



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

Psicobiologia e Neuroscienze Cognitive

PANS/PANDAS e Neurosviluppo: una prospettiva integrata

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa DOLORES ROLLO

Correlatore:

Chiar.ma Prof.ssa ELISA PARAVATI

Laureando:

LUCA MAZZALI

ANNO ACCADEMICO 2022 - 2023

Indice

<i>Introduzione</i>	1
Capitolo 1:	3
L'inizio e lo stato dell'arte	3
1.1 <i>Cenni storici</i>	3
1.2 <i>Dati sui trattamenti in essere</i>	11
1.2.1 <i>Antibiotici</i>	12
1.2.2 <i>TPE (Therapeutic Plasma Exchange)</i>	13
1.2.3 <i>IVIG (IntraVenous ImmunoGlobulin)</i>	14
1.2.4 <i>Tonsillectomia e adenoidectomia</i>	14
1.2.5 <i>Terapia Cognitivo-Comportamentale (CBT)</i>	15
1.2.6 <i>Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)</i>	15
1.2.7 <i>Corticosteroidi</i>	16
1.2.8 <i>Farmaci psicoattivi</i>	16
1.3 <i>Dati odierni sui requisiti per la diagnosi</i>	17
1.3.1 <i>Dati endocrinologici</i>	19
1.3.2 <i>Dati immunologici</i>	19
1.3.3 <i>Dati sull'infiammazione cerebrale</i>	20
1.3.4 <i>Dati sui disturbi del sonno</i>	21
1.3.5 <i>Dati neurobiologici</i>	21
1.3.6 <i>Dati neuropsicologici</i>	22
1.3.7 <i>Dati miscellanei sulla sintomatologia</i>	23
Capitolo 2:	24
Complessità e interdipendenza	24
2.1 <i>Aspetti famigliari legati alla malattia</i>	24
2.2 <i>Aspetti epigenetici legati alla sindrome</i>	28
2.3 <i>Aspetti infiammatori legati alla sindrome</i>	31
2.5 <i>Aspetti immunitari legati alla sindrome</i>	41

Capitolo 3:	48
Distinti ma connessi	48
3.1 <i>Encefaliti autoimmuni</i>	48
3.2 <i>ASD e ADHD: un punto di vista differente</i>	52
3.2.1 <i>Neurosviluppo, ASD e ADHD</i>	52
3.2.2 <i>Microbiota, antibiotici e sviluppo</i>	55
3.2.3 <i>Aspetti infiammatori, strutturali e funzionali</i>	58
3.3 <i>Nuove scoperte</i>	61
<i>Conclusione</i>	70
BIBLIOGRAFIA	77

ABSTRACT

La presente tesi offre un'analisi approfondita della Sindrome Neurospichiatria Pediatrica ad Esordio Acuto (PANS) e Disordine Pediatrico Autoimmune associato allo Streptococco beta-emolitico di gruppo A (PANDAS), due disturbi neuropsichiatrici pediatrici ancora poco compresi. Attraverso una prospettiva multidisciplinare, saranno esaminate le dinamiche complesse che collegano questi disturbi all'infiammazione, alle dinamiche familiari, al microbiota intestinale, all'epigenetica, allo stress e al sistema immunitario. L'infiammazione neurologica emerge come un fattore centrale in PANS/PANDAS, con prove che suggeriscono un coinvolgimento di meccanismi autoimmuni. Verrà esplorato il ruolo del sistema immunitario nella generazione di una risposta infiammatoria e la sua potenziale interazione con l'epigenetica, che può influenzare la suscettibilità individuale a questi disturbi. Inoltre, consideriamo l'impatto del microbiota intestinale sulla salute neurologica, in particolare la sua possibile connessione con l'infiammazione e l'immunità. Lo stress, sia fisico che psicologico, può aggravare i sintomi di PANS/PANDAS e influenzare il loro decorso clinico. Verrà analizzato l'effetto dello stress sul sistema immunitario e sull'infiammazione, nonché il potenziale ruolo dell'epigenetica nell'adattamento allo stress. Infine, saranno esaminate le similitudini tra PANS/PANDAS, Encefaliti Autoimmuni (AE) e disturbi del neurosviluppo come il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) e il Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD). Queste analogie possono suggerire una base biologica comune e fornire spunti per futuri studi.

Introduzione

Il *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Syndrome* (PANS) e il *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections* (PANDAS) rappresentano condizioni mediche complesse che coinvolgono una serie di sintomi neuropsichiatrici, spesso di insorgenza improvvisa, in bambini e adolescenti. Questi disturbi sono caratterizzati da una risposta autoimmune a infezioni, da Streptococco nella PANDAS e da altri agenti infettivi nel caso della PANS, che sembrano scatenare reazioni anomale nel cervello dei pazienti.

I sintomi associati alla PANS/PANDAS possono variare notevolmente, ma spesso includono tic, ossessività, compulsioni, disturbi dell'umore, ansia, comportamenti alimentari alterati e declino cognitivo. Questi disturbi rappresentano una sfida sia per i pazienti che per i professionisti sanitari, a causa della loro eterogeneità e della complessità nella diagnosi e nella gestione.

La comprensione di PANS/PANDAS è ancora in evoluzione, e gli approcci diagnostici e terapeutici sono oggetto di ricerca attiva. Tuttavia, è chiaro che queste condizioni richiedono un approccio multidisciplinare che coinvolge pediatri, neurologi, psichiatri, psicoterapeuti, immunologi e altri specialisti per una gestione completa e personalizzata.

In questo lavoro, esploreremo i dettagli di questa sindrome, inclusa l'eziologia, la diagnosi, le opzioni terapeutiche e le sfide cliniche associate a queste complesse sindromi neuropsichiatriche.

Questa tesi è strutturata essenzialmente in tre capitoli riguardanti: i cenni storici e lo stato dell'arte, gli aspetti peculiari di questa sindrome nei vari aspetti fisici e psicologici e, infine, un confronto tra la PANS/PANDAS, le encefaliti autoimmuni e il collegamento che è possibile tracciare tra queste ultime, i disturbi dello spettro autistico (ASD) e il deficit da attenzione e iperattività (ADHD).

In particolare, nel primo capitolo verrà descritta la scoperta di questa sindrome da parte della dott.ssa Swedo e collaboratori, nonché le evoluzioni concettuali che hanno accompagnato lo sviluppo di un quadro clinico sempre più definito (anche se negli ultimi anni la visione degli esperti sta cambiando). Saranno poi presentati i dati che riguardano le modalità di trattamento attualmente presenti come: antibiotici, immunoglobuline, plasmaferesi, farmaci antinfiammatori ed altro ancora. Successivamente

saranno descritte le informazioni disponibili per la diagnosi, con alcuni approfondimenti sugli aspetti infiammatori, endocrinologici, immunologici, neurobiologici ecc.

Il secondo capitolo verterà invece sugli aspetti specifici legati alla malattia/sindrome. Saranno esplorati: i vissuti familiari, l'epigenetica, l'infiammazione, il microbiota e il sistema immunitario.

Il terzo e ultimo capitolo sarà incentrato sugli aspetti comuni tra encefalite autoimmune e sindrome PANS/PANDAS. Nelle sottosezioni saranno poi indagati ASD e ADHD con approfondimenti riguardo: autoimmunità, microbiota, infiammazione ed altro ancora. Infine, verrà fatta una veloce panoramica delle scoperte maggiormente significative osservate negli ultimi anni.

La sindrome PANS/PANDAS rappresenta dunque l'epilogo di una serie di eventi, combinando aspetti infettivi ed autoimmuni, che concorrono a innescare un'infiammazione cerebrale. Sorprendentemente, nonostante dati epidemiologici solidi colleghino in modo convincente infezioni ricorrenti, come quelle da Streptococco beta-emolitico (GAS) e altri patogeni, all'insorgenza del disturbo ossessivo-compulsivo (OCD – *Obsessive compulsive disorder*) e di altri disturbi mentali, c'è ancora una certa resistenza da parte di una parte della comunità scientifica a riconoscere questa correlazione. Tuttavia, gli esperti attuali concordano sulla necessità di valutare attentamente i pazienti con esordio acuto di sintomi che coinvolgono OCD, funzioni neurocognitive e disturbi motori, esplorando anomalie di natura infiammatoria, infettiva, immunologica e metabolica.

Nonostante la diagnosi di PANS/PANDAS si basi principalmente sull'osservazione dei sintomi manifestati dai pazienti, le evidenze scientifiche più recenti indicano che un approccio diagnostico completo è essenziale. Questo approccio comprende una serie di valutazioni, tra cui test di laboratorio, esami fisici, valutazioni psichiatriche, neurologiche e neuropsicologiche, imaging cerebrale, esami del sonno e, in casi più gravi, analisi del liquido cerebrospinale. In conclusione, la sindrome PANS/PANDAS rappresenta una sfida complessa sia dal punto di vista della diagnosi che della terapia, richiedendo un approccio personalizzato e multidisciplinare. È imperativo continuare la ricerca per aumentare la comprensione e migliorare la gestione di questa sindrome enigmatica.

Capitolo 1:

L'inizio e lo stato dell'arte

1.1 Cenni storici

Negli anni '80, un gruppo di ricercatori del National Institutes of Health (NIH) condusse uno studio su un gruppo di bambini che mostrava sintomi OCD, seguiti da una serie di sintomi psichiatrici come rabbia, iperattività, agitazione, ansia da separazione e altro ancora. Durante lo studio, i ricercatori osservarono che questi sintomi erano correlati a infezioni causate da diversi agenti patogeni, tra cui lo Streptococco Piogene, la Varicella e il Micoplasma Pneumoniae (Chang et al., 2015).

Il termine "PITANDS" (Sindrome da Disordini Neuropsichiatrici Autoimmuni attivati da Infezioni Pediatriche) è stato coniato dai ricercatori negli anni '90 (Allen et al., 1995). In particolare, si sono concentrati sui casi specifici che sono stati attivati da infezioni da streptococco beta-emolitico di gruppo A (GAS), noto anche come Streptococcus Pyogene. Questo batterio è normalmente presente nelle vie respiratorie superiori e causa malattie comuni come tonsilliti, faringite e scarlattina.

I ricercatori hanno osservato che vi erano somiglianze cliniche tra il Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC) con insorgenza acuta e il periodo che precedeva i sintomi nella Corea di Sydenham (SC) – una malattia neurologica acuta presentante movimenti involontari (corea) – a tal punto da ipotizzare che il PITANDS potesse essere una forma atipica di SC (Swedo et al., 1989; Swedo, 1994; Swedo et al., 1994). Successive indagini cliniche su SC e DOC hanno portato alla scoperta di un sottogruppo di pazienti DOC i cui sintomi sembravano essere innescati dalle infezioni da GAS. Questa sindrome è stata denominata PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with A Streptococcus), che significa "Disturbo Autoimmune Pediatrico Neuropsichiatrico associato allo Streptococco beta-emolitico di gruppo A" (Swedo et al., 1998).

Swedo et al. condussero un'importante ricerca nel 1998, esaminando per la prima volta le caratteristiche cliniche di questi giovani pazienti con un'età media di circa sei anni. In particolare, si concentrarono sull'esordio improvviso del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e dei tic. Attraverso una valutazione clinica sistematica di 50 pazienti, furono in grado di definire i criteri diagnostici per la sindrome PANDAS.

Le ossessioni più comuni manifestate dai pazienti riguardavano principalmente la contaminazione, mentre le compulsioni erano legate al lavarsi e al controllo in generale. In alcuni soggetti, oltre a questi sintomi, erano presenti anche diagnosi di disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), disturbo oppositivo provocatorio, disturbo della condotta, depressione maggiore, distimia, mania, ansia da separazione, disturbo evitante, disturbo ansioso, fobie specifiche, disturbi alimentari, enuresi, encopresi, disturbo di somatizzazione e psicosi. Anche questi ultimi sintomi si manifestavano in modo improvviso. Inoltre, durante la ricerca furono individuati altri sintomi che includevano labilità emotiva, cambiamenti nella performance scolastica, modifiche nella personalità, rituali o paure prima di andare a letto, incubi, agitazione, ansia da separazione, irritabilità, impulsività, deficit dell'attenzione, peggioramento nella scrittura a mano e nei compiti di matematica e coprolalia. I ricercatori osservarono che tutti i sintomi peggioravano in relazione all'aumento dei titoli degli anticorpi antistreptococcici. Attraverso un'attenta anamnesi, furono in grado di stabilire una correlazione tra l'esordio e l'aggravamento dei sintomi e l'infezione da streptococco beta-emolitico di tipo A, con un'età di insorgenza approssimativamente intorno ai tre anni.

