov Disord* 2000;15:1051; Ernst M, et al. *High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:86).

Nell'OCD vi sono indicazioni in favore di un difetto del trasporto della dopamina e della serotonina (Ravizza L. *Il disturbo ossessivo-compulsivo. In: Pancheri P, Pfanner P. Psicofarmacoterapia nei disturbi psichiatrici dell'infanzia e dell'adolescenza. Firenze: Scientific Press, 1999:189*).

Nell'ADHD è stata evidenziata l'associazione con una variante ipofunzionale di un recettore dopaminergico (Swanson JM, et al. *Association of the dopamine receptor D4 gene with a refined phenotype of attention-deficit hyperactivity disorder: a family based approach. Molecular Psychiatry* 1996;1:12).

Gli autoanticorpi

Anticorpi anti-neuronali, specifici per il putamen e per il caudato, sono stati dimostrati nella corea, nell'OCD, nei tic e nella sindrome di Tourette, anche con un rapporto concentrazione/effetto (Husby G, et al. *Autoantibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. J Exp Med* 1976;144:1094; Kiessling L, et al. *Antineuronal antibodies: tic and obsessive-compulsive symptoms. J Dev Behav Pediatr* 1994;15:421. Kiessling LS, et al. *Antineuronal antibodies in movements disorders. Pediatrics* 1993;92:39; Singer HS, et al. *Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. Neurology* 1998;50:1618; Trifiletti R. *Changes in anti-neuronal antibodies following conventional and immunosuppressive therapy in Tourette syndrome and OCD. Ann Neurol* 1998;44:561).

Di grande rilevanza concettuale è il riscontro nella sindrome di Tourette e nell'OCD a esordio pediatrico di un marcatore, l'antigene B-linfocitario D8/17, con un'incidenza del 100%, contro 0% dei controlli (Murphy TK, et al. *B-lymphocyte antigen D8/17; a peripheral marker for children-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? Am J Psychiatry* 1997; 154:402). Ora, sebbene il dato non sia di riscontro recente, e peraltro non sia mai stato smentito, la presenza dell'antigene D8/17 costituirebbe il marker genetico necessario del reumatismo articolare acuto (Patarroyo ME, et al. *Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. Nature* 1979;279:173). Se le osservazioni fossero confermate, bisognerebbe ascrivere tutta questa patologia a un'autoaggressione indotta dall'infezione streptococcica. Questo potrebbe cambiare alcuni dei nostri atteggiamenti nella pratica medica selezionata (le sindromi neuropsichiatriche, non rare, e forse anche i tic semplici) e nella pratica medica corrente (infezione streptococcica). Sul versante terapeutico resta molto significativo che il trattamento con plasmaferesi (oltre che trattamenti immunosoppressivi e cortisonici) ha prodotto in singoli casi drammatiche remissioni nella sindrome di Tourette e nell'OCD; più sistematicamente, in uno studio clinico controllato contro placebo, l'efficacia della plasmaferesi o delle gammaglobuline intravena in una serie di casi di sindrome di Tourette o di OCD è stata dimostrata con alta significatività (Perlmutter SJ, et al. *Therapeutic plasma exchange and intravenous gamma-globulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. Lancet* 1999; 354:1153).

I rapporti con l'infezione streptococcica

Sospettati fin dall'inizio per la somiglianza e la sovrapposizione con i sintomi coreici, sono considerati un prerequisito necessario per la diagnosi di PANDAS, i cui criteri, come proposti dalla dottoressa Swedo del National Institute of Mental Health (NIMH), sono: 1) presenza di OCD o del disordine dei tic (secondo i criteri del DSM-IV); 2) inizio tra i 3 anni e la pubertà; 3) decorso episodico con esacerbazioni improvvise; 4) associazione temporale dell'esordio e delle riacerbazioni con infezioni streptococciche; 5) presenza di anomalie neurologiche durante le esacerbazioni. Due studi sistematici meritano di essere menzionati, uno

prospettico e uno retrospettivo. Lo *studio prospettico* è stato svolto da un gruppo di pediatri di Rochester, the Elmwood Pediatric Group (Murphy L, Pichichero ME. *Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infections-PANDAS. Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:356). Attenendosi strettamente ai criteri della NIMH ne sono stati riconosciuti 12 casi nel corso di 3 anni, di cui 6 ricaduti (uno di questi 6 volte), sempre in stretta relazione temporale (entro 4 settimane) sia all'esordio, con una documentata infezione da streptococco A (tamponi positivi in 10 casi su 12, aumento significativo del titolo anti-strepto e anti-DNAse negli altri 2), sia in occasione delle ricadute, tutti prontamente guariti ogni volta con un trattamento con un antibiotico beta-lattamico. Si tratta di bambini seguiti prospetticamente, anche mediante controllo del tampone faringeo: in 11 su 12 era stata documentata una precedente infezione streptococcica, prima di quella scatenante la sindrome di OCD; nessuno di questi era "portatore" dello streptococco, ma in tutti i casi seguiti di PANDAS primaria o recidiva, si trattava di nuove infezioni. Più numerose erano le recidive, più severi erano i sintomi. Quanto alla faringite streptococcica, questa è stata lieve in tutti i casi, per lo più pressoché asintomatica, con poca o senza febbre, poca o nulla adenopatia satellite, semplice faringite rossa, solo in un caso accompagnata da scarlattina.

