

# Sindrome di PANDAS: diagnosi, fisiopatologia, eziologia e trattamenti

## PANDAS Syndrome: diagnosis, physiopathology, etiology and treatments

Chiara Volpini, Rossella Sterpone, Monica Francini, Valentina Manfredi

SSA Psicologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy

**Key words:** PANDAS, obsessive-compulsive disorder, cognitive-behavioral treatments.

### ABSTRACT

Scopo del presente lavoro è effettuare una sintesi narrativa dei principali contributi presenti in letteratura relativi alla Sindrome di PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*), in cui viene ipotizzata un'associazione tra infezione da streptococco e successivo esordio o esacerbazione di disturbi neuropsichiatrici. La ricerca bibliografica è stata effettuata utilizzando database Pubmed, Psycinfo e PsycArticles. I criteri diagnostici e l'eziologia sono ancora controversi e oggetto di ricerca. Diversi studi ipotizzano che le infezioni streptococciche provochino una risposta immunologica che causa alterazioni nei gangli della base. I trattamenti ad ora in utilizzo sono di tipo farmacologico, immunologico, chirurgico e psicologico, usati in combinazione per una maggiore efficacia. Data la complessità del quadro sono necessari ulteriori studi che permettano una migliore definizione della sindrome e possano guidare verso trattamenti mirati.

The aim of this paper is to carry out a narrative review of the main contributions in the literature relating to PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*) Syndrome. The literature search was carried out using Pubmed, Psycinfo, and PsycArticles databases. The diagnostic criteria and etiology are still debated and objects of research. Several studies suggest that streptococcal infections induce an immunological response that causes basal ganglia modifications. Currently, treatments in practice are pharmacological, immunological, surgical, and psychological, used in combination for greater efficacy. Given the complexity of the syndrome, further studies are needed to better define the syndrome and lead towards targeted treatments.

### Introduzione

L'acronimo PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*) è stato introdotto per indicare i disturbi neuropsichiatrici infantili autoimmuni associati a infezioni da streptococco. Si tratta di una sindrome caratterizzata principalmente da ossessioni, compulsioni, iperattività, tic e stereotipie motorie. Queste manifestazioni sintomatiche sono correlate ad un'infezione da streptococco beta-emolitico di gruppo A (GABHS), che rappresenterebbe dunque il trigger della sindrome di PANDAS.<sup>1</sup>

Nel 1995 Allen *et al.*<sup>2</sup> hanno introdotto l'acronimo PITANDS (*Pediatric Infection Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders*) riferendosi ad un gruppo di bambini che presentava un Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) e/o disturbi da tic conseguente ad una malattia infettiva. Alcuni anni dopo, Swedo *et al.*<sup>1</sup> proposero di sostituirlo con il termine "disturbi neuropsichiatrici infantili autoimmuni associati a infezioni da streptococco" (PANDAS), in quanto una descrizione più approfondita di una parte del campione studiato in precedenza da Allen *et al.*<sup>2</sup> permise di rilevare che il responsabile della malattia infettiva era il batterio streptococco e che la manifestazione di DOC e/o disturbi da tic era caratterizzata da un esordio improvviso della sintomatologia.<sup>1,3-5</sup>

I trattamenti farmacologici e gli interventi psico-comportamen-

tali possono migliorare la manifestazione sintomatica sia nella fase acuta che nella fase cronica della malattia.<sup>6</sup> Tuttavia, non sembrano esserci differenze significative fra l'impiego di trattamenti chirurgici piuttosto che farmacologici nell'attenuazione dell'esacerbazione dei sintomi ossessivo-compulsivi.<sup>7</sup>

### Obiettivi

L'obiettivo del presente lavoro è quello di delineare un quadro generale e una sintesi narrativa dei principali contributi presenti in letteratura relativi alla sindrome di PANDAS. I principali argomenti oggetto di analisi riguardano la diagnosi, la fisiopatologia e l'eziologia di PANDAS, la relazione con il DOC e le modalità di trattamento attualmente in uso, con particolare attenzione al trattamento in ambito psicoterapeutico.

### Materiali e Metodi

Il presente lavoro ha previsto la consultazione nel periodo tra il 9 gennaio 2023 e il 30 ottobre 2023 dei seguenti database: Pubmed, Psycinfo e PsycArticles. I tipi di documenti selezionati nelle ricerche sono stati "studi clinici", "review" e "case report", e sono stati selezionati articoli scritti in lingua inglese. Le parole chiave sono state individuate seguendo il criterio da argomento

più generico ad argomento più specifico. Di seguito sono elencate le parole utilizzate: PANDAS, CANS, PANS, OCD, PANDAS OR CANS OR PANS, PANDAS AND OCD, PANDAS AND psychological treatment, PANDAS AND pharmacological treatment.

Gli acronimi sono stati anche sostituiti dalla dicitura completa del nome (es: *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections; Obsessive Compulsive Disorder*).

Sono stati considerati gli articoli pubblicati dal 1995, anno in cui sono stati individuati i primi lavori classici di riferimento, fino a settembre 2023.

Gli abstract degli articoli sono stati esaminati uno ad uno per valutare i contenuti rilevanti, e gli articoli con dati empirici utili ai fini del presente lavoro sono stati selezionati per la successiva revisione.

Sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione: review presenti in riviste con Impact Factor e indicizzate di rilevanza per il settore, case report, studi controllati, studi che comprendessero indicazioni relative alla diagnosi, compresa quella differenziale, e anche al trattamento. Sono stati esclusi gli articoli provenienti da riviste non indicizzate o impattate.

Dall'applicazione di questi criteri sono risultati idonei 43 articoli.

Ogni articolo considerato per questo lavoro è stato letto nella sua interezza e gli studi sono stati classificati in relazione alla loro rilevanza storica e diagnostica, alla descrizione clinica e alla descrizione dei trattamenti proposti. Dagli articoli selezionati sono stati estratti i seguenti dati: tipo di studio, disegno dello studio, partecipanti, diagnosi, eventuale trattamento utilizzato, condizioni di controllo, principali misure di *outcome* e risultati principali.

Due ricercatori (CV e VM) hanno letto in modo indipendente ed estratto i dati da ogni articolo selezionato.

## Risultati

A partire dagli studi presi in esame, si riporta di seguito una sintesi dei principali risultati emersi che verranno narrativamente affrontati successivamente (Tabella 1).