Sintomi

Labilità emotiva

Cambiamento nella performance scolastica

Cambiamento nella personalità

Rituali/paure prima di andare a letto

Incubi

Agitazione

Ansia da separazione

Irritabilità

Impulsività

Deficit dell'attenzione

Peggioramento nella scrittura a mano e/o nei compiti di matematica

Coprolalia

Tabella 1: sintomi associati all'esacerbazione della PANDAS (Swedo et al., 1998)

Diagnosi
ADHD
Disturbo oppositivo provocatorio
Disturbo della condotta
Depressione maggiore
Distimia
Mania
Ansia da separazione
Disturbo evitante
Disturbo ansioso
Fobia specifica
Disturbi alimentari
Enuresi
Encopresi
Disturbo di somatizzazione
Psicosi

Tabella 2: diagnosi di comorbidità della PANDAS (Swedo et al., 1998).

Dopo tali studi, il team di ricerca guidato da Swedo et al. ha definito i seguenti cinque criteri per la diagnosi di PANDAS:

1. Presenza di disturbo ossessivo-compulsivo e/o tic;
2. Insorgenza dei sintomi durante l'infanzia (dai 3 anni alla pubertà);
3. Manifestazione dei sintomi in modo episodico e variabile nel tempo, con ciclicità evidente;
4. Associazione dei sintomi all'infezione da Streptococco beta-emolitico del gruppo A (presenza di un tampone faringeo positivo per il batterio o anamnesi positiva per la Scarlattina);
5. Associazione con altri disturbi e anomalie neurologiche, come iperattività motoria, movimenti coreiformi, sindrome di Gilles de la Tourette e Corea di Sydenham.

Swedo et al., nel 1998, identificarono anche altri criteri diagnostici che erano meno caratteristici ma ugualmente importanti nei casi in cui la presentazione iniziale non fosse chiara:

6. Compromissione dei gangli della base (caudato);
7. Presenza di anticorpi anti-cervello;
8. Aumento del titolo di Antistreptolisina (TAS) dopo 3-6 settimane dall'infezione da Streptococco;

9. Aumento del titolo di AntiDNAsi-B dopo 6-8 settimane dall'infezione da Streptococco.

Successivamente, furono proposte diverse terapie per ridurre l'infezione e i sintomi correlati:

a) Tonsillectomia b) Terapia antibiotica entro i 30 giorni dall'insorgenza dei sintomi c) Plasmaferesi e/o terapia con immunoglobuline intravenose (IVIG) nei casi di sintomatologia grave di DOC e tic innescati dallo Streptococco o in caso di mancata risposta alle prime due terapie.

Inoltre, si osservò che i pazienti affetti da PANDAS presentavano sintomi simili a quelli diagnosticati con DOC ma senza la sindrome PANDAS. Tuttavia, c'era una differenza significativa nell'insorgenza dei sintomi ossessivo-compulsivi: nei pazienti con PANDAS, l'insorgenza era subdola ma improvvisa.

Pertanto, i ricercatori giunsero alla conclusione che l'insorgenza della sindrome fosse causata da:

- A. Una risposta immunitaria anomala;
- B. Una violazione della barriera ematoencefalica;
- C. La presenza di stress, talvolta associata a una predisposizione genetica.

La sindrome PANDAS è considerata una vera e propria malattia autoimmune, con un esordio insidioso causato da un'infezione streptococcica. A causa della sua natura subdola, i bambini spesso non vengono trattati tempestivamente, anche perché molti specialisti non sono a conoscenza di questa patologia. Durante questo periodo, lo streptococco ha il tempo di attaccare i gangli della base, rendendo la malattia cronica e di difficile trattamento. Pertanto, non si parla di una guarigione completa, ma piuttosto di una riduzione parziale o di una diminuzione dei sintomi, con il rischio di ricadute in alcuni casi.

Sebbene gli studi di Swedo et al. (1998) abbiano evidenziato che le recrudescenze episodiche dei sintomi sono correlate all'esposizione a infezioni in generale (come faringiti o infezioni delle vie respiratorie superiori non necessariamente legate al gruppo streptococcico A), questi indicatori non spiegano completamente tutte le recrudescenze dei sintomi episodici.

Sono stati pochi gli studi che hanno esplorato in modo sistematico l'associazione tra il fenotipo PANDAS e le caratteristiche cliniche precedentemente elencate (Murphy et al., 2012; Murphy et al., 2015). Un

importante studio condotto dalla psichiatra infantile Bernstein nel 2010 ha confrontato un gruppo di bambini diagnosticati con la sindrome PANDAS con un gruppo di bambini che presentavano disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) non legato alla sindrome PANDAS. Le differenze studiate riguardavano i sintomi presenti durante l'esordio iniziale. Nei bambini diagnosticati con la sindrome PANDAS sono stati riscontrati più frequentemente sintomi come ansia da separazione, urgenza urinaria, comportamento oppositivo-provocatorio, sbalzi d'umore, deficit dell'attenzione, iperattività, impulsività, movimenti anomali delle mani o delle dita, declino nelle abilità di scrittura a mano e nelle prestazioni scolastiche.

In generale, gli studi condotti fino al 2015 indicano una correlazione più ampia tra la sindrome PANDAS e la presenza di co-morbilità rispetto a quanto inizialmente riportato dalla dott.ssa Swedo et al. nel 1998.

Questa correlazione è stata osservata con i seguenti disturbi:

- Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC);
- Tic vocali e motori;
- Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD);
- Ansia di separazione;
- Disturbi dell'umore;
- Minzione frequente;
- Deterioramento della scrittura;
- Declino del rendimento scolastico;
- Difficoltà nel calcolo;
- Deficit di memoria visuospatiale;
- Alterazioni delle funzioni esecutive e ridotta velocità di destrezza.

(Chang et al., 2015a; Chang et al., 2015b; Swedo et al., 2015; Murphy et al., 2015)

Queste differenze sintomatologiche tra un bambino con diagnosi DOC e un bambino con diagnosi PANDAS sono associate al coinvolgimento dei gangli della base, che sono risultati compromessi nei casi di sindrome PANDAS. Uno studio condotto da Giedd et al. (2000), che ha coinvolto anche Susan Swedo,

ha valutato la compromissione dei gangli della base tramite risonanza magnetica in gruppi di bambini con disturbo ossessivo-compulsivo o tic associati a un'infezione da streptococco, confrontandoli con un gruppo di bambini sani. È emerso che le dimensioni medie del caudato, del putamen e del globus pallidus erano tutte maggiori nel gruppo di bambini con sindrome PANDAS rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze nell'area del talamo, il cui volume risultava simile in entrambi i gruppi, né era variato il volume complessivo del cervello.

Inoltre, non è stata riscontrata una correlazione significativa tra le dimensioni dei gangli della base e la gravità dei sintomi, né il tempo trascorso tra l'insorgenza dei sintomi e la scansione. Approfondendo l'argomento della compromissione dei gangli della base a causa dell'infezione da streptococco, il dottor Ajay Kumar e i suoi colleghi hanno condotto uno studio nel 2014 in cui hanno esaminato l'infiammazione dei gangli della base e del talamo nei bambini con sindrome PANDAS confrontandoli con bambini affetti dalla sindrome di Tourette, mentre un gruppo di controllo era composto da adulti sani volontari. Gli autori hanno valutato i "cambiamenti neuro-infiammatori" in queste due componenti cerebrali, utilizzando una scansione PET con C-[R]-PK11195 (PK).

I cambiamenti neuro-infiammatori sono stati riscontrati nei gangli della base sia nei bambini con sindrome PANDAS che nei pazienti con sindrome di Tourette, sebbene con alcune differenze. Nel primo gruppo, sono stati osservati cambiamenti sia nel nucleo caudato bilaterale che nel nucleo lentiforme bilaterale, mentre nel gruppo dei bambini con sindrome di Tourette, solo il nucleo caudato bilaterale ha mostrato cambiamenti infiammatori. Inoltre, i cambiamenti neuro-infiammatori sembrano diminuire con il passare del tempo nella sindrome PANDAS, mentre aumentano con il passare del tempo nella sindrome di Tourette.

Tutte queste ricerche portano a una crescente convinzione che ci troviamo di fronte a una malattia estremamente complessa e insidiosa, capace di alterare gli equilibri fisici e psicologici attraverso meccanismi molteplici ed articolati.

In ogni caso, è importante concludere questa introduzione presentando i trattamenti storicamente concordati ed utilizzati per la sindrome PANDAS. Nella sezione successiva, verranno approfonditi i dati

e le ultime nozioni presenti ad oggi sulla validità delle terapie elencate. Essendo una malattia di origine batterica, i trattamenti includono l'uso di antivirali, FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), cortisonici e, soprattutto, antibiotici a lungo termine. La durata della terapia può variare da un minimo di tre mesi a un anno o più, a partire dalla comparsa dell'ultimo sintomo, al fine di trattare le cause batteriche sottostanti che scatenano la malattia. Diversi studi indicano che la maggior parte dei bambini, se sottoposti a terapia antibiotica entro le prime 3-4 settimane dall'insorgenza dei sintomi, sembrano ottenere una completa remissione dei sintomi nel giro di pochi giorni. La terapia negli adolescenti è più complessa e prolungata, così come lo sono la diagnosi e la terapia nei casi di adulti (Chang et al., 2015a). In aggiunta, tra i trattamenti più utilizzati per questa sindrome, si trovano certi tipi di steroidi per ridurre l'infiammazione cerebrale e, in casi più gravi, l'amministrazione endovenosa di immunoglobuline (IVIG) (Allen et al., 1995; Kovacecic et al., 2015; Swedo et al., 2015). Sono dunque stati concordati tre approcci terapeutici principali:

- Il trattamento farmacologico, comprende l'uso di antimicrobici per l'eradicazione e la profilassi delle infezioni, antinfiammatori e neurolettici maggiori;
- L'approccio immunologico, prevede l'utilizzo di immunomodulatori che agiscono in modo non selettivo, insieme a indagini per identificare eventuali agenti scatenanti che perpetuano la malattia, al fine di evitarne l'esposizione;
- L'intervento neuropsichiatrico/psicologico, si concentra sul fornire sostegno al paziente e alla famiglia, attraverso un approccio di supporto psicologico e psichiatrico.

Inoltre, oltre alla sindrome PANDAS, è stata riconosciuta un'altra forma nota come PANS (Sindrome Neuropsichiatrica Pediatrica ad esordio Acuto). La scoperta del PANS, è stata motivata dalla difficoltà di diagnosticare la sindrome PANDAS in situazioni in cui non è presente un'infezione da GAS, prima dell'insorgenza dei sintomi, e dalla presenza di caratteristiche cliniche che non rientrano nel quadro tipico della PANDAS.

Ulteriori studi hanno evidenziato una serie più ampia di sintomi neuropsichiatrici ad esordio acuto senza un fattore ambientale o immuno-correlato specifico (Swedo et al., 2012). Secondo questi criteri di valutazione, i pazienti affetti da PANS presentano un rapido esordio di disturbi ossessivo-compulsivi e/o restrizioni alimentari come l'anoressia nervosa, associati ad almeno due sintomi neuropsichiatrici quali sintomi sensoriali, cambiamenti nella personalità, deterioramento della scrittura a mano, ansia da separazione grave, labilità emotiva, rabbia distruttiva, compulsioni estreme, tic motori e vocali, peggioramento delle prestazioni scolastiche, ADHD, disturbi dell'attenzione e della memoria, sintomi reumatologici, disturbi addominali, depressione, poliuria, disturbi del sonno, ecc. (Chang et al., 2015a; Chang et al., 2015b; Swedo et al., 2015; Murphy et al., 2015).