Lo *studio retrospettivo* è stato fatto su 150 casi in cui è stata dimostrata una stretta relazione statistica tra la presenza e la gravità dei segni e il titolo antistreptolisinico ($434 \text{ UI} \pm 338$ nei pazienti, 135 ± 126 nei controlli; il 38% dei pazienti aveva un titolo $> 500 \text{ UI}$ contro l'8% dei controlli; $p < 0,001$).

Conclusioni

Sebbene alcune delle osservazioni sopra riportate appaiano "troppo belle per essere completamente vere", non possiamo considerare il loro insieme come trascurabile.

Si tratta, al contrario, di un insieme alquanto istruttivo, sia per quel che riguarda l'esistenza della PANDAS, che risulta essere un'entità clinicamente riconoscibile, quantitativamente non irrilevante e nosograficamente solida, sia per quel che riguarda la comprensione del substrato anatomico-funzionale epatogenetico di alcune sindromi pedo-neuro-psichiatriche tra di loro affini, epidemiologicamente e clinicamente rilevanti: i tic, la sindrome

di Tourette, l'OCD, l'ADHD. Tutte queste condizioni hanno un substrato genetico più o meno forte, quasi certamente poligenico, che sembra riguardare il trasporto, il rilascio o la sensibilità recettoriale alla dopamina (e forse alla serotonina); tutte sembrano riconoscere come sede lesionale i gangli della base, e in particolare il nucleo caudato, e i fasci che li ricordano con la corteccia limbica.

Probabilmente tutte, e sicuramente l'ADHD, possono essere indotte da cause ambientali diverse, in particolare dall'anossia pre-perinatale, dall'immaturità, dal fumo materno. Tra queste cause si deve riconoscere oggi anche il ruolo, fors'anche prevalente, dell'infezione streptococcica, spesso subclinica.

Restano dei punti da chiarire.

A differenza di quanto accade per le altre complicanze a distanza dello streptococco, la glomerulonefrite, il reumatismo articolare acuto, la corea, questa complicanza, almeno se trattata tempestivamente, risponde alla terapia antibiotica: questo suggerisce che, assieme a un meccanismo di sensibilizzazione (che sembra documentato dalle storie cliniche dei casi studiati prospetticamente) e di autoaggressione, che sembra documentata dal riscontro, sia pure non sistematico, di autoanticorpi antineuronali e dall'effetto della plasmateresi, oltre che dalla necessaria presenza dell'antigene linfocitario D8/17, giochi nella patogenesi della PANDAS anche un meccanismo lesionale diretto, tossinico, più significativo e persistente di quanto sia ammesso per il danno miocardico (allungamento di PQ) e articolare (artralgie). Le relazioni della PANDAS con la corea di Sydenham non sono chiare; la prima ha evidentemente un'insorgenza più precoce della seconda, a cui va probabilmente attribuita una patogenesi più francamente immunomediata. I sintomi dell'una sindrome si possono sovrapporre in parte a quelli dell'altra.

Non è chiaro se e quanto l'infezione streptococcica possa giocare un ruolo eziopatogenetico anche nei tic semplici, comuni e innocenti; ma non ci sono elementi seri per escluderlo. Probabilmente il problema merita uno studio sul campo più sistematico. Probabilmente, da oggi, dobbiamo concentrare la nostra attenzione su questo problema e su queste correlazioni, e considerare il tampone faringeo, lo studio degli anticorpi anti-streptococco ed eventualmente la terapia antibiotica, di fronte a questa patologia, usualmente considerata di pertinenza esclusivamente specialistica.



FAI DA TE PER IL PEDIATRA

Il primo tascabile di una collana per pediatri di famiglia diretto da F. Panizon. Strumenti diagnostici e chiavi di lettura per le patologie ambulatoriali.

Prezzo di copertina Euro 15,00

PER ORDINARE fax 040 7606590; telefono 040 3728911; e-mail: tascabili@medicoebambino.com
posta ordinaria: Medico e Bambino s.a.s. - via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE

MODALITÀ DI PAGAMENTO

- assegno bancario intestato a Medico e Bambino s.a.s. (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione)
- versamento su c.c. postale N. 36018893 intestato a Medico e Bambino s.a.s. - via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione)
- pagamento in contrassegno - l'importo viene versato direttamente al postino (prezzo di copertina + Euro 3,50 per spese di spedizione)

In preparazione • Ortopedia e Reumatologia per il Pediatra di Famiglia • Dermatologia per il Pediatra di Famiglia • Pediatria ambulatoriale per problemi • ABC di Neuroscienze per il Pediatra di Famiglia