**Tabella 1.** Studi relativi agli argomenti oggetto di analisi.

Risultati	Referenze
Criteri diagnostici	PANDAS: Swedo <i>et al.</i> <sup>1</sup> , Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Esposito <i>et al.</i> <sup>8</sup> , Swedo <i>et al.</i> <sup>9</sup> , PANS: Swedo <i>et al.</i> <sup>12</sup> CANS: Baytunca <i>et al.</i> <sup>13</sup> , Singer <i>et al.</i> <sup>14</sup>
Relazione DOC e PANDAS	Swedo <i>et al.</i> <sup>1</sup> , Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Garcia <i>et al.</i> <sup>15</sup> , Jaspers-Fayer <i>et al.</i> <sup>16</sup> , Bernstein <i>et al.</i> <sup>17</sup> , Geller <i>et al.</i> <sup>18</sup> , Mancuso <i>et al.</i> <sup>19</sup>
Fisiopatologia	Swedo <i>et al.</i> <sup>1</sup> , Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Murphy <i>et al.</i> <sup>10</sup> , Pavone <i>et al.</i> <sup>20</sup> , Giedd <i>et al.</i> <sup>21</sup> , Carapetis <i>et al.</i> <sup>22</sup> , Cunningham <i>et al.</i> <sup>23</sup> , Cabrera <i>et al.</i> <sup>24</sup>
Eziologia	Macerollo <i>et al.</i> <sup>3</sup> , Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Orefici <i>et al.</i> <sup>5</sup> , Esposito <i>et al.</i> <sup>8</sup> , Cunningham <i>et al.</i> <sup>23</sup> , Tay <i>et al.</i> <sup>25</sup> , Kelly <i>et al.</i> <sup>26</sup> , Rudzki <i>et al.</i> <sup>27</sup> , Quagliarriello <i>et al.</i> <sup>28</sup> , Buse <i>et al.</i> <sup>29</sup> , Corbett <i>et al.</i> <sup>31</sup>
Trattamento	Profilassi antibiotica: Macerollo <i>et al.</i> <sup>3</sup> , Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Orefici <i>et al.</i> <sup>5</sup> , Esposito <i>et al.</i> <sup>8</sup> , Cocuzza <i>et al.</i> <sup>31</sup> , Sigra <i>et al.</i> <sup>32</sup> , La Bella <i>et al.</i> <sup>33</sup> Farmaci antipsicotici atipici: Macerollo <i>et al.</i> <sup>3</sup> , Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Esposito <i>et al.</i> <sup>8</sup> , La Bella <i>et al.</i> <sup>33</sup> Terapia immunomodulante: Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Esposito <i>et al.</i> <sup>8</sup> , Cocuzza <i>et al.</i> <sup>31</sup> , Sigra <i>et al.</i> <sup>32</sup> Psicoterapia cognitivo-comportamentale: Swedo <i>et al.</i> <sup>1</sup> , Macerollo <i>et al.</i> <sup>3</sup> , Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Orefici <i>et al.</i> <sup>5</sup> , Thienemann <i>et al.</i> <sup>6</sup> , Sigra <i>et al.</i> <sup>32</sup> , Dettore <i>et al.</i> <sup>34</sup> , Dettore <i>et al.</i> <sup>35</sup> , Gromark <i>et al.</i> <sup>36</sup> , Lebowitz <i>et al.</i> <sup>37</sup> , Hollis <i>et al.</i> <sup>38</sup> , Hopkins <i>et al.</i> <sup>39</sup>
Impatto del lockdown sul decorso psicologico-clinico di PANDAS	Thienemann <i>et al.</i> <sup>6</sup> , Conti <i>et al.</i> <sup>40</sup> , Tanin <i>et al.</i> <sup>42</sup> , Guido <i>et al.</i> <sup>43</sup>

## Criteri diagnostici

La sindrome di PANDAS colpisce in prevalenza bambini e adolescenti, in un periodo compreso fra i 3 anni d'età e l'inizio della pubertà, con una prevalenza significativamente più elevata nel genere maschile. Ai sintomi caratteristici quali tic, iperattività, enuresi, impulsività, difficoltà di attenzione, ansia, disturbi alimentari ed un significativo declino nelle performance scolastiche, in aggiunta ad un deterioramento dell'abilità di scrittura a mano, se ne possono affiancare altri come, ad esempio, sintomi somatici, funzionali (dolore allo stomaco, ai muscoli e alle articolazioni) e movimenti coreici.<sup>8</sup> Nel 1998 Swedo *et al.*<sup>1</sup> proposero i criteri diagnostici che, aggiornati successivamente nel 2017,<sup>9</sup> riflettono le caratteristiche cliniche di PANDAS.<sup>4</sup> Di seguito vengono riportati i criteri: i) presenza di un DOC e/o disturbo da tic cronico (Sindrome di Tourette, motorio, vocale) che soddisfi i criteri diagnostici del DSM-5, ossessioni, compulsioni e/o tic dovrebbero inoltre essere tali da alterare il funzionamento delle abilità dei soggetti rispetto alla condizione precedente l'insorgenza del disturbo; ii) esordio dei sintomi compreso fra i 3 anni e la pubertà (è comunque possibile osservare un esordio di PANDAS oltre questo periodo, anche se in una minor percentuale di casi); iii) decorso clinico caratterizzato da un esordio improvviso dei sintomi e/o da episodi contrassegnati da manifestazioni sintomatiche recidivanti-remittenti; iv) associazione temporale fra l'infezione causata da streptococco beta-emolitico di gruppo A e l'esordio e/o la manifestazione dei sintomi clinici; v) anomalie neurologiche associate come iperattività motoria, tic o attività coreiche durante un episodio contrassegnato dall'esacerbazione dei sintomi.

La principale debolezza riscontrata nel processo diagnostico della sindrome di PANDAS si riferisce proprio alla difficoltà incontrata nel dimostrare l'esistenza di un'associazione fra le infezioni da streptococco beta-emolitico di gruppo A e le esacerbazioni di tic/sintomi ossessivo-compulsivi durante il corso della malattia.<sup>3</sup> Come risultato conseguente alla difficoltà di compiere un'appropriata analisi prospettica dei sintomi clinici e dei marker infettivi, la diagnosi di PANDAS è stata spesso erroneamente sovra-diagnosticata a causa di un riscontro inadeguato circa la presenza di un'infezione streptococcica di gruppo A (GAS).<sup>10,11</sup>

A partire dalle fragilità individuate nel sistema di classificazione della sindrome di PANDAS e dopo aver riscontrato che alcuni

pazienti soddisfacevano solo in parte i criteri diagnostici, alcuni autori hanno introdotto nella letteratura la classificazione PANS (*Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome*)<sup>12</sup> e, più tardi, quella CANS (*Childhood Acute Neuropsychiatric Symptoms*),<sup>13,14</sup> estendendo ad altri agenti patogeni, così come ad altre condizioni mediche, il possibile coinvolgimento nella patofisiologia di un'escalazione neuropsichiatrica improvvisa. Perciò né la diagnosi PANS né quella CANS richiedono il soddisfacimento del criterio di associazione temporale con l'infezione GAS.<sup>10</sup>