La diagnosi di PANS viene stabilita quando l'insorgenza dei sintomi non può essere attribuita ad altre malattie neurologiche o mediche (Murphy et al., 2015). Si ritiene che il PANS possa essere scatenato da diverse infezioni batteriche come lo Streptococco, la malattia di Lyme, la Mononucleosi, il Mycoplasma Pneumoniae e altri ancora.

Inizialmente, le ricerche si sono concentrate principalmente su giovani pazienti con diagnosi di PANDAS, il che potrebbe aver limitato la comprensione di altri sintomi e ha trascurato i pazienti giovani con disturbi neuropsichiatrici causati da altri fattori come le malattie virali (Hoekstra et al., 2005), il Mycoplasma (Muller et al., 2004) e i fattori ambientali (Molina e Shoefeld, 2005). Il PANS può essere attivato da una moltitudine di agenti infettivi, non solo dal GAS. Pertanto, la PANDAS è considerata una diagnosi differenziale per il PANS. Sono stati riportati casi in cui l'aspetto infettivo non era presente, il che ha stimolato ulteriori ricerche per identificare i fattori scatenanti ancora non completamente compresi. Si ipotizza che tali fattori possano includere disturbi del metabolismo e fattori legati all'alimentazione. I casi sospetti di PANS stanno diventando sempre più frequenti e, in alcuni bambini con diagnosi di PANDAS, si sta rivalutando la diagnosi stessa, poiché i sintomi presentati e l'assenza del batterio GABHS potrebbero rientrare nella categoria del PANS.

Esistono diversi livelli di gravità del disturbo, tra cui alcuni che possono causare una grave disabilità. Non tutti i sintomi sono presenti in tutti i pazienti e, come già sottolineato, la diagnosi non è semplice.

Questa condizione apre nuove prospettive e c'è un consenso generale sulla necessità di approfondire le ricerche sulle cause, sull'epigenetica e su quei fattori finora trascurati, al fine di trovare una cura per questa particolare condizione. Questa nuova prospettiva potrebbe rivelare i segreti di una parte dei disturbi psichiatrici.

1.2 Dati sui trattamenti in essere

Nel 2017 sono stati pubblicati tre articoli che propongono alcune linee guida per il trattamento di PANDAS e PANS, utilizzando diversi approcci terapeutici. Uno di essi riguarda interventi psichiatrici e comportamentali (Thienemann et al., 2017), un altro si concentra sulle terapie immunomodulatorie (Frankovich et al., 2017) mentre il terzo riguarda l'uso di antibiotici (Cooperstock et al., 2017). Queste linee guida sono state sviluppate da un gruppo di esperti composto da clinici e ricercatori, i quali sono arrivati a raccomandare l'utilizzo di questi tre approcci terapeutici per i bambini che soddisfano i criteri per PANDAS o PANS.

Un articolo più recente pubblicato da Spalice et al. (2021) discute anch'esso l'approccio al trattamento di questi disturbi. Secondo gli autori, è necessario adottare una serie di interventi, ma non vi è accordo sulle priorità di ciascun approccio. Alcuni paesi, come quelli dell'Europa settentrionale, iniziano il trattamento con farmaci psicotropi e terapia cognitivo-comportamentale per ridurre i sintomi. D'altro canto, in America del Nord, le terapie immunomodulatorie e anti-infiammatorie sono considerate più importanti. Inoltre, l'articolo suggerisce che il trattamento immunomodulatorio può essere considerato solo come intervento ausiliario quando sono presenti evidenze chiare di una causa infiammatoria o autoimmune, o quando i sintomi persistono nonostante il trattamento psichiatrico e l'eradicazione di eventuali infezioni. Ciò significa che la terapia immunomodulatoria potrebbe non essere necessaria per tutti i pazienti con disturbi neuropsichiatrici o neurologici. Gli esperti mettono anche in evidenza che alcuni interventi possono avere effetti anti-infiammatori. Un esempio sono gli acidi grassi omega-3, che possono avere proprietà anti-infiammatorie e potrebbero essere considerati come opzione terapeutica per i disturbi neuropsichiatrici.

Spalice e i colleghi sottolineano dunque la necessità di utilizzare una serie di interventi per trattare i disturbi neuropsichiatrici e neurologici, ma riconoscono che non vi è consenso su quale intervento debba essere prioritario.

Nel tentativo di fare chiarezza sui vari interventi possibili per PANS e PANDAS, Sigra et al. (2018) hanno condotto una review sistematica. Queste sindromi sono condizioni complesse che richiedono un approccio multidisciplinare al trattamento. Le opzioni di trattamento per queste condizioni variano a seconda della gravità dei sintomi e della causa sottostante, possiamo elencare tra di esse trattamenti con: antibiotici, plasmateresi, farmaci psicoattivi, corticosteroidi, IVGI (*IntraVenous ImmunoGlobulin*), tonsillectomia e/o adenoidectomia, terapia cognitivo-comportamentale, farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (Sigra et al. 2018; Calaprice et al., 2017). Nelle prossime sezioni saranno elencati i dati principali riferiti da questi autori sui diversi trattamenti.

1.2.1 Antibiotici

Sono stati utilizzati vari antibiotici per trattare pazienti con PANDAS e condizioni correlate. Questi includono la penicillina, macrolidi (come l'azitromicina) e cefalosporine (come il cefdinir). In 2 studi è stato valutato l'effetto profilattico degli antibiotici su PANDAS, mentre in un altro studio è stato valutato l'effetto degli antibiotici su PANS (Murphy et al., 2017). Inoltre, è stato osservato che la profilassi con penicillina non ha dimostrato essere più efficace del placebo nel prevenire l'infezione streptococcica o nel prevenire un peggioramento dei sintomi psichiatrici. Non è stata riscontrata alcuna riduzione negli episodi di peggioramento dei sintomi. È importante sottolineare che questo studio aveva lo scopo di valutare la profilassi per prevenire episodi di aggravamento piuttosto che trattare i sintomi esistenti della PANDAS. Pertanto, i risultati di questo studio non devono essere interpretati come un fallimento della penicillina nel trattamento dei sintomi riferiti alla sindrome (Sigra et al., 2018).

Nel vasto studio di indagine svolto da Calaprice et al. (2017), ben il 97% dei 698 pazienti ha riportato di aver ricevuto trattamenti antibiotici per le infezioni associate a PANS. Gli antibiotici più comunemente utilizzati sono stati l'amoxicillina, l'azitromicina e l'amoxicillina-clavulanato. Tra i 235 pazienti che hanno ricevuto amoxicillina, il 20% ha segnalato di aver ottenuto risultati "molto efficaci", mentre il 28% ha

deciso di interrompere il trattamento a causa della mancanza di efficacia. Le proporzioni simili sono state riscontrate per l'azitromicina (n = 216), con il 26% riportato come "molto efficace" e il 23% che ha deciso di interrompere a causa della mancanza di efficacia. Per quanto riguarda l'amoxicillina-clavulanato (n = 184), il 30% ha segnalato che il trattamento era "molto efficace" e il 22% ha scelto di interrompere a causa della mancanza di efficacia.

Nonostante gli effetti modesti descritti in alcuni studi, diversi casi clinici hanno evidenziato un effetto positivo degli antibiotici sui sintomi psichiatrici di PANDAS e disturbi correlati. Di conseguenza, le prove riguardanti l'utilizzo degli antibiotici per PANS e PANDAS sono ancora inconcludenti (Sigra et al., 2018).

1.2.2 TPE (*Therapeutic Plasma Exchange*)

Gli autori hanno riscontrato un miglioramento significativo nel gruppo di terapia di scambio plasmatico (TPE) rispetto al placebo, e i sintomi sono rimasti migliorati rispetto al basale in tutte le misurazioni durante il follow-up di un anno. Quindici di questi hanno riportato una risposta positiva, ma solo 6 pazienti hanno sperimentato un effetto positivo duraturo (Calaprice et al., 2017).

Uno studio retrospettivo condotto dall'Università di Georgetown su una serie di 40 pazienti trattati con TPE, ha riportato una riduzione del 78% nella gravità dei sintomi durante il follow-up. Un'altra serie di casi ha incluso 4 adulti con tic e OCD. Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati con SSRI e neurolettici senza risultati favorevoli. Dopo il TPE, questi pazienti hanno avuto effetti sorprendentemente positivi, con una riduzione media di 20 punti nel punteggio Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale). Tutti i pazienti hanno anche avuto un miglioramento dei tic (Sigra et al., 2018).

In un caso riportato, un paziente con PANDAS ha avuto sintomi "completamente risolti" con il trattamento TPE (Elia et al., 2005). Inoltre, un altro caso è stato trattato con una combinazione di TPE e rituximab, dopo il trattamento con corticosteroidi e micofenolato mofetile e IVIG, con conseguente remissione dei sintomi (Frankovich et al., 2015).

La TPE è stata testata in un ambiente controllato, ma la letteratura disponibile presenta diverse limitazioni, in particolare nessuno studio ha coinvolto testing in doppio cieco. Dunque i trattamenti con TPE sono considerati inconcludenti.

1.2.3 IVIG (IntraVenous ImmunoGlobulin)

Sono stati ottenuti risultati contrastanti riguardo al trattamento con IVIG. In un primo studio randomizzato a doppio cieco, i pazienti con PANDAS trattati con IVIG hanno mostrato un notevole miglioramento rispetto al gruppo di controllo al mese di follow-up. Tuttavia, i metodi utilizzati per la procedura nel follow-up hanno impedito un confronto a lungo termine con il placebo (Sigra et al., 2018). Un secondo studio, invece, ha utilizzato un disegno simile, ma non ha dimostrato un effetto significativo di IVIG rispetto al placebo durante la fase in doppio cieco. Successivamente, nella fase aperta, la maggior parte dei pazienti ha mostrato un miglioramento con l'IVIG. Gli autori non hanno individuato un fattore predittivo per una risposta favorevole al trattamento, ma hanno notato che livelli elevati di calmodulina-dipendente protein chinasi II (CaMKII) e anticorpi antinucleo (ANA) sono stati associati alla risposta al trattamento in un'analisi post-hoc (Sigra et al., 2018).

I risultati dello studio di indagine svolto da Calaprice et al. (2017) forniscono un certo supporto per l'efficacia dell'IVIG come trattamento per PANS e PANDAS. Tuttavia, poiché sono stati condotti solo due studi randomizzati in doppio cieco, e il livello di supporto fornito dallo studio migliore è basso, le evidenze sull'uso di IVIG sono ancora inconclusive.

1.2.4 Tonsillectomia e adenoidectomia

Sono stati condotti due studi osservazionali prospettici per valutare i risultati della tonsillectomia e/o adenoidectomia. Entrambi gli studi hanno raggiunto la stessa conclusione, ossia che la gravità dei sintomi non è correlata alla tonsillectomia o adenoidectomia. In particolare, uno dei due studi, quello di Murphy et al. (2013), ha osservato un numero significativamente maggiore di precedenti tonsillectomie nel gruppo PANDAS rispetto ai bambini non affetti da PANDAS, OCD o tic. Questa osservazione potrebbe essere

spiegata da infezioni streptococciche precedenti, le quali potrebbero aumentare il rischio sia di PANDAS che di tonsillectomia (Sigra et al., 2018).

La tonsillectomia e/o adenoidectomia è stata descritta in diverse segnalazioni di casi e serie di casi. Tuttavia, non è stata ancora testata in uno studio controllato, e due studi osservazionali indicano una mancanza di supporto per la sua efficacia. Pertanto, le prove per il trattamento del PANDAS con tonsillectomia e/o adenoidectomia sono scarse (Sigra et al., 2018).

1.2.5 Terapia Cognitivo-Comportamentale (CBT)

L'efficacia della Terapia Cognitivo-Comportamentale (CBT) nel trattamento dei sintomi di OCD nei pazienti con PANDAS e PANS è stata esaminata in due studi. Entrambi gli studi hanno evidenziato una significativa riduzione nella gravità dei sintomi di OCD. Tuttavia, è importante notare che questi studi erano di natura preliminare e limitati dalla mancanza di un gruppo di controllo attivo e da campioni di dimensioni ridotte. In uno studio di indagine, su 698 pazienti, ben 473 hanno ricevuto una forma di psicoterapia. Tra coloro che hanno ricevuto la terapia raccomandata per l'OCD, il 39% ha riportato di aver avuto risultati "molto efficaci". Dunque, è plausibile che i pazienti che soddisfano i criteri per PANS o PANDAS possano trarre beneficio dal trattamento con CBT, tuttavia, la conferma di tale efficacia non è ancora stata ottenuta attraverso uno studio controllato. Di conseguenza, le prove riguardanti l'efficacia della CBT per PANDAS e PANS sono attualmente inconclusive (Sigra et al., 2018).