PANS rappresenta un concetto più ampio di PANDAS che include non solo i disturbi potenzialmente associati ad un'infezione GAS, attuale o pregressa, ma anche i disturbi neuropsichiatrici con esordio acuto senza un apparente precipitante ambientale o disfunzione immunitaria.<sup>12,13</sup>

Nella categoria CANS sono stati inclusi tutti i sintomi neuropsichiatrici caratterizzati da un esordio acuto e improvviso nell'età evolutiva. Si è inoltre sottolineata la possibile coesistenza dei sintomi ossessivo-compulsivi acuti e altri sintomi neuropsichiatrici con una varietà di ulteriori condizioni (infettive, post-infettive, indotte da farmaco, tossiche, traumatiche, vascolari, autoimmuni, psicogene e ipossiche).<sup>14</sup>

Sebbene i nuovi sistemi di classificazione mostrino differenze significative nei criteri diagnostici, entrambe le diagnosi considerano alcuni disturbi psichiatrici come l'ansia, la labilità emotiva e l'irritabilità importanti quanto i sintomi ossessivo-compulsivi e i disturbi da tic, riducendo pertanto l'enfasi posta sul loro status di sintomo principale.<sup>10,13</sup>

## Relazioni DOC e PANDAS

La prima descrizione di PANDAS<sup>1</sup> è stata definita come un esordio improvviso di sintomi riconducibili al disturbo da tic o al DOC, in seguito a complicazioni dovute all'infezione GAS. L'introduzione di questa diagnosi rende inevitabilmente necessario un confronto fra il DOC in quanto disturbo e il DOC in PANDAS.

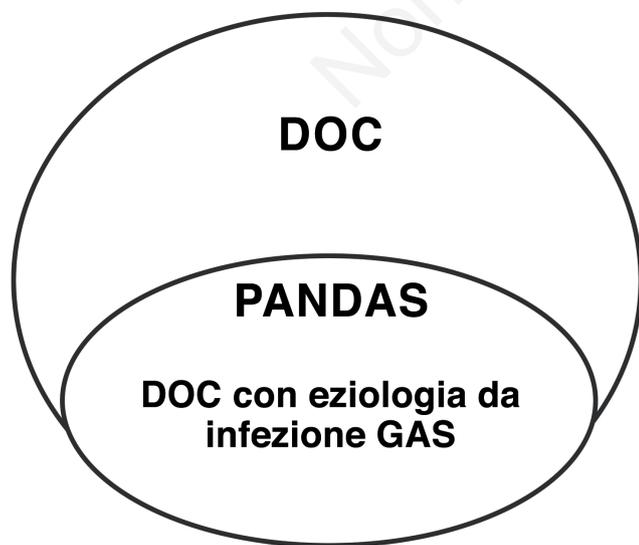
Secondo lo studio condotto da Garcia<sup>15</sup> l'esordio rapido di que-

sta sintomatologia sembrerebbe impedire una chiara differenziazione fra DOC e DOC in PANDAS e, poiché i sintomi ossessivo-compulsivi costituiscono il criterio fondamentale per il riconoscimento di PANDAS, è stato ipotizzato che, come risoluzione del problema diagnostico, PANDAS rappresenti un sottotipo del DOC con eziologia da infezione GAS<sup>4,16</sup> (Figura 1). Tuttavia, come emerso dallo studio di Bernstein *et al.*,<sup>17</sup> è possibile individuare alcune differenze nelle caratteristiche cliniche dei soggetti con PANDAS rispetto a quelli con DOC senza PANDAS. Questo studio, condotto su bambini con diagnosi di PANDAS e bambini con diagnosi di DOC (senza PANDAS), si proponeva di identificare eventuali differenze fra i due gruppi in relazione ai sintomi secondari, alla loro severità e ai tipi di ossessioni e di compulsioni. La valutazione in cieco è stata effettuata da esperti indipendenti mediante l'utilizzo di diverse scale quali PANDAS Questionnaire, Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale, Yale Global Tic Severity Scale e Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV. Nessuna differenza significativa è emersa fra i due gruppi in riferimento alle caratteristiche demografiche, alla severità dei sintomi e ai tipi di ossessioni e di compulsioni. Le ossessioni aggressive e di contaminazione, insieme alle compulsioni di controllo e di pulizia, sono risultate essere le più comuni, supportando quanto emerso in precedenza da indagini condotte su bambini con DOC<sup>1,18</sup> e su bambini con PANDAS.<sup>1</sup> Dal punto di vista medico, i bambini con PANDAS presentavano con maggiore probabilità una storia pregressa di tonsillectomia/adenoidectomia, presumibilmente a causa di ripetute infezioni streptococciche ed altre infezioni alle vie respiratorie superiori. Nessun partecipante ha soddisfatto i criteri diagnostici per il disturbo di panico, agorafobia, disturbo da stress post-traumatico, disturbo della condotta, dell'*arousal* del sonno non-REM di tipo terrore nel sonno, disturbo bipolare, autismo, disturbo pervasivo dello sviluppo, schizofrenia e abuso/dipendenza da sostanze. Inoltre, sebbene si riscontrino anche nel gruppo PANDAS, il disturbo d'ansia da separazione e il disturbo da fobia sociale sembravano presentarsi in comorbidità con una frequenza maggiore nei bambini affetti da disturbo ossessivo-compulsivo senza PANDAS ed i bambini appartenenti a questo gruppo coinvolgevano maggiormente gli altri membri della famiglia nell'esecuzione dei loro rituali (61% vs 24% del gruppo PANDAS).

Similmente, Swedo *et al.*<sup>1</sup> hanno individuato la presenza di suddetto coinvolgimento solo nel 20% dei bambini con PANDAS. Questo dato potrebbe essere imputato all'esordio insidioso dei sintomi nei bambini con DOC. Infatti, nei partecipanti non-PANDAS, i sintomi sottosoglia potrebbero essersi presentati nei mesi antecedenti l'esordio, anche prima che il bambino ricevesse una diagnosi DOC, e potrebbero aver condotto i genitori verso un graduale processo di adattamento agli stessi. Pertanto, sembra aumentare la probabilità che le famiglie dei soggetti non-PANDAS siano inconsapevolmente portate a supportare o a mantenere i sintomi ossessivo-compulsivi dei loro bambini, lasciandosi coinvolgere attivamente nei loro comportamenti compulsivi (es. dando rassicurazioni verbali o aiutando a lavare i vestiti percepiti come contaminati) e, talvolta, rinforzandoli<sup>19</sup> (Tabella 2).

## Fisiopatologia

Le reazioni autoimmuni giocano un ruolo importante nella descrizione della fisiopatologia della sindrome di PANDAS. In particolare, la ricerca ha recentemente rivolto il suo interesse verso l'antigene N-acetyl-beta-D-glucosamina streptococcico e verso gli anticorpi lysoganglioside neuronale e tubulina.<sup>10</sup> Poiché nel siero sanguigno dei pazienti con una pregressa infezione GAS non è stata rilevata la presenza significativa di questi anticorpi, Pavone *et al.*<sup>20</sup>



**Figura 1.** Grafico realizzato a partire dalle informazioni contenute nell'articolo di Garcia.<sup>15</sup>

hanno ipotizzato che queste proteine anti-neuronali siano specifiche della popolazione PANDAS. Inoltre, la dimensione dei gangli della base è strettamente associata con il numero totale degli anticorpi presenti durante l'infezione GAS. Tuttavia, non vi è alcuna correlazione significativa fra la dimensione dei gangli della base e la severità della sintomatologia. Dallo studio condotto da Giedd<sup>21</sup> è emerso un aumento significativo del volume dello striato nei pazienti con PANDAS rispetto ai gruppi di controllo, soprattutto nella fase acuta della malattia.<sup>4</sup> Inoltre, l'infezione GAS pare essere correlata con la produzione di anticorpi anti-neuronali. La loro presenza potrebbe quindi essere associata al danneggiamento neuronale, dato che, come risultato del processo di mimesi molecolare, questi autoanticorpi neuronali streptococcici interagiscono con le strutture del sistema nervoso.<sup>22,23</sup> Infine, Cabrera *et al.*<sup>24</sup> hanno osservato un volume aumentato della sostanza grigia e ridotto della sostanza bianca nei gangli della base.

### Eziologia

L'esatta patogenesi di PANDAS non è ancora stata completamente individuata. Attualmente l'ipotesi più diffusa e studiata fa riferimento all'autoimmunità post-infettiva. Si ritiene infatti che l'infezione causata dallo streptococco beta-emolitico di gruppo A (GABHS) e la conseguente produzione di autoanticorpi attivino una risposta autoimmune negli ospiti sensibili attraverso la "mimesi molecolare" di diversi epitopi dei gangli della base.<sup>8</sup> Nel siero sanguigno e nel liquido cerebrospinale dei pazienti con PANDAS è stata rilevata un'elevata quantità di autoanticorpi neuronali quali anti-tubulina, anti-lysoganglioside e anti-recettore dopaminergico D1 e D2. L'attivazione significativa della proteina chinasi-calcio-calmodulina di tipo II (CaMKII) altera la neurotrasmissione della dopamina, stimolandone un eccessivo rilascio. Questi eventi sarebbero dunque i responsabili delle alterazioni anomale del comportamento e del movimento (movimenti coreici) osservate nei pazienti con PANDAS.<sup>3,5,8,23</sup>

Ulteriori studi si sono invece concentrati sul coinvolgimento della microglia, del microbiota intestinale e dello stress psicosociale nell'eziologia di PANDAS. Le cellule della microglia non solo giocano un ruolo essenziale nel mediare le risposte immunitarie del Sistema Nervoso Centrale (SNC), ma sono anche coinvolte nello sviluppo cerebrale, nell'omeostasi, nella plasticità neurale e nella neurogenesi adulta. Le immagini PET (*Positron Emission Tomography*) hanno evidenziato un aumento del volume striatale nei bambini con PANDAS.<sup>25</sup>

In riferimento al coinvolgimento del microbiota intestinale, i dati più recenti sottolineano la rilevanza dell'omeostasi gastrointe-

stinale nello sviluppo e nel funzionamento del SNC. La connessione fra il microbiota intestinale e il SNC avviene tramite diversi percorsi che coinvolgono i metaboliti microbici (piccole catene di acidi grassi), le cellule immunitarie e il metabolismo del triptofano, in aggiunta a percorsi neurali (nervo vago) ed endocrini (l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene).<sup>26,27</sup> Secondo lo studio condotto da Quagliariello *et al.*<sup>28</sup> su un campione di età compresa fra 4 e 16 anni (20 maschi e 10 femmine), si potrebbe ipotizzare che le alterazioni rilevate nei livelli del microbiota intestinale costituiscano, da un lato, uno dei fattori coinvolti nello sviluppo di PANDAS e, dall'altro, un marker potenziale per lo sviluppo di future procedure diagnostiche rivolte a questa sindrome.<sup>4</sup>

L'ultimo elemento studiato in riferimento all'eziologia di PANDAS è lo stress psicosociale. La sua rilevanza è stata individuata in alcuni studi condotti su bambini con Sindrome di Tourette (TS) e DOC, i quali suggeriscono come questi disturbi siano sensibili allo stress e vi reagiscano con un'elevata risposta.<sup>29-31</sup> Inoltre, lo stress psicosociale e le infezioni GAS possono essere considerati predittori significativi della futura severità dei sintomi. Pertanto, è ipotizzabile che lo stress psicosociale non giochi tanto un ruolo fondamentale nell'eziologia di PANDAS, quanto piuttosto costituisca un potente fattore predittivo associato al futuro peggioramento della sintomatologia.<sup>5</sup>

### Principali modalità di trattamento in uso

Nonostante Coccozza *et al.*<sup>7</sup> abbiano cercato di chiarire il ruolo delle varie tipologie di trattamento, si osserva in letteratura un importante limite derivato dalla mancanza di protocolli standardizzati da adottare e l'insufficiente evidenza scientifica nel fornire linee guida chiare. Pertanto, attualmente non esiste un unico trattamento ma, data la variabilità con cui si manifesta la patologia e l'unicità con cui ciascun individuo vi reagisce, influenzata anche dall'ambiente familiare e sociale circostante, è importante cercare di individuare un insieme di trattamenti che si adatti al meglio alle necessità della persona. Di seguito si riportano i principali contributi presenti in letteratura relativi a ciascuna modalità di intervento considerata (Tabella 3).

Relativamente all'ambito farmacologico, la profilassi antibiotica, usata per prevenire eventuali ricadute e complicazioni cardiache a lungo termine in pazienti con febbre reumatica, è stata sperimentata per ridurre le manifestazioni sintomatiche nei bambini con PANDAS. Tuttavia, la penicillina, antibiotico somministrato nella maggioranza dei casi, è utile solo quando è già in corso un'infezione streptococcica, in quanto la sua azione non interviene sull'esacerbazione dei sintomi ma è volta all'eliminazione del batterio.