1.2.6 Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)

È stato individuato uno studio osservazionale che ha esaminato l'utilizzo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come trattamento per il PANS durante la revisione. Questo studio ha condotto un'analisi retrospettiva sulla durata della sintomatologia infiammatoria nei pazienti con PANS che sono stati trattati con FANS rispetto a quelli non trattati. Il totale delle casistiche valutate è stato di 390 pazienti. I casi non trattati con FANS avevano una durata media di 12,2 settimane. Tuttavia, quelli trattati con FANS hanno avuto una durata ridotta di 4 settimane quando i pazienti hanno assunto FANS a scopo

profilattico e di 2,6 settimane quando il trattamento è stato somministrato entro 30 giorni dall'inizio della sintomatologia (Brown et al., 2017).

I FANS sono stati utilizzati in una vasta serie di casi, con una percentuale di successo di 32 su 77 pazienti considerati come "*responders*". Lo studio osservazionale, ha suggerito che i FANS possono ridurre la durata della sintomatologia infiammatoria nei PANS. Tuttavia, non sono stati condotti trial controllati sui FANS, pertanto, le evidenze complessive risultano inconcludenti (Sigra et al., 2018).

1.2.7 Corticosteroidi

In una indagine osservazionale, è stata valutata l'efficacia dei corticosteroidi orali nel trattamento del PANS. Un totale di 403 episodi di sintomatologia infiammatoria sono stati presi in considerazione, di cui 318 non trattati con corticosteroidi e 85 trattati con corticosteroidi. Il trattamento con corticosteroidi ha ridotto la durata della sintomatologia di 3,5 settimane. La somministrazione precoce di corticosteroidi orali è stata associata a una durata più breve dei sintomi, mentre un trattamento più prolungato è stato correlato a una maggiore durata del miglioramento. Gli effetti collaterali dei corticosteroidi orali sono stati riportati nel 44% dei casi, con un aumento dei sintomi psichiatrici come effetto più comune. Dei 72 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con dosi progressive di steroidi (> 14 giorni), il 54% ha considerato il trattamento come "molto efficace" e il 3% ha interrotto il trattamento a causa della mancanza di efficacia. In ogni caso, poiché non sono presenti studi in ambiente controllato sulla terapia con corticosteroidi, le evidenze su tale trattamento risultano essere inconcludenti (Sigra et al., 2018).

1.2.8 Farmaci psicoattivi

Gli SSRI non sono stati oggetto di studi sistematici in PANS e PANDAS. Tuttavia, sono stati riportati trattamenti con SSRI in 29 casi di pazienti con PANDAS e 2 casi di pazienti con PANS. In 7 pazienti, il disturbo non ha risposto agli SSRI, ma ha mostrato miglioramenti con antibiotici o trattamenti immunomodulatori. In 3 dei 29 pazienti, si sono verificate reazioni paradossali agli SSRI. In uno di questi casi, si è ottenuto un effetto terapeutico riducendo significativamente la dose di SSRI. Un totale di 9 pazienti ha risposto positivamente agli SSRI. In tutti questi casi, gli SSRI sono stati utilizzati in

combinazione con altri farmaci psicotropi o immunomodulatori. Non ci sono studi controllati sugli SSRI per PANS o PANDAS, quindi non è possibile stabilire l'efficacia degli SSRI da soli in questi pazienti. Inoltre, è possibile che la risposta al trattamento con SSRI possa essere generalizzata a PANDAS e PANS con OCD (Sigra et al., 2018).

Nello studio di auto-segnalazione condotto da Calaprice et al. (2017), sono stati segnalati anche farmaci psicotropi come antidepressivi non-SSRI (n = 60), farmaci per l'ADHD (n = 114), antipsicotici (n = 95), ansiolitici (n = 84) e stabilizzatori dell'umore (n = 63). Inoltre, 352 pazienti hanno riportato un miglioramento attraverso trattamenti di medicina complementare e alternativa, tra cui probiotici, Omega 3, vitamina D, omeopatia e dieta senza glutine (Sigra et al., 2018).

Come si può evincere dai dati sopra menzionati, attualmente non vi sono prove sufficienti per proporre chiaramente un trattamento per PANS, PANDAS e disturbi correlati. Tuttavia, come suggerito da Sigra et al. (2018), nell'era della medicina personalizzata i sintomi di PANDAS e PANS, e dei disturbi correlati, richiedono un trattamento caso per caso. È importante raccogliere con attenzione indizi sull'eziologia e valutare gli esiti del trattamento, sia per il beneficio dei pazienti che per l'avanzamento della ricerca. In assenza di studi controllati ben progettati, il trattamento di PANDAS e PANS con antibiotici, IVIG, TPE e/o corticosteroidi, insieme agli SSRI e alla CBT, può essere giustificato nella pratica clinica in presenza di una possibile risposta al trattamento. Ad esempio, l'uso di antibiotici e la tonsillectomia possono essere considerati per prevenire infezioni streptococciche ricorrenti, mentre l'IVIG, TPE, FANS e corticosteroidi dovrebbero essere considerati per i casi con segni clinici di neuroinfiammazione. Concludendo, seppur non ci siano dei dati solidi e chiari, l'esperienza clinica e le analisi dei casi clinici suggeriscono che queste terapie abbiano un effetto apprezzabile, il quale però è frutto di una decisione e una valutazione condotta caso per caso.

1.3 Dati odierni sui requisiti per la diagnosi

Lo studio di Rea et al. (2021), ha analizzato retrospettivamente 62 pazienti con una diagnosi clinica di PANDAS/PANS reclutati dal 14 maggio 2013 al 15 settembre 2020 presso la Divisione di Neurologia Infantile del Dipartimento di Pediatria della Sapienza di Roma.

Secondo i risultati dello studio, sono emerse alcune differenze tra i due gruppi. Solo quindici bambini sono stati diagnosticati con PANS, mentre quarantasette bambini sono stati diagnosticati con PANDAS. L'irritabilità, l'aggressività e la restrizione alimentare erano più comuni nei bambini con PANS rispetto a quelli con PANDAS. Tuttavia, non c'erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda i sintomi neurologici o il DOC, anche se tutti e quindici i bambini diagnosticati con PANS presentavano comportamenti da DOC. Altri problemi neuropsichiatrici minori come il peggioramento delle prestazioni scolastiche e l'ansia non erano statisticamente diversi tra i due gruppi. Inoltre, l'età di insorgenza dei sintomi era simile per entrambi i gruppi (6,2 anni e 6 anni rispettivamente). Il valore di ASO e i livelli di anti-DNAse B erano significativamente più alti nei pazienti con PANDAS rispetto a quelli con PANS, mostrando quindi una positività dieci volte superiore per lo Streptococco beta-emolitico di tipo A (Rea et al., 2021).

Al momento, non esiste un indicatore biologico specifico per diagnosticare queste condizioni pediatriche. Tuttavia, tutti i pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per PANDAS o PANS dovrebbero sottoporsi a una serie di esami di laboratorio, tra cui esame del sangue completo con conteggio delle cellule, test per la funzionalità epatica e renale, e marcatori infiammatori come la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR). Anche un pannello metabolico e un'analisi delle urine possono essere utili nell'indagine. Per diagnosticare la PANDAS, si cerca la presenza di evidenze di un'infezione streptococcica recente o attuale, confermata da un tampone positivo alla gola e/o livelli aumentati di antistreptolisina-O (ASO) o anti-DNAse B. Alcuni studi hanno rilevato livelli elevati contemporanei di ASO e anti-DNAse B nei pazienti con PANDAS rispetto ai controlli. Tuttavia, è importante notare che risultati positivi indicano solo l'esposizione all'infezione streptococcica, senza distinguere tra portatori sani e infezione acuta. Inoltre, si possono verificare risultati falsi positivi o falsi negativi per ASO o anti-DNAse B.

Nel caso di una sospetta diagnosi di PANS, si dovrebbero prendere in considerazione anche altri agenti infettivi come il *Mycoplasma pneumoniae*, i virus dell'influenza e di Epstein-Barr e il *Borrelia burgdorferi* (associato alla malattia di Lyme) durante la valutazione. Livelli bassi di vitamina D sono stati riscontrati

in studi su pazienti con PANDAS e PANS. Inoltre, livelli più bassi di vitamina D possono essere associati alla presenza e alla gravità dell'ADHD nei bambini e negli adolescenti con tic cronici. È importante notare che bassi livelli di vitamina D possono manifestarsi anche in altri disturbi neurologici dello sviluppo, come il disturbo dello spettro autistico, e quindi il dosaggio della vitamina D potrebbe non essere un biomarcatore specifico per la condizione di PANDAS o PANS (Chang et al., 2015).

1.3.1 Dati endocrinologici

Anche le anomalie della funzione tiroidea e le malattie autoimmuni della tiroide, insieme alla celiachia, sono state oggetto di esplorazione in alcuni studi. È stato osservato che alcuni dei pazienti affetti da PANDAS o PANS presenta livelli elevati di transglutaminasi e altri presentano anticorpi antitiroidei. Inoltre, sono state riscontrate anomalie della TSH e/o bassi livelli di T4. Tuttavia, i risultati sulla valutazione delle malattie autoimmuni tramite misurazioni di anticorpi antinucleo (ANA) e altri sono stati contrastanti. Titoli positivi di ANA sono stati rilevati nel 0,5-37,1% dei pazienti con PANDAS/PANS, mentre altri autoanticorpi non sono stati rilevati (Chang et al., 2015).

1.3.2 Dati immunologici

Murphy et al. (2012; 2013) hanno documentato livelli elevati di anticorpi anti-A carboidrato (anti-ACHO) nei pazienti con PANDAS rispetto ai controlli sani. Inoltre, diversi studi che hanno esaminato i parametri immunitari, come le sottoclassi di immunoglobuline e le citochine, hanno evidenziato profili alterati di immunoglobuline e livelli di citochine nei pazienti con PANS (tra cui IL1 β , IL6, TNF α , IL8 e IL10) (Murphy et al., 2015; Wayne et al., 2023). Tuttavia, è importante notare che nessuno di questi biomarcatori è specifico per la diagnosi di PANDAS o PANS, ma la loro valutazione dovrebbe essere considerata per una diagnosi differenziale accurata (Chang et al., 2015).

La patologia sottostante a PANDAS coinvolge un meccanismo mediato dal sistema immunitario noto come mimetismo molecolare. Le prove raccolte finora hanno fornito risultati controversi, ma suggeriscono che gli autoanticorpi prendano di mira gli antigeni nel ganglio basale. Alcuni bersagli autoimmuni che si sovrappongono tra SC e PANDAS sono stati utilizzati per sviluppare il pannello di

Cunningham, un set di test del sangue commercialmente utilizzato per misurare il disfunzionamento immunitario correlato a condizioni neuropsichiatriche scatenate da infezioni. Questo pannello di test mira a misurare gli autoanticorpi per i recettori della dopamina D1 e D2, la tubulina, la lisoganglioside-GM1, e la già citata CaMKII.

Uno studio condotto su bambini con PANDAS, affetti da tic cronici e OCD, ha rilevato l'attivazione di CaMKII durante l'aggravarsi dell'infezione da GABHS in alcuni soggetti. Tuttavia, l'uso clinico del pannello di Cunningham per la diagnosi di PANS o PANDAS è controverso (Prato et al., 2021).

Oltre a quanto già presentato, sono stati osservati aumenti selettivi del legame dell'IgG sierica in relazione ai neuroni cortico-inibitori (CIN) dello striato, fornendo nuove evidenze del fatto che i CIN dello striato siano un bersaglio cellulare cruciale per gli anticorpi in questi pazienti (Xu et al., 2021; Prato et al., 2021).

1.3.3 Dati sull'infiammazione cerebrale

Negli ultimi decenni si è cominciato a guardare a queste patologie anche sotto un'altra ottica, le sindromi PANS e PANDAS, infatti, condividono degli aspetti con le condizioni denominate “encefaliti autoimmuni”. I criteri diagnostici per una possibile encefalite autoimmune comprendono: l'esordio subacuto di deficit di memoria di lavoro, alterazioni dello stato mentale o sintomi psichiatrici associati a:

- Nuovi segni di anomalie del sistema nervoso centrale;
- Crisi epilettiche non spiegate da una precedente patologia epilettica conosciuta;
- Presenza di pleiocitosi nel liquido cerebrospinale;
- Caratteristiche suggestive di encefalite rilevate dalle immagini di risonanza magnetica.

I sintomi di encefalite autoimmune possono includere regressione o deficit cognitivi, cambiamenti nella memoria, crisi epilettiche, disturbi del sonno, instabilità autonoma, cambiamenti del linguaggio o mutismo e movimenti involontari (Prato et al., 2021).

Dal 14% fino al 37% dei pazienti con PANS manifesta sintomi psicotici, come allucinazioni uditive e/o visive, disorganizzazione del pensiero. È interessante notare che la psicosi è una caratteristica comune nelle encefaliti autoimmuni pediatriche (AE), come quelle legate ai recettori anti-N-metil-D-aspartato

(NMDAR) e le encefalopatie di Hashimoto. Le AE possono condividere una vasta gamma di sintomi con il PANS, come l'alterazione cognitiva, movimenti anomali, disturbi comportamentali e sintomi autonomici. In effetti, l'intero spettro clinico psichiatrico delle AE, incluso capricci, cambiamenti comportamentali, agitazione, aggressività, deterioramento progressivo del linguaggio, iperattività e ipersessualità, presenta notevoli sovrapposizioni con il PANS. Alcuni autori hanno evidenziato differenze tra il PANS e le AE, come la frequenza delle crisi epilettiche e il deterioramento cognitivo, che si verificano solo nel PANS. Inoltre, il PANS tende a seguire un corso ciclico composto di recidive-remissioni, a differenza delle AE, in cui i sintomi possono raggiungere rapidamente un livello estremo senza risoluzione spontanea. Tuttavia, queste differenze sembrano essere di natura quantitativa più che qualitativa, e in linea di principio, il PANS e le AE potrebbero essere considerati due fenotipi che appartengono allo stesso spettro di un disturbo autoimmune dei gangli della base, caratterizzato da sintomi neuropsichiatrici correlati a diverse attivazioni di una cascata infiammatoria nel sistema nervoso centrale (Gagliano et al., 2023).

1.3.4 Dati sui disturbi del sonno

Anche i disturbi del sonno sono frequentemente segnalati nei pazienti con PANDAS o PANS, ma nonostante ciò, attualmente sono disponibili pochi dati nella letteratura riguardo alle indagini elettrofisiologiche su questi pazienti. In ogni caso, sono stati riportati alterazioni intermittenti o persistenti dell'EEG, focali o generalizzate, in alcuni pazienti affetti da PANS. Allo stesso modo, le valutazioni della polisonnografia (PSG) hanno mostrato diverse interruzioni del sonno nei bambini con PANS, come disinibizione motoria durante il sonno REM o movimenti periodici degli arti durante il sonno REM (Prato et al., 2021).

1.3.5 Dati neurobiologici

È stata dimostrata la riduzione dei volumi del ganglio basale (vista attraverso risonanza magnetica) dopo la plasmaterapia in uno studio di caso su un adolescente con PANDAS. La dimensione media del nucleo caudato, del putamen e del globus pallidus, ma non del talamo o del cervello in generale, era

significativamente maggiore nel gruppo PANDAS rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, sono state osservate aumenti volumetrici nelle strutture del ganglio basale nei bambini con PANDAS simili a quelli riportati per la corea di Sydenham. L'infiammazione selettiva mediata dagli anticorpi nel ganglio basale è coinvolta nello sviluppo dell'OCD o tic post-streptococcici. Utilizzando la tomografia ad emissione di positroni (PET), è stata suggerita un'infiammazione neurologica sottostante, nel nucleo caudato bilaterale sia nei pazienti con PANDAS che nella sindrome di Tourette (TS), e nei nuclei lenticolari bilaterali solo nei pazienti con PANDAS (Prato et al., 2021)

1.3.6 Dati neuropsicologici

Lewin et al. (2011) hanno valutato i profili neurocognitivi in 26 giovani con PANDAS, osservando gravi deficit nella memoria visuospatiale di richiamo, nel controllo inibitorio, nella velocità del movimento fine e nella funzione grafomotoria. Si sono anche riscontrate riduzioni dell'attenzione sostenuta e della soppressione della risposta nei pazienti con PANDAS. Bernstein et al. (2010) hanno confrontato le caratteristiche cliniche dei bambini con PANDAS e quelli con OCD non correlato a PANDAS. Non è stata riscontrata una differenza significativa nel punteggio di gravità dell'OCD tra i due gruppi diagnostici, mentre il punteggio di gravità del tic era significativamente più alto nel gruppo PANDAS rispetto al gruppo non PANDAS.

Uno studio recente ha inoltre dimostrato difficoltà relative con gli aspetti delle funzioni esecutive e delle abilità motorie nei pazienti con PANDAS. Invece, il profilo neuropsicologico dei soggetti con PANS è stato analizzato in alcuni studi. Murphy et al. (2015) hanno dimostrato un deficit visuospatiale in una coorte di 43 giovani con PANS. Uno studio sul funzionamento cognitivo nei pazienti con PANDAS e disturbi correlati ha riscontrato un profilo neuropsicologico più compromesso nei pazienti con PANS rispetto ai pazienti con PANDAS, in particolare per le abilità visuo-motorie, la memoria a breve e lungo termine e la velocità di elaborazione (Prato et al., 2021).

1.3.7 Dati miscellanei sulla sintomatologia

Un numero considerevole di pazienti manifesta soffi sistolici (60%), anomalie dell'ECG (6,6%) e un lieve coinvolgimento della valvola mitrale (20%).

Quagliarello et al. (2018) hanno esaminato il profilo del microbiota intestinale nei pazienti con PANDAS, suggerendo che le alterazioni dei biomarcatori microbici intestinali possono portare a uno stato pro-infiammatorio. Un recente studio condotto da Loffredo et al. (2020) ha inoltre dimostrato che i bambini affetti da PANDAS presentano alti livelli circolanti di NOX2-dp solubile (sNOX-2-dp), isoprostanici e lipopolisaccaridi (LPS), indicando uno stress ossidativo che potrebbe essere coinvolto nel processo di neuroinfiammazione. In particolare NOX2-dp è coinvolto nella produzione di specie reattive di ossigeno (ROS), gli isoprostanici sono associati a un danno delle pareti cellulari causato dallo stress ossidativo, mentre i lipopolisaccaridi riguardano anch'essi processi legati alle pareti cellulari e infezioni batteriche. Complessivamente, queste osservazioni suggeriscono che le alterazioni del microbiota intestinale potrebbero essere uno dei fattori che favoriscono lo sviluppo di PANDAS.

Sintomi otorinolaringoiatrici (ENT) sono stati riscontrati nel 67,7% dei pazienti pediatrici affetti da PANDAS, suggerendo che una consulenza otorinolaringoiatrica specifica potrebbe essere necessaria per questi pazienti. Infine, le indagini genetiche nei pazienti con PANDAS hanno rivelato una correlazione positiva con un polimorfismo della regione promotrice del gene $TNF-\alpha$ (Prato et al., 2021).

Capitolo 2:

Complessità e interdipendenza

2.1 Aspetti familiari legati alla malattia

L'insorgenza improvvisa di una malattia cronica complessa, come nel caso della sindrome in esame, può comportare un cambiamento significativo nella vita di ciascun membro della famiglia. Le abitudini consolidate vengono improvvisamente soppiantate dalle nuove priorità, concentrate sulla gestione efficace delle fasi acute della patologia e sull'aderenza costante al trattamento a lungo termine.

Le condizioni cliniche associate e la loro gestione mettono a dura prova la quotidianità, minando la sicurezza delle relazioni familiari. La comparsa inaspettata di tali disturbi e la difficile convivenza con la sintomatologia, che spesso si manifesta in modo repentino e violento, rendono tutto ancora più impegnativo.

Indipendentemente dalle cause specifiche di queste patologie sistemiche infantili, il carattere cronico tipico di queste malattie influisce pesantemente su tutti i membri della famiglia. Ciò impone una riorganizzazione delle dinamiche familiari per far fronte alla condizione insorta, contribuendo alla creazione di un nuovo sistema che ruota attorno a questa problematica. Secondo Rezzonico e Florit (2016), questa riorganizzazione reattiva è il risultato di un equilibrio tra l'impatto traumatico causato dalla diagnosi di una patologia cronica complessa e la resilienza dei membri della famiglia colpita. Affrontando un evento simile, coloro che lo vivono devono trovare nuove soluzioni – giudicabili come adattive o disadattive da un osservatore esterno – che sembreranno loro le uniche vie per la sopravvivenza. La scelta delle soluzioni dipenderà dalle risorse di cui la famiglia dispone, come la disponibilità economica, la conoscenza della patologia, la coesione familiare, il supporto sociale, l'equilibrio psicologico individuale e altro ancora. Se le risorse sono carenti, le probabilità di sviluppare pattern disfunzionali nella gestione della malattia aumentano.

Di conseguenza, i genitori, che potrebbero faticare a creare un nuovo equilibrio dopo la diagnosi, possono trovarsi a sviluppare sintomi di tipo ansioso-depressivo o assistere alla manifestazione latente di disturbi in corso di maturazione. Questi sintomi possono emergere anche a livello individuale (come affermato

da Rezzonico e Florit). Secondo l'approccio sistemico proposto da Telfener (1991), un'indagine sull'ambiente familiare in cui si manifesta un sintomo può rivelarne i molteplici significati alla base di tale espressione specifica. Ampliando la prospettiva di analisi al sistema in cui è presente il soggetto malato, quest'ultimo può diventare rappresentativo delle disfunzioni e delle sofferenze complessive dell'intera famiglia, trasformandosi nel "paziente designato" o nel "capro espiatorio" che si carica della narrazione del malessere familiare (Telfener, 1991). In questo contesto, si ipotizza che diverse modalità comunicative ed educative adottate dai genitori possano contribuire all'insorgenza di differenti sintomi nel "paziente designato". In altre parole, il sintomo viene considerato come determinato dal sistema e come elemento determinante per il mantenimento dell'equilibrio familiare.

Un articolo pubblicato nel 2021 da Lilov et al., propone alcuni meccanismi che sarebbero sostenuti dal clima familiare:

- Un'eccessiva protezione e attenzione da parte dei genitori possono portare allo sviluppo di ansia nei bambini, e questa ansia può persistere fino all'età adulta, diventando uno stato cronico di stress.
- Lo stress emotivo attiva l'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) e induce la produzione di ormoni dello stress, il che a sua volta provoca cambiamenti nel sistema immunitario.
- Lo stress cronico spesso porta a una riduzione dei livelli di cortisolo (ipocortisolismo) che, a sua volta, può influenzare negativamente la regolazione del sistema immunitario e la produzione di citochine.
- Anche se mutazioni genetiche possono causare malattie, queste non sono necessariamente indicative degli esiti individuali. Altri fattori, inclusi quelli epigenetici, possono influenzare l'espressione della malattia e i risultati complessivi.
- Lo stile di genitorialità iperprotettivo e un sistema immunitario iperattivo, che è alla base di malattie autoimmuni e infiammatorie, possono avere una struttura e un meccanismo simili all'ansia narcisistica.

In altre parole, il modo in cui – anche e soprattutto non verbalmente – introduciamo il mondo ai nostri figli, ha un peso su come essi prenderanno parte in questo stesso. Vedremo nelle prossime pagine, come non solo la comunicazione e il comportamento dei genitori ha un'influenza sul bambino, ma anche come esperienze o emozioni negative durante la gravidanza possano influire sulla futura gestione della realtà del nascituro.