**Tabella 2.** Relazione Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) e DOC in PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*): informazioni tratte da Bernstein<sup>17</sup> e Swedo.<sup>1</sup>

	Bernstein <i>et al.</i> <sup>17</sup>		Swedo <i>et al.</i> <sup>1</sup>
	Nessuna differenza	Differenza	Differenza
PANDAS	Caratteristiche demografiche Severità dei sintomi Tipi di ossessioni (aggressive e di contaminazione) Tipi di compulsioni (di controllo e di pulizia)	Più frequente storia medica di tonsillectomia/adenoidectomia	Esordio improvviso della sintomatologia DOC
DOC		Più frequente disturbo d'ansia da separazione e fobia sociale	Esordio graduale della sintomatologia con sintomi sotto-soglia

**Tabella 3.** Sintesi dei trattamenti farmacologici, chirurgici e psicoterapeutici.

Tipo di trattamento	Risultati	Referenze
Profilassi antibiotica	Debella infezione GABHS Minimizza la severità dei sintomi PANDAS Nessun miglioramento statisticamente significativo dei sintomi tic e DOC Nessuna diminuzione significativa delle infezioni streptococciche	Macerollo <sup>3</sup> Baj <sup>4</sup> Esposito <i>et al.</i> <sup>8</sup> , Cocuzza <i>et al.</i> <sup>7</sup> , Sibra <i>et al.</i> <sup>32</sup> , La Bella <sup>33</sup>
Antipsicotici atipici dopaminergici Antipsicotici atipici inibitori della ricaptazione della serotonina	Sintomatologia tic e Sindrome di Tourette Pazienti psichiatrici con un severo DOC	Macerollo <i>et al.</i> <sup>3</sup> , Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Esposito <i>et al.</i> <sup>8</sup>
Tonsillectomia / adenoidectomia	Non si è ancora dimostrato se sia un intervento preventivo rispetto all'esordio della sintomatologia PANDAS oppure se si tratti di una terapia di seconda linea laddove la profilassi antibiotica non dia miglioramenti clinici	Baj <i>et al.</i> <sup>4</sup> , Esposito <i>et al.</i> <sup>8</sup> , La Bella <i>et al.</i> <sup>33</sup>
Interventi psicologici cognitivo-comportamentali	<i>Exposure and Response Prevention</i> Psicoterapia dell'età evolutiva Psicoeducazione <i>Parent-Training / Parent Management Technique (PMT)</i> <i>Habit Reversal Training</i>	Macerollo <i>et al.</i> <sup>3</sup> , Thienemann <i>et al.</i> <sup>6</sup> , Sibra <i>et al.</i> <sup>32</sup> , Dettore <i>et al.</i> <sup>34</sup> , Dettore <i>et al.</i> <sup>35</sup> , Gromark <i>et al.</i> <sup>36</sup> , Lebowitz <i>et al.</i> <sup>37</sup> , Hollis <i>et al.</i> <sup>38</sup>

DOC, Disturbo Ossessivo-Compulsivo; PANDAS, *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*; GABHS, Streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A.

Nonostante ciò, nei casi di infezioni GAS attive e persistenti, la terapia antibiotica sembra essere la prima azione necessaria da implementare per minimizzare la severità dei sintomi di PANDAS. Rispetto alle conseguenze sulla manifestazione sintomatica, i contributi analizzati sembrano non essere concordi. Secondo alcune osservazioni cliniche longitudinali non controllate,<sup>3</sup> i sintomi ossessivo-compulsivi spariscono prontamente dopo la somministrazione di cicli antibiotici che debellano effettivamente l'infezione GABHS, mentre in uno studio controllato con effetto placebo<sup>4</sup> non è stata osservata alcuna relazione statisticamente significativa fra il miglioramento della sintomatologia ticcosa e ossessivo-compulsiva e la diminuzione delle infezioni streptococciche nel gruppo trattato con la penicillina.<sup>3,4,7,8,32,33</sup>

La somministrazione di farmaci antipsicotici atipici, che includono sia i recettori della dopamina che gli antagonisti serotoninergici, sembrano dare risultati positivi nei pazienti PANDAS con severi sintomi comportamentali. Poiché la neurotrasmissione della dopamina è implicata nella patofisiologia di molti disturbi psichiatrici del movimento, si pensa che alcuni farmaci legati a questo processo possano essere somministrati a pazienti con sintomi persistenti e severi. Il tiapride, farmaco per il trattamento dei tic, blocca selettivamente i recettori dopaminergici D2 e D3 nei gangli della base, senza alterare la performance cognitiva dei bambini. L'aloiperidolo, un altro agente che blocca i recettori della dopamina, è invece utilizzato in quanto risultato efficace per il trattamento della Sindrome di Tourette. Interventi farmacologici a breve e medio termine, basati sugli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs), quali fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, sono usati invece nei pazienti psichiatrici con un severo DOC.<sup>3,4,8</sup>

Non è infrequente trovare bambini con PANDAS sottoposti ad una tonsillectomia e/o adenoidectomia, procedura applicabile principalmente quando viene meno l'efficacia della terapia antibiotica nella risoluzione clinica delle infezioni GAS, associate a tonsillite, o la severa sintomatologia presenta una resistenza multipla a differenti gruppi di antibiotici. Purtroppo, a causa delle limitate ricerche in quest'area, non è ancora noto se la tonsillectomia dovrebbe essere considerata come una procedura preventiva dei sintomi PANDAS o

piuttosto come una terapia di seconda linea per quei pazienti che ottengono scarsi miglioramenti clinici dall'utilizzo della profilassi antibiotica.<sup>4-8,33</sup>

La terapia immunomodulante è un approccio basato sull'idea che gli interventi che interrompono il processo autoimmune possano anche essere coinvolti nella diminuzione della severità dei sintomi e/o nella riduzione della frequenza delle manifestazioni. La plasmaferesi (tecnica di separazione del plasma sanguigno dagli elementi corpuscolati del sangue ottenuta mediante centrifugazione) può essere applicata quando l'intensità dei sintomi mette a rischio la vita del soggetto e sembra portare alla stabilizzazione dei volumi dei gangli della base, alterati dalla patologia. La trasfusione di immunoglobuline endovena, invece, sembra agire sulla diminuzione della quantità di anticorpi patogeni nei pazienti con diagnosi di PANDAS, alleviando i sintomi ossessivo-compulsivi. Pertanto, se i sintomi più lievi del disturbo possono essere trattati con l'utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei, i sintomi più gravi rispondono meglio alla trasfusione di immunoglobuline endovena e all'immunoterapia. Tuttavia, poiché la somministrazione di questi trattamenti non è ancora stata approvata universalmente, dovrebbe essere effettuata soltanto attenendosi ad attenti protocolli di ricerca.<sup>4,8,7,32</sup>

Relativamente all'ambito psicologico, vengono riportate di seguito le modalità di intervento risultate maggiormente efficaci in base alle ultime raccomandazioni per il trattamento di PANS/PANDAS.<sup>6</sup> Le evidenze scientifiche indicano la psicoterapia cognitivo-comportamentale come una delle modalità di trattamento più efficaci nella riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi associati a PANDAS.<sup>3</sup> Infatti, interventi quali l'esposizione con prevenzione della risposta (*Exposure and Response Prevention*, ERP),<sup>34</sup> il supporto familiare e la psico-educazione producono dei benefici significativi nella riduzione e nella gestione della sintomatologia. La modalità di trattamento ERP prevede l'esposizione dell'individuo agli stimoli che di solito vengono evitati e che generano ansia. Accanto all'esposizione viene associata la prevenzione della risposta, che consiste nell'eliminazione, eventualmente graduale, delle strategie protettive comportamentali, come i rituali, che vengono messi in atto per far fronte all'ansia. La persona viene quindi con-

dotta dal terapeuta ad esporsi gradualmente agli stimoli che gli generano ansia, imparando a gestirla, e bloccando l'emissione dei rituali.<sup>35</sup> Al fine di promuovere un miglioramento delle problematiche comportamentali e in generale della qualità di vita, è importante che gli interventi di psicoterapia in età evolutiva prevedano il coinvolgimento del genitore/caregiver. Uno studio su un piccolo campione di bambini con DOC nel PANDAS ha mostrato l'efficacia di un trattamento cognitivo-comportamentale intensivo con parent training nella riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi, sia nell'immediato che nel medio e lungo termine.<sup>32</sup> Uno studio, condotto da Gromark *et al.*<sup>36</sup> sulla prognosi a lungo termine (da due e cinque anni) di PANDAS, ha messo in evidenza come solo il 12% del campione ha esperito ossessioni e compulsioni clinicamente significative nel periodo di follow-up. Inoltre, un terzo del campione ha ricevuto, nel medesimo periodo di osservazione, almeno una nuova diagnosi psichiatrica, più frequentemente ADHD. Quanto emerso, sottolinea la necessità di effettuare anche valutazioni neuropsicologiche e neuropsichiatriche al fine di allargare il focus di intervento dalla sola sindrome di PANDAS ad altre aree critiche ad essa correlate.<sup>36</sup>

La *Parent Management Technique* (PMT), che include aspetti psicoeducativi ai genitori/caregiver, come il disincentivare la famiglia alla partecipazione ai rituali, il non assecondare il bambino negli evitamenti e il rinforzo positivo dei comportamenti desiderati, può portare a una risoluzione dei sintomi e al miglioramento della *compliance* del bambino.<sup>37</sup>

Relativamente al trattamento dei tic, l'*Habit Reversal Training*,<sup>38</sup> utilizzato ampiamente per la terapia del disturbo da tic e della Sindrome di Tourette, ha mostrato efficacia anche all'interno della sindrome di PANDAS. Esso si pone l'obiettivo di aiutare il bambino sia ad identificare le sensazioni che precedono l'esordio dei tic, aumentandone in questo modo la consapevolezza, sia a sviluppare una risposta competitiva ai tic, promuovendo la loro motivazione e adattamento. La consapevolezza si può raggiungere attraverso l'acquisizione della capacità di monitoraggio dell'espressione dei tic e le sensazioni premonitorie che anticipano la loro occorrenza. Sebbene i tic e gli altri sintomi neurologici non possano essere modificati in modo definitivo, la riduzione della loro frequenza e intensità potrebbe essere ottenuta mediante l'utilizzo di questa tecnica. Tuttavia, si rendono necessari ulteriori studi e approfondimenti circa l'efficacia di questo trattamento nei bambini con età inferiore ai 9 anni.<sup>1,4,5</sup>

In relazione alla sintomatologia ansiosa, principalmente ansia da separazione e ansia generalizzata, riscontrate nella sindrome di PANDAS, la psicoterapia cognitivo-comportamentale, che preveda l'utilizzo di tecniche cognitive, di esposizione e *problem solving*, appare un trattamento d'elezione.<sup>6</sup>

Relativamente ai deficit attentivi e di iperattività associati a PANDAS, le linee guida suggeriscono di utilizzare le indicazioni terapeutiche generiche di trattamento di tale sintomatologia. Ad esempio, modificazioni dell'ambiente scolastico e familiare, associate eventualmente alla terapia farmacologica, possono aiutare il bambino a migliorare le difficoltà attentive e di iperattività e a promuovere un maggior adattamento all'ambiente.<sup>6</sup>

I disturbi del sonno, anche conseguenti ai deficit di ansia da separazione, ai rituali ossessivo-compulsivi, all'enuresi e alla disregolazione della temperatura, ottengono miglioramento in seguito all'applicazione di una buona igiene del sonno nei bambini con diagnosi di PANDAS.<sup>6</sup>

Infine, per i sintomi depressivi, comuni soprattutto nelle fasi successive alla diagnosi, le raccomandazioni di consenso prevedono per una sintomatologia da lieve a moderata, interventi di sup-

porto psicologico individuale e familiare. Tuttavia, in presenza di un disturbo depressivo conclamato, ideazione suicidaria e comportamenti autolesionistici appare importante un intervento intensivo psicoterapeutico in associazione a terapia farmacologica standard.<sup>39</sup>

Quanto riportato diventa ancora più importante se letto alla luce del periodo storico attuale. Alcuni studi si sono occupati di indagare l'impatto del lockdown, dovuto alla pandemia da Covid-19, sul decorso psicologico-clinico dei soggetti con PANDAS.<sup>40-42</sup> Dalle indagini è stato rilevato come l'isolamento sia stato un fattore di rischio rispetto allo sviluppo di una maggiore vulnerabilità all'ansia, alla depressione, alla qualità del sonno e ai disturbi alimentari, in aggiunta ad un'aspirazione delle compulsioni legate ai lavaggi. Guido *et al.*<sup>43</sup> hanno rilevato come nel 71% del loro campione clinico, di età compresa fra i 3 e i 21 anni, vi sia stato un incremento dei sintomi legati a PANS/PANDAS. In particolare, i sintomi più rilevanti sono l'ansia, lamentele somatiche, irritabilità, problemi alimentari e comportamenti oppositivi. Lo stress pandemico, legato alla paura di contrarre il virus, ha rappresentato un ulteriore fattore di vulnerabilità per l'esordio di nuovi sintomi. È possibile, infatti, che tale vulnerabilità all'infezione da COVID-19 abbia amplificato la paura già di norma presente nei giovani con PANDAS e nei loro caregivers.<sup>43</sup>

In conclusione, gli approcci principali di intervento includono psicoeducazione, psicoterapia, trattamenti comportamentali, interventi che coinvolgono famiglia e scuola, e terapie farmacologiche. Tali interventi hanno lo scopo di ridurre la sintomatologia presentata e il funzionamento generale dell'individuo sia nelle fasi acute che croniche della malattia.<sup>6</sup>

## Discussione

La sindrome di PANDAS costituisce un'entità nosografica complessa e, nonostante un numero crescente di evidenze empiriche a riguardo, la sua definizione risulta ancora controversa. Dalla proposta dei criteri diagnostici di Swedo,<sup>19</sup> negli anni successivi fino ad oggi, la ricerca relativa a PANDAS è progredita notevolmente, ma ancora in evoluzione.