In un altro articolo, i genitori hanno parlato dell'incertezza legata alla gestione della malattia e della mancanza di orientamento da parte degli operatori sanitari. I professionisti medici erano incapaci o non disponibili a soddisfare le esigenze del bambino, ponendo un peso sui genitori, soprattutto sulle madri, che spesso erano le principali responsabili della cura. Questo peso a volte portava le madri a lasciare il lavoro per dedicarsi completamente all'assistenza del bambino, aumentando l'isolamento sociale e le difficoltà finanziarie. D'altra parte, alcuni studi hanno evidenziato che le risorse, le forze e l'accesso a istituzioni e reti di supporto delle famiglie sono fondamentali per la salute e la prognosi del bambino. Questi fattori contribuiscono anche allo sviluppo di adeguate capacità di risposta (Dolce et al., 2021).

Il modello sociale-ecologico di Kazak (1989) è uno dei modelli più citati ed utilizzati per comprendere l'adattamento e il cambiamento delle famiglie con bambini affetti da malattie croniche. Questo modello enfatizza l'interrelazione tra i membri della famiglia e come il cambiamento dipenda da fattori interni ed esterni che influenzano le famiglie. Esso richiede di valutare non solo il bambino ma anche i genitori, i fratelli, i membri della famiglia allargata e le reti di supporto all'interno di problematiche più ampie della società (Kazak et al., 1989). Nello studio di Dolce et al. (2021), guidato da tali quadri, sono stati utilizzati metodi qualitativi enfatizzando le narrazioni dei genitori per comprendere i percorsi di malattia dei bambini con una condizione cronica unica e non ben compresa nel contesto dell'unità familiare. Lo studio mira a catturare le prospettive e le esperienze della famiglia legate alla progressione della malattia, all'accesso alle cure, ai ruoli e alle transizioni di ruolo all'interno dei sottosistemi familiari, alle paure e alle speranze, alle reti allargate e agli attori istituzionali. Di seguito verranno proposte alcune delle evidenze riportate dallo studio sopramenzionato.

1) Una delle sfide più estenuanti che i genitori affrontano riguarda le fluttuazioni nel funzionamento familiare, influenzate dallo stato del bambino. Secondo lo studio, quando il bambino si trova in buona salute o in remissione, il funzionamento familiare migliora. Tuttavia, durante le fasi di peggioramento dei sintomi, il funzionamento familiare subisce un impatto significativo. Questa situazione è dovuta alla natura imprevedibile e alla tendenza della sindrome a manifestarsi in fasi cicliche di remissione e recidiva. Come è possibile immaginare, a meno che i genitori non vengano informati di tale aspetto, questo continuo “fluttuare” dei sintomi prende la forma di una tortura, dove le speranze di miglioramento vengono ogni volta infrante dalle ricadute.

2) Un'altra problematica evidenziata nell'articolo – come già citato – riguarda la mancanza di sostegno proveniente da diverse fonti, come i professionisti medici, le scuole, i parenti e gli amici. La scarsa comprensione o il mancato riconoscimento da parte della comunità medica della sindrome PANS/PANDAS come una condizione legittima, contribuisce a questa problematica. Inoltre, le famiglie possono trovarsi di fronte a ostacoli istituzionali nel sistema scolastico del loro bambino, che impediscono loro di accedere ai servizi di supporto adeguati. Questa mancanza di sostegno contribuisce ulteriormente alla pressione sui genitori e si configura come un incide negativo del funzionamento familiare.

3) Anche la situazione finanziaria rappresenta una sfida per queste famiglie. Lo studio rivela che spesso si trovano a fare i conti con pesanti oneri finanziari a causa delle frequenti visite mediche, trattamenti e procedure che non sono completamente coperti dall'assicurazione. Tale carico finanziario può aumentare lo stress dei genitori, che già devono far fronte a sfide emotive legate alla condizione del loro bambino. In particolare, i genitori single o divorziati possono essere specialmente svantaggiati nel gestire le complesse esigenze di cura dei loro figli.

4) Infine, l'impatto sul benessere emotivo dei genitori è un'altra problematica rilevante. I genitori dei bambini con PANS/PANDAS affrontano intensi momenti di sconforto, incertezze e preoccupazioni. Secondo lo studio, la sofferenza dei genitori in questo contesto è diversa e più violenta rispetto ad altre malattie croniche dell'infanzia. Alcuni genitori utilizzano metafore di tipo traumatico per descrivere la

loro esperienza, il che testimonia il livello di angoscia emotiva che vivono. Tuttavia, è degno di nota che alcuni genitori trovano anche opportunità di crescita personale e miglioramento delle capacità genitoriali attraverso le loro esperienze questa sindrome (Dolce et al., 2021).

2.2 Aspetti epigenetici legati alla sindrome

L'epigenetica è il campo della biologia che studia le modifiche chimiche che avvengono nel DNA e nelle proteine associate a esso, influenzando l'attività genica senza alterare la sequenza del DNA. Queste modifiche possono essere ereditate dalle cellule figlie e possono essere influenzate dall'ambiente esterno. L'epigenetica gioca un ruolo cruciale nella regolazione dell'espressione genica e può avere impatti significativi sulla crescita, lo sviluppo e le malattie.

Non sono presenti in letteratura studi che indaghino in modo specifico e preciso la relazione tra sindrome PANS/PANDAS e i sottostanti meccanismi epigenetici. In ogni caso, è possibile descrivere i processi in questione attraverso l'esplorazione di come essi siano presenti nella neuroinfiammazione e nelle patologie psichiatriche.

Ad esempio, è stata osservata un'associazione tra OCD e geni implicati nello sviluppo e nel controllo del sistema immunitario. In particolare è interessato il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC-II), che ha un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi e nello scambio d'informazione neuro-immunitaria (Martino et al., 2020).

Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che l'esposizione ad uno stato infiammatorio della madre durante il periodo prenatale può portare a cambiamenti duraturi nei modelli di espressione genica, tramite meccanismi epigenetici. L'infiammazione durante la gravidanza è stata associata a risultati alterati per quanto riguarda il neurosviluppo dei figli, infatti, sono stati osservati disturbi cognitivi e un aumento del rischio di malattie psichiatriche. Studi su animali hanno dimostrato che un'eccessiva attivazione del sistema immunitario durante la gravidanza può causare un'iperfunzione del sistema dopaminergico e un deterioramento cognitivo nei figli (Martino et al., 2020; Ajmone-Cat et al., 2019).

Inoltre, Gagliano e colleghi (2023), riportano la scoperta di geni candidati per il PANS nel plesso corioideo e nella vascolarizzazione cerebrale, che possono essere collegati alla cosiddetta "attivazione

immunitaria materna" (MIA), un modello a due fasi in cui fattori ambientali pre e postnatali possono innescare infiammazioni persistenti in grado di causare o peggiorare i disturbi psichiatrici nei bambini. L'analisi del trascrittoma suggerisce che la segnalazione immunitaria innata potrebbe essere correlata all'infiammazione materna durante la gravidanza e all'insorgenza di tic e sintomi da OCD nell'infanzia. Di conseguenza, il processo fisiopatologico che porta allo sviluppo della PANS potrebbe iniziare durante la vita fetale, almeno in alcuni individui geneticamente predisposti.

Anche esposizioni prenatali e perinatali ad agenti nocivi possono contribuire alla disregolazione del sistema immunitario e alla neuroinfiammazione. Inoltre, la co-presenza nella storia familiare della sindrome di Tourette (TS), del disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e dell'ADHD con malattie autoimmuni suggerisce una predisposizione genetica alla disregolazione del sistema immunitario. Il vissuto materno può ulteriormente complicare questa predisposizione attraverso meccanismi di infiammazione ed attivazione immunitaria intrauterina, come la trasmissione di autoanticorpi o una segnalazione citochinica disregolata (Martino et al., 2020).

Per quanto riguarda lo sviluppo precoce del cervello, le cellule progenitrici neurali attraversano una serie di eventi che le portano a differenziarsi in neuroni o cellule gliali. I processi epigenetici contribuiscono a guidare questa differenziazione regolando l'espressione di geni specifici (Gapp et al., 2014; Komada & Nishimura, 2022).

L'instaurazione della connettività neuronale è un altro aspetto cruciale del neurosviluppo che si basa sulla regolazione epigenetica. Mentre i neuroni estendono assoni e dendriti per formare connessioni con altri neuroni, sono necessari precisi modelli di espressione genica per guidare lo sviluppo degli assoni, la formazione delle sinapsi e la plasticità sinaptica. Le modificazioni epigenetiche contribuiscono a questi processi controllando i livelli di espressione di geni chiave coinvolti nella connettività neuronale (Gapp et al., 2014).

Nell'articolo di Komada e Nishimura (2022) gli autori discutono come le modificazioni epigenetiche possano influenzare anche l'attivazione della microglia, le cellule immunitarie residenti del cervello, responsabili della risposta infiammatoria. Inoltre, come già suggerito sopra, gli autori riportano casi in cui

la disregolazione epigenetica è causata dall'esposizione a sostanze chimiche ambientali durante lo sviluppo. Ciò porterebbe a un possibile stato neuroinfiammatorio, favorendo l'insorgere di disturbi del neurosviluppo tramite la polarizzazione della microglia in fenotipi pro-infiammatori.

Un altro aspetto è il ruolo dell'asse intestino-cervello nella connessione tra epigenetica e neuroinfiammazione. Il microbioma intestinale può influenzare l'attivazione della microglia attraverso i segnali trasmessi lungo l'asse. Questa comunicazione si è vista capace di modulare la risposta infiammatoria sia corporea che cerebrale (Komada & Nishimura, 2022). In ogni caso, la parte riguardante il microbiota sarà trattata in modo maggiormente approfondito più avanti.

Tornando a PANS e PANDAS, è dunque possibile ipotizzare che eventi stressanti vissuti dalla madre durante la gravidanza (siano essi emotivi, di vita o biologici) possano avere un'influenza sullo sviluppo di questa sindrome. Come abbiamo visto, infatti, l'epigenetica modula lo sviluppo e l'azione del sistema immunitario sia a livello fisico che a livello cerebrale. Queste sindromi si caratterizzano proprio per un profilo immunitario alterato e una disfunzione delle difese. La derivante infiammazione è anch'essa regolata da aspetti epigenetici, soprattutto attraverso l'attivazione dell'asse Ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Come sostenuto da Murgatroyd e Spengler (2011), l'esposizione a stressor importanti durante i primi anni di vita sarebbe associata a rischi elevati di sviluppare disturbi affettivi, non solo nell'infanzia, ma anche nell'età adulta. Ciò suggerisce che nei primi periodi di esistenza, a seguito di eventi avversi, esista un rischio maggiore di sviluppare una psicopatologia che si manifesterà nel corso dei successivi anni. Una spiegazione di questo aumento di rischio per le malattie mentali è che esperienze fortemente negative nelle prime fasi della vita influenzino lo sviluppo dei sistemi di risposta allo stress.

Durante le fasi critiche dello sviluppo prenatale e postnatale, lo stress può quindi influenzare le vie di sviluppo inducendo cambiamenti strutturali e regolatori permanenti che predispongono a malattie correlate allo stress nella vita adulta. Al centro della regolazione a lungo termine dei sistemi che controllano la risposta allo stress si trova l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). L'attivazione di questo sistema da parte dello stress provoca la secrezione di ormoni come l'ormone di rilascio della

corticotropina (CRH) e l'arginina vasopressina (AVP) dal nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo. Questi neuropeptidi agiscono sui recettori dell'ipofisi anteriore per stimolare la sintesi e il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), che a sua volta agisce sulla corteccia surrenale per stimolare la produzione e il rilascio di ormoni dello stress come il cortisolo. Una volta soddisfatte le esigenze omeostatiche, il sistema si autoregola attraverso feedback negativi mediati dai recettori dei glucocorticoidi (GR) e dei mineralcorticoidi, che attenuano la risposta dell'asse HPA e ripristinano gli stati precedenti o adeguati. Le prove dimostrano l'esistenza di effetti a lungo termine sul funzionamento dell'asse HPA a seguito di stress nelle prime fasi di vita; tali effetti persistono nell'età adulta e sono accompagnati da cambiamenti comportamentali duraturi (Murgatroyd & Spengler, 2011).