Lo scopo del presente lavoro è quello di passare in rassegna le principali evidenze presenti fino ad ora in letteratura relative alla diagnosi, all'eziologia, alla relazione tra PANDAS e DOC, puntando infine alle modalità di trattamento attualmente utilizzate.

Relativamente al processo diagnostico, il primo aspetto controverso è proprio la difficile determinazione della relazione temporale tra un'infezione da streptococco GAS e l'insorgenza o l'esacerbazione dei sintomi di PANDAS.

Partendo dalle prime casistiche esaminate da Swedo *et al.*,<sup>1</sup> l'infezione GAS era stata individuata come causa scatenante all'esordio e/o la manifestazione sintomatica. Studi successivi hanno messo in evidenza una correlazione positiva fra i livelli di titoli anticorpali e la severità tanto del DOC quanto dei tic. Inoltre, la severità dei sintomi e la ricorrenza degli episodi sintomatici era stata messa in relazione anche con la frequenza di infezioni pregresse causate da GAS.<sup>10</sup> Nonostante queste evidenze, altri studi hanno messo in forte dubbio l'esistenza di una correlazione positiva significativa tra l'infezione GAS e la sintomatologia DOC/tic, anche se era stato comunque osservato un numero maggiore di infezioni GAS nei giovani con DOC e/o tic rispetto ai gruppi di controllo sani nell'arco temporale di un anno.<sup>10</sup>

Inoltre, la stessa identificazione di infezione da GAS risulta difficile, infatti, per comprovare la presenza di un'infezione GAS, è

necessario riscontrare un aumento significativo sia dei titoli anticorpali di Antistreptolisina-O (ASO) che di antiDNaseB,<sup>4</sup> in quanto il rilevamento di un solo anticorpo potrebbe non costituire un dato abbastanza specifico e affidabile per diagnosticare un'infezione GAS. Tuttavia, la documentazione ematica e l'esame colturale del tampone faringeo costituiscono solo un aiuto diagnostico e la documentazione pregressa solitamente è difficile da reperire per il genitore. Inoltre, si consideri che la diagnosi non può essere definita esclusivamente sulla base della positività/negatività del tampone faringeo.<sup>10</sup>

Allo stato delle conoscenze attuali, l'eziologia di PANDAS è multipla ed include diverse cause tra cui quelle immunologiche. La maggior parte dei pazienti con infezioni da streptococco non sviluppano però PANDAS, è stata quindi ipotizzata una predisposizione. Si è ipotizzato che l'infezione da streptococco sia in grado di scatenare, nei soggetti predisposti, la produzione abnorme di autoanticorpi in grado di legarsi a epitopi cellulari neuronali. I risultati degli studi appaiono ancora controversi, ma suggeriscono che gli autoanticorpi abbiano come bersaglio gli antigeni nei gangli base. Sono importanti studi futuri per approfondire questo coinvolgimento e sarebbe utile una valutazione anche di altre strutture implicate nel movimento come il cervelletto e la corteccia primaria motoria, per approfondire il loro ruolo in PANDAS.

La sintomatologia in PANDAS risulta varia e sfaccettata. Dal punto di vista clinico e per studi futuri appare importante considerare un ventaglio di sintomi complesso che prenda in considerazione vari distretti corporei e che preveda il coinvolgimento di diverse figure professionali. Ad esempio, i sintomi a livello orofaringeo dovrebbero sempre essere presi in considerazione data l'elevata incidenza di infezioni ricorrenti da streptococco nei bambini. Cocuzza *et al.*<sup>44</sup>, hanno cercato di chiarire il ruolo potenziale delle infezioni da streptococco a livello orofaringeo in pazienti con sintomi alle vie aerodigestive superiori con manifestazione di disturbi otorinolaringoiatrici in PANDAS, come i problemi all'orecchio, ipertrofia adeno tonsillare e problemi alle vie aeree.

In ambito neuropsichiatrico, oltre al DOC e al disturbo da tic, dovrebbero essere sempre valutati anche gli altri sintomi descritti in PANDAS, come enuresi, difficoltà di attenzione, somatizzazioni ed è importante che in futuri studi venga valutata la prevalenza dei disturbi neuropsichiatrici in modo da chiarire il range di sintomi possibile.

In merito alla relazione con il DOC, sarebbe ragionevole determinare se i pazienti con PANDAS mostrino caratteristiche specifiche riguardo a questi sintomi, come una maggiore prevalenza in alcune compulsioni o ossessioni che potrebbero distinguerli da pazienti con disturbi simili. Alcuni autori<sup>1,15</sup> hanno fornito importanti informazioni in merito e hanno cercato di determinare questa differenziazione, tuttavia, sarebbero utili ulteriori studi con popolazioni più ampie prima di riuscire a stabilire un profilo sintomatologico approfondito nei pazienti con PANDAS.

Nell'ambito dei trattamenti, le terapie studiate sistematicamente per i PANDAS sono la profilassi antibiotica, i farmaci antipsicotici, la terapia immunomodulante, la tonsillectomia e/o adenoidectomia e i trattamenti psicoterapeutici principalmente a indirizzo cognitivo-comportamentale. Tuttavia, gli studi che si sono occupati in modo sistematico del trattamento sono pochi e in generale con un moderato rischio di *bias*, portando a una difficoltà nel determinare una linea di trattamento univoca ed efficace a cui indirizzare i pazienti. Tuttavia tale difficoltà sembra legata maggiormente alla mancanza di dati e risultati sistematici piuttosto che all'inefficacia dei trattamenti proposti.

Relativamente ai limiti di questo lavoro, seppur si sia cercato di

raccogliere la letteratura più rilevante con oggetto la diagnosi, la fisiopatologia e l'eziologia e il trattamento di PANDAS, le chiavi di ricerca utilizzate possono non aver fatto emergere alcuni articoli, inoltre sono stati esclusi a priori articoli scritti in altre lingue che non fossero l'inglese.

Prendendo in considerazione i possibili sviluppi futuri, data la difficoltà di determinazione diagnostica, è importante che si cerchi di arrivare a una migliore definizione della sindrome, anche tramite l'identificazione di marker specifici. Per fare questo appare importante che si punti sulla qualità delle ricerche e sullo sviluppo di successivi studi per poter arrivare a determinare linee guida comuni sia relativamente al processo diagnostico, ma anche per il trattamento, prevedendo un approccio multidisciplinare e traducendo nella pratica clinica le più recenti scoperte.

Infine, dato il quadro complesso e multifattoriale della patologia, è importante che la ricerca preveda un approccio multidisciplinare che preveda il coinvolgimento di pediatri, neuropsichiatri infantili, psicoterapeuti, immunologi e altri specialisti per un'adeguata identificazione e gestione della malattia.