Concludendo, interruzioni nella normale regolazione epigenetica durante il neurosviluppo possono avere conseguenze significative per il funzionamento cerebrale e potrebbero contribuire a vari disturbi neurologici. Modelli anomali di metilazione del DNA o alterazioni anomale degli istoni possono portare alla disregolazione delle reti di espressione genica, favorendo l'emergere di condizioni come ASD, ADHD, disabilità intellettive (Gapp et al., 2014; Martino et al., 2020) e altri disturbi del neurosviluppo, come probabilmente la PANS/PANDAS.

2.3 Aspetti infiammatori legati alla sindrome

L'infiammazione è una risposta fisiologica del sistema immunitario a danni, infezioni o stimoli nocivi. Coinvolge la mobilitazione di cellule immunitarie, mediatori chimici e reazioni biochimiche, con l'obiettivo di rimuovere l'agente nocivo e avviare il processo di guarigione. Tale risposta può manifestarsi con sintomi come gonfiore, calore e dolore nella zona colpita. L'infiammazione può essere un processo utile per il corpo, ma in alcuni casi può diventare eccessiva o prolungata, causando danni ai tessuti e contribuendo a molte malattie croniche.

I percorsi infiammatori coinvolti nel disturbo PANS/PANDAS sono complessi e multifattoriali. Stando a quanto riportato da diversi studi, sono stati proposti alcuni modelli causali e relative previsioni che sono stati oggetto di ampi studi. Questi modelli suggeriscono che le infezioni, in particolare con batteri streptococcici del gruppo A, possono innescare una risposta infiammatoria nel corpo, portando a sintomi

neuropsichiatrici come tic e disturbo ossessivo-compulsivo (OCD). L'agente infettivo scatenerrebbe una risposta infiammatoria nel corpo, che mobilitando gli anticorpi dovrebbe successivamente portare alla sua risoluzione. In questo caso però, un meccanismo denominato mimica molecolare, renderebbe il lavoro degli anticorpi molto complicato. Il patogeno sarebbe in grado di “ingannare” il sistema immunitario mimetizzandosi, accedendo così ad aree che normalmente non sarebbero per lui avvicinabili (ad esempio il superamento della barriera ematoencefalica e la conseguente entrata nel cervello) (Macrì et al., 2015; Donald, 2019; Ajmone-Cat et al., 2019; Baj et al., 2020; Mayer et al., 2021).

L'infiammazione è un complesso processo biologico che svolge un ruolo cruciale nella risposta dell'organismo a infezioni, lesioni o altri stimoli dannosi. Comprendere i meccanismi dell'infiammazione è essenziale per sviluppare trattamenti e interventi efficaci. Uno dei meccanismi dell'infiammazione coinvolge la risposta del corpo alle infezioni. Quando l'organismo rileva un'infezione, avvia una risposta immunitaria che include il rilascio di marcatori infiammatori nel sangue.

Vi sono evidenze che suggeriscono una interazione “viziosa” tra citochine pro-infiammatorie prodotte dal sistema immunitario e la risposta da stress. Questo circolo porterebbe a un aumento della secrezione delle citochine a livello del sistema nervoso centrale durante i processi infiammatori. Lo stress è dunque stato associato ad una esacerbazione dell'infiammazione (e viceversa), attraverso elementi presenti nei substrati neurali condivisi dai due processi: ad esempio la microglia (Macrì et al., 2015; Ajmone-Cat et al., 2019; Cristal-Lilov et al., 2021).

Oltre alle conoscenze già ben note, negli ultimi anni si è cominciato a studiare anche la possibile relazione tra la sintomatologia OCD e l'infiammazione.

A tal proposito, l'articolo di Mayer et al., (2021) discute il legame tra infiammazione nel cervello e il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC). Riprendendo quanto detto nelle pagine precedenti, le prime evidenze a sostegno di questa possibilità derivano da modelli di Corea di Sydenham (SC) e dal PANDAS, successivamente, il modello è stato esteso al PANS, che include altre infezioni. Tuttavia, questo modello spiega solo una piccola minoranza dei casi di DOC.

La relazione tra infiammazione e DOC è stata indagata mediante l'imaging con la proteina di traslocazione (TSPO) tramite tomografia a emissione di positroni. Questo metodo rileva la gliosi, un importante componente dell'infiammazione cerebrale presente nelle malattie neuropsichiatriche, che si manifesta attraverso l'attivazione e la proliferazione di microglia e astroglia. Lo studio ha rilevato un maggiore legame di TSPO nel circuito cortico-striato-talamo-corticale nei pazienti con DOC, fornendo una misura diretta dell'infiammazione a livello cerebrale. Per identificare casi di DOC con elevati legami di TSPO nei contesti di ricerca clinica a costi inferiori, si possono utilizzare alcuni biomarcatori presenti nel siero del sangue per individuare le molecole infiammatorie prodotte da microglia e astroglia (Meyer et al., 2021). In ogni caso, questi argomenti verranno affrontati in modo maggiormente esaustivo nelle prossime righe. Per gli scienziati che studiano le sindromi PANS/PANDAS, concentrarsi sull'infiammazione come area chiave di indagine sembra essere un approccio più produttivo rispetto all'esame esclusivo dei presunti fattori scatenanti. Comprendere la scienza di base dell'infiammazione in questo contesto può fornire spunti per potenziali protocolli di trattamento utilizzando farmaci biologicamente mirati per individui i cui sintomi possono avere una base infiammatoria (Macri et al., 2015).

Come riportato poco sopra, la relazione tra infiammazione e OCD è stata ulteriormente dimostrata tramite l'imaging della TSPO attraverso PET, un metodo che si è rivelato capace di segnalare l'attivazione e la proliferazione della microglia e, in misura minore, di astroglia (gliosi).

La TSPO è principalmente localizzata sulle membrane esterne dei mitocondri ed è sovra-espressa durante i cambiamenti infiammatori. Ad esempio, uno studio di imaging PET TSPO con [11C]-(R)-PK11195 ha rilevato un aumento del legame del radiotracciante nei nuclei caudati bilaterali e nei nuclei lenticolari bilaterali in 17 casi di PANDAS rispetto a 15 adulti sani (Kobayashi et al. 2018). Questo risultato supporta il modello autoimmune-neuroinfiammatorio.

Gli studi sulla neuroinfiammazione sono guidati dalla letteratura preesistente riguardante le strutture cerebrali coinvolte nel disturbo ossessivo-compulsivo (OCD). I recettori 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} e mGluR5 e l'assorbimento del fluorodesossiglucosio mostrano una forte convergenza regionale nel caudato dorsale e nella corteccia orbitofrontale nell'OCD. Tuttavia, la teoria sintomo-neuropatologica

dell'OCD coinvolge anche altre strutture del circuito CSTC (cortico-striato-talamo-corticale) come il talamo, lo striato ventrale, il putamen dorsale e la corteccia cingolata anteriore. Questo accumulo di prove empiriche supporta il coinvolgimento della neuroinfiammazione nel circuito CSTC, che contribuisce ai sintomi ossessivo-compulsivi, poiché le malattie che interessano questo circuito sono associate a disturbi del comportamento motorio complesso (Orefici et. al., 2016; Mayer et al., 2021).

Studi condotti su roditori, hanno dimostrato che l'amministrazione di lipopolisaccaridi, tossine e la presenza di ictus sono associati a un aumento delle microglie attivate che esprimono TSPO. Anche nei casi neuropsichiatrici umani, l'amministrazione di lipopolisaccaridi è stata associata a una maggiore espressione di TSPO (Mayer et al., 2021).

Gli studi post-mortem su malattie neuropsichiatriche umane, come l'Alzheimer, l'encefalite da HIV, la sclerosi multipla, la sclerosi laterale amiotrofica, la demenza frontotemporale e l'ictus, hanno dimostrato che TSPO è spesso espresso sia nelle microglie attivate che nelle astroglie attivate. Inoltre, TSPO è presente in misura minore anche nell'endotelio vascolare. In generale, questi risultati suggeriscono che il legame di TSPO con la salute è principalmente attribuito alla sua espressione nelle cellule endoteliali, mentre un aumento aggiuntivo dell'espressione di TSPO negli stati patologici è solitamente correlato alla gliosi causata dalla proliferazione di microglie e astroglie attivate (Mayer et al., 2021).

Inoltre Mayer e colleghi (2021) riportano uno studio fatto con PET e radiotracciante [18F]FEPPA, il quale ha rilevato un aumento del 30-36% di TSPO nel caudato dorsale, nella corteccia orbitofrontale, nel talamo, nel nucleo striato ventrale e nel putamen dorsale in 20 partecipanti con OCD rispetto ai controlli sani abbinati, con elevate TSPO osservate anche in altre regioni della sostanza grigia analizzate.

Inoltre, gli studi post-mortem sull'OCD, sebbene in numero limitato, hanno incluso un'analisi del trascrittoma su un piccolo campione di sei casi di OCD e otto controlli, che ha rilevato vie correlate all'infiammazione (Lisboa et al., 2019). In questo studio, sono stati analizzati i trascrittomi campionati dal nucleo caudato, dal nucleo accumbens e dal putamen. L'analisi ha spesso mostrato cambiamenti legati alla risposta immunitaria nel nucleo caudato, così come alterazioni associate alla trasmissione sinaptica e al trasporto ionico.

Oltre ai marcatori presenti nel sistema nervoso centrale, anche i biomarcatori periferici dovrebbero essere esplorati per comprendere la loro relazione con l'infiammazione cerebrale nell'OCD, con l'obiettivo di aiutare la diagnosi dei pazienti in ambito clinico. Un modello da prendere in considerazione riguarda stati di elevata infiammazione periferica, che possono influenzare il cervello attraverso meccanismi come la stimolazione delle cellule nervose periferiche da parte delle citochine, dalle cellule simili ai macrofagi vicine ai ventricoli che secernono citochine e dai trasportatori di citochine a livello della barriera emato-encefalica. Pertanto, teoricamente, i biomarcatori periferici potrebbero essere utili come surrogati in queste circostanze. Tuttavia, non ci sono prove di un'elevata infiammazione periferica nella maggior parte dei casi di OCD. Quindi, sebbene una forte infiammazione periferica possa verificarsi durante gli eventi predisponenti alla Corea di Sydenham, PANDAS o PANS, è improbabile che sia il cambiamento predominante nell'OCD (Mayer et al., 2021).

Un'altra linea di ricerca interessante per lo sviluppo di biomarcatori periferici riguarda la misurazione degli anticorpi che riflettono l'esposizione allo streptococco di tipo A e/o gli anticorpi contro i neuroni. Ad esempio, i livelli sierici di anti-streptolisina-O (ASOT) possono riflettere l'esposizione al gruppo A streptococco, mentre gli anticorpi contro i neuroni includono l'enolasi e l'aldolasi C.

In ultima analisi, è possibile osservare come il quadro riguardante la sintomatologia infiammatoria di queste sindromi sia tutt'oggi sfumato ed in evoluzione, i meccanismi in azione sono molteplici. Inoltre, le interazioni che questi ultimi hanno con il resto del corpo rendono complessa l'analisi della causalità e dei fattori scatenanti. Un ambito che ultimamente ha riscosso molto successo e portato nuove idee alla ricerca è quello riguardante il microbiota, aspetto intimamente legato all'infiammazione.

2.4 Aspetti del microbiota legati alla sindrome

Il microbiota intestinale, noto anche come flora intestinale, è un complesso ecosistema di microorganismi, inclusi batteri, virus, funghi e altri microrganismi, che risiedono nell'intestino umano. Questo insieme di microorganismi svolge un ruolo vitale nel mantenere l'equilibrio e la salute del tratto gastrointestinale e svolge funzioni importanti come la digestione dei cibi, la produzione di sostanze nutritive e la modulazione del sistema immunitario e possono produrre sostanze che possono influire su

meccanismi sia infiammatori che epigenetici. La composizione del microbiota intestinale può variare in base a fattori come dieta, stile di vita e salute dell'individuo, e studi recenti hanno evidenziato il suo possibile ruolo nell'influenzare anche la salute mentale e altre condizioni mediche. Uno squilibrio nel microbiota intestinale, definito disbiosi, può contribuire all'infiammazione cronica.