Correspondence: Valentina Manfredi, SSA Psicologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio, e Cesare Arrigo, via Venezia, 16, 15121, Alessandria. Italy.  
E-mail: valentina.manfredi@ospedale.al.it

Authors' contributions: all the authors made a substantive intellectual contribution. All the authors have read and approved the final version of the manuscript and agreed to be held accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest: the authors declare no potential conflict of interest.

Funding: none.

Ethics approval and consent to participate: not applicable.

Informed consent: not applicable.

Availability of data and materials: all data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Received: 27 November 2023.

Accepted: 8 July 2024.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

Working Paper of Public Health 2024;12:9897

doi:10.4081/wpph.2024.9897

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

## Referenze

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infec-

- tions: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155:264-71.
2. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1995;34:307-11.
  3. Macerollo A, Martino D. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an evolving concept. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2013;3:03-167-4158-7.
  4. Baj J, Sitarz E, Forma A, et al. Alterations in the nervous system and gut microbiota after  $\beta$ -hemolytic streptococcus group A infection—characteristics and diagnostic criteria of PANDAS recognition. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1476.
  5. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunningham MW. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). In: *Streptococcus pyogenes - basic biology to clinical manifestations*. University of Oklahoma Health Sciences Center Oklahoma City (OK), USA; 2016.
  6. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: part I—psychiatric and behavioral interventions. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017;27:566-73.
  7. Cocuzza S, Maniaci A, La Mantia I, et al. Obsessive-compulsive disorder in PANS/PANDAS in children: in search of a qualified treatment—a systematic review and meta-analysis. *Children (Basel)*. 2022;9:155.
  8. Esposito S, Bianchini S, Baggi E, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;33:2105-9.
  9. Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK. Overview of treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:562-5.
  10. Murphy TK, Gerardi DM, Parker-Athill EC. The PANDAS controversy: why (and how) is it still unsettled? *Current Developmental Disorders Reports*. 2014;1:236-44.
  11. Zibordi F, Zorzi G, Carecchio M, Nardocci N. CANS: Childhood acute neuropsychiatric syndromes. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018;22:316-20.
  12. 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*. 2012;2:113.
  13. Baytunca MB, Donuk T, Erermiş S. Evaluation of a Neuropsychiatric Disorder: From PANDAS to PANS and CANS. *Turk Psikiyatri Derg*. 2016;27.
  14. Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, et al. Moving from PANDAS to CANS. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160:725-31.
  15. Garcia AF, Yamaga KM, Shafer LA, et al. Cardiac myosin epitopes recognized by autoantibody in acute and convalescent rheumatic fever. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016; 35:1021-6.
  16. Jaspers-Fayer F, Han SH, Chan E, et al. Prevalence of acute-onset subtypes in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017;27:332-41.
  17. 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. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2010;20:333-40.
  18. Geller D, Biederman J, Jones J, et al. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998; 37:420-7.
  19. Mancuso E, Faro A, Joshi G, Geller DA. Treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder: a review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2010;20:299-308.
  20. Pavone P, Bianchini R, Parano E, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatric Neurology*. 2004;30:107-10.
  21. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, et al. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157:281-3.
  22. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:1-24.
  23. Cunningham MW. Molecular mimicry, autoimmunity, and infection: the cross-reactive antigens of group A streptococci and their sequelae. *Microbiology Spectrum*. 2019;7:10.
  24. Cabrera B, Romero-Rebollar C, Jiménez-Ángeles L, et al. Neuroanatomical features and its usefulness in classification of patients with PANDAS. *CNS Spectrums*. 2019;24:533-43.
  25. Tay TL, Béchade C, D'Andrea I, et al. Microglia gone rogue: impacts on psychiatric disorders across the lifespan. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;10:421.
  26. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Annals of Epidemiology*. 2016;26:366-72.
  27. Rudzki L, Szulc A. "Immune gate" of psychopathology—The role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:205.
  28. Quagliarello A, Del Chierico F, Russo A, et al. Gut microbiota profiling and gut-brain crosstalk in children affected by pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:675.
  29. Buse J, Kirschbaum C, Leckman JF, et al. The modulating role of stress in the onset and course of Tourette's syndrome: a review. *Behavior Modification*. 2014;38:184-216.
  30. Chappell P, Riddle M, Anderson G, et al. Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture. *Biological Psychiatry*. 1994;36:35-43.
  31. Corbett BA, Mendoza SP, Baym CL, et al. Examining cortisol rhythmicity and responsivity to stress in children with Tourette syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:810-20.
  32. Sagra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;86:51-65.
  33. La Bella S, Scorrano G, Rinaldi M, et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): Myth or Reality? The State of the Art on a Controversial Disease. *Microorganisms*. 2023;11:2549.
  34. Dettore D. *Il disturbo ossessivo-compulsivo: Caratteristiche cliniche e tecniche d'intervento*. Seconda edizione. McGraw-Hill Education; New York, USA; 2003.
  35. Dettore D, Melli G. Strategie motivazionali per l'esposizione e prevenzione della risposta nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo. *Cognitivismo Clinico*. 2005;2:27-38.

36. Gromark C, Hesselmark E, Djupedal IG, et al. A two-to-five-year follow-up of a pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome cohort. *Child Psychiatry & Human Development*. 2022;53:354-64.
37. Lebowitz ER, Omer H, Hermes H, Scahill L. Parent training for childhood anxiety disorders: the SPACE program. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2014;21:456-69.
38. Hollis C, Pennant M, Cuenca J, et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technology Assessment*. 2016;20:1-450.
39. Hopkins K, Crosland P, Elliott N, Bewley S. Diagnosis and management of depression in children and young people: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2015;350:h824
40. Conti E, Sgandurra G, De Nicola G, et al. Behavioural and emotional changes during covid-19 lockdown in an Italian paediatric population with neurologic and psychiatric disorders. *Brain Sciences*. 2020;10:918.
41. Liu JJ, Bao Y, Huang X, et al. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4:347-9.
42. Tanir Y, Karayagmurlu A, Kaya İ, et al. Exacerbation of obsessive compulsive disorder symptoms in children and adolescents during COVID-19 pandemic. *Psychiatry Research*. 2020;293:113363.
43. Guido CA, Loffredo L, Zicari AM, Pavone P, Savasta S, Gagliano A, Brindisi G, Galardini G, Bertolini A, Spalice A. The impact of the COVID-19 epidemic during the lockdown on children with the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANDAS/PANS): the importance of environmental factors on clinical conditions. *Frontiers in Neurology*. 2021 Aug 11;12:702356.
44. Cocuzza S., Marino S., Gulino A., Pustorino E., Murabito P., Maniaci A., Sabino L., Taibi R., Di Luca M., Falsaperla R., Campione G., Vecchio M., Pavone P. ENT involvement and orobuccal movements' disorders in Pandal patients: assessment and rehabilitations tools. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(10):4110-4117.