Il microbiota intestinale e la disbiosi sono implicati in diverse patologie neuropsichiatriche, tra cui ansia, autismo, anoressia nervosa, morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer, ADHD, schizofrenia, dipendenza da alcol, disturbi bipolari e dolore da emicrania. Si ritiene che tali disturbi siano influenzati dalla comunicazione bidirezionale tra il microbiota intestinale e il sistema nervoso centrale attraverso l'asse microbiota-intestino-cervello. Diversi studi hanno dimostrato che la disbiosi o gli squilibri nella composizione microbica intestinale possono portare a comportamenti simili all'ansia nei modelli animali. Negli esseri umani, gli individui con disturbi d'ansia hanno dimostrato differenze nei loro profili microbici intestinali rispetto ai controlli sani (Petra et al., 2015).

Il microbioma intestinale sembra svolgere un ruolo significativo nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso centrale, noto come l'asse microbiota-intestino-cervello. Questa connessione tra il microbiota intestinale e il sistema nervoso centrale avviene attraverso diversi percorsi, tra cui i metaboliti microbici (acidi grassi a catena corta), le cellule immunitarie, il metabolismo del triptofano insieme ai percorsi neurali (nervo vago), endocrini e infiammatori (l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene).

I batteri presenti nel tratto gastrointestinale sono anche responsabili della produzione di acido gamma-amminobutirrico, che è il principale neurotrasmettitore inibitorio nel sistema nervoso centrale, inoltre le ricerche dimostrano che è anche in grado di indurre sintomi neuropsichiatrici. È interessante notare che questa connessione tra il microbiota intestinale e il sistema nervoso centrale inizia a svilupparsi durante lo sviluppo fetale. Le fasi dello sviluppo del microbioma intestinale avvengono contemporaneamente allo sviluppo neurologico. Fattori intrauterini come i trattamenti antimicrobici della madre o lo stress materno durante la gravidanza possono influenzare questo processo insieme a fattori extrauterini come le vaccinazioni o l'esposizione a infezioni batteriche (Bai et al., 2020; Domènech et al., 2022).

Un importante studio di Quagliarello et al. (2018), esplora il legame tra il microbiota intestinale e i disturbi neuropsichiatrici nei bambini. Il lavoro si propone di indagare il ruolo del microbiota intestinale nella sindrome neuropsichiatrica acuta pediatrica (PANS) e nei disturbi neuropsichiatrici autoimmuni pediatrici associati a infezioni streptococciche (PANDAS). I risultati indicano una marcata differenza nella composizione del microbiota intestinale tra bambini sani e quelli affetti da PANS/PANDAS. In particolare, si è osservata una riduzione della diversità microbica, un aumento di batteri pro-infiammatori e una diminuzione di batteri anti-infiammatori. Tali cambiamenti sono stati associati a un aumento della permeabilità intestinale, che potrebbe consentire alle tossine di raggiungere il flusso sanguigno e influenzare potenzialmente la funzione cerebrale.

L'analisi della composizione intestinale è stata effettuata su una coorte di 30 pazienti con PANS/PANDAS. I dati sono stati confrontati con soggetti di controllo per individuare eventuali differenze nella distribuzione batterica. L'analisi ha rivelato una struttura batterica alterata nei pazienti con PANS/PANDAS rispetto ai controlli. È importante sottolineare che l'analisi ecologica ha evidenziato due cluster principali di soggetti in base all'età, pertanto l'età deve essere considerata per evitare distorsioni nell'interpretazione dei risultati (Quagliarello et al., 2018).

I pazienti tra i 4 e gli 8 anni hanno mostrato un aumento (a livello di phyla) della presenza di Bacteroidetes e livelli più bassi di Firmicutes rispetto ai controlli. Inoltre, Actinobacteria è stata trovata a livelli inferiori o completamente assente in questo gruppo. A livello di famiglie batteriche, sono state osservate maggiori quantità di Bacteroidaceae, Rikenellaceae e Odoribacteriaceae in questo gruppo di età. D'altra parte, alcune famiglie appartenenti al phyla Firmicutes, come Turicibacteriaceae, Tissierellaceae, Gemellaceae e Carnobacteriaceae (classe Bacilli), Corynebacteriaceae e Lachnospiraceae (classe Clostridia), erano assenti nel gruppo di pazienti tra i 4 e gli 8 anni. Tuttavia, Turicibacteriaceae, Erysipelotrichaceae e Lachnospiraceae sono state considerate potenziali caratteristiche del microbiota intestinale nei pazienti con PANDAS a livelli minori. Inoltre, è stata osservata una forte correlazione negativa tra l'aumento dei livelli di Bacteroidaceae e altre famiglie batteriche. Questo suggerisce che le alterazioni nella composizione del microbiota intestinale possono essere associate a PANS/PANDAS (Quagliarello et al., 2018).

Data l'importanza di questo studio è necessario approfondirne i dati ricavati, spiegando in modo maggiormente dettagliato quali sono gli aspetti interessati dallo stato di disbiosi.

I risultati ottenuti dai pazienti tra i 4 e gli 8 anni indicano la presenza di un evidente squilibrio tra i batteri Firmicutes e Bacteroidetes rispetto ai soggetti nel gruppo di controllo; tale squilibrio potrebbe essere responsabile di una funzione metabolica alterata. Il microbiota dei pazienti di questa fascia di età si caratterizzava per un profilo metabolico associato a una maggiore produzione di acetyl-CoA e SCFA (acidi grassi a catena corta) da parte delle comunità microbiche intestinali. Gli studi hanno dimostrato che questo stesso percorso metabolico porta a una maggiore differenziazione delle cellule B e produzione di Ig (immunoglobuline), rafforzando così la risposta anticorpale dell'ospite. Le cellule B svolgono un ruolo fondamentale nell'immunità poiché sono in grado di presentare antigeni e influenzare la differenziazione delle cellule T. Inoltre, il microbiota sembrava avere una maggiore capacità di biosintesi del folato, che è noto per influenzare la proliferazione dei linfociti T CD8+. Alla luce di queste evidenze, è possibile ipotizzare che nel gruppo 4-8 anni, l'aumento di questo specifico percorso metabolico nel microbioma intestinale possa portare a risposte immunitarie potenziate e forse anche ad un eccesso di infiammazione (Quagliariello et al., 2018).

A conferma di quanto detto, lo studio di Petra et al., (2015) ha dimostrato che l'esposizione a uno stress cronico nei topi adulti ha diminuito l'abbondanza relativa delle specie di Bacteroides e aumentato le specie di Clostridium nel cieco; inoltre, ha causato l'attivazione del sistema immunitario. Lo stress acuto ha aumentato la permeabilità del tratto gastrointestinale e della barriera ematoencefalica attraverso l'attivazione dei mastociti (MC), che esprimono recettori ad alta affinità per l'ormone del rilascio della corticotropina (CRH). Inoltre, lo stress cronico ha compromesso la barriera intestinale attraverso l'attivazione dei mastociti e ha permesso la penetrazione di antigeni presenti nel lumen, metaboliti della microflora, tossine e lipopolisaccaridi (LPS) nella circolazione sistemica e nel sistema nervoso centrale. Infatti, l'attivazione dei MC indotta dallo stress è stata implicata nelle patologie funzionali dell'intestino. Tornando allo studio di Quagliariello et al., (2018), tre famiglie microbiche specifiche, Odoribacteriaceae, Bacteroidaceae e Rikenellaceae, si trovano al centro di un ampio cluster batterico e presentano un insieme

di correlazioni positive o negative. In particolare, la famiglia Bacteroidaceae, la più abbondante tra i tre biomarcatori, presenta una forte correlazione negativa con tutte le altre famiglie; di conseguenza, il suo aumento comporta uno svantaggio per tutte le altre famiglie. Un altro biomarcatore microbico rilevato nel gruppo sopra menzionato è l'Oscillospira, normalmente associata a condizioni di salute. La sua presenza qui è probabilmente dovuta all'aumento di Bacteroides, poiché questi ultimi sono forti produttori di prodotti fermentati consumati da Oscillospira. Questo profilo metabolico/microbiotico è caratterizzato da una bassa presenza di importanti elementi anti-infiammatori, come la degradazione della diossina e gli acidi grassi insaturi. Gli acidi grassi possono inibire la produzione di importanti citochine infiammatorie, mentre la diossina, un inquinante ambientale, ha capacità immunomodulatorie attraverso il suo recettore (recettore degli idrocarburi aromatici) e sembra svolgere un ruolo significativo nelle malattie infiammatorie intestinali. La presenza di questi biomarcatori nel gruppo di controllo ma non in quello clinico conferma lo stato infiammatorio dei pazienti.

Anche la tirosina, precursore principale della dopamina, sembra avere un importante rapporto con il microbiota. Esaminare il legame tra tirosina e il metabolismo della dopamina potrebbe offrire una prospettiva interessante per comprendere i disturbi PANS e PANDAS nei bambini piccoli, poiché la dopamina è coinvolta nella regolazione dell'apprendimento e dei ritmi circadiani. La possibile modulazione della produzione di dopamina da parte del microbiota intestinale nei pazienti PANS/PANDAS è ulteriormente supportata dalla mancanza di famiglie appartenenti all'ordine Clostridiales nei pazienti con PANS. Questi batteri svolgono un ruolo essenziale nell'equilibrio intestinale e nei meccanismi di difesa contro infezioni esterne. Inoltre, studi in vivo hanno dimostrato che la presenza di Clostridiales è associata ad un aumento dei livelli di norepinefrina e dopamina nel lumen intestinale. Queste osservazioni sono coerenti con il fatto che i batteri del genere Clostridiales sono quasi esclusivamente presenti nel gruppo di controllo rispetto al gruppo PANS/PANDAS (Quagliarello et al., 2018).

Un altro dato interessante riguardante i soggetti del gruppo di controllo, è che mostrano livelli più elevati di membri del genere Roseburia. Questa osservazione merita attenzione poiché il genere Roseburia

contribuisce al mantenimento dell'equilibrio intestinale, alla preservazione della funzionalità della barriera intestinale e all'effetto anti-infiammatorio grazie alla produzione di butirato (Quagliarello et al., 2018).

Oltre a quanto riportato dallo studio di Quagliarello e colleghi, un altro aspetto importante riguardante il microbiota è legato ad alcuni meccanismi che possono mantenere ed alimentare il processo infiammatorio. In particolare, sembrano avere un ruolo di spicco le specie reattive di ossigeno (ROS) e i lipopolisaccaridi (LPS).

L'accumularsi di prove sta rivelando un ruolo significativo dello stress ossidativo nel processo di neuroinfiammazione, come dimostrato nelle malattie neurodegenerative e nei disturbi psicotici. Studi sperimentali condotti in passato hanno dimostrato che le ROS svolgono una funzione fondamentale nelle vie apoptotiche e nella mediazione dei processi infiammatori all'interno del sistema nervoso centrale. L'LPS, derivato dai batteri gram-negativi, riveste un ruolo essenziale nel generare neuroinfiammazione attraverso un aumento dello stress ossidativo (Loffredo et al., 2020).

Lo studio di Loffredo et al., (2020) propone l'ipotesi che i bambini affetti da PANDAS possano manifestare un'eccessiva attivazione della NOX2 (precursore delle ROS) e un incremento dello stress ossidativo, fattori che potrebbero agevolare l'insorgenza e il protrarsi della malattia. A conferma di ciò, i livelli sierici riguardanti NOX2, LPS e zonulina sono risultati più elevati nei soggetti con PANDAS rispetto al gruppo di controllo.

I batteri gram-negativi presenti nel tratto gastrointestinale secernono LPS, che ha effetti pro-infiammatori sui neuroni. Studi sugli animali hanno dimostrato che l'LPS aumenta l'infiammazione neurologica attraverso l'attivazione di NOX2; tuttavia, il meccanismo attraverso cui l'LPS danneggia il sistema nervoso rimane poco chiaro. Esiste l'ipotesi che l'LPS possa avere un ruolo patogenetico in PANDAS, infatti i soggetti colpiti da questa malattia mostrano livelli più elevati di LPS, che sono associati linearmente ai livelli di stress ossidativo (Loffredo et al., 2020).

Per valutare se la permeabilità intestinale possa spiegare l'aumento dell'LPS in PANDAS, sono stati esaminati i livelli circolanti di zonulina, una proteina che modula la permeabilità intestinale attraverso le cosiddette “giunzioni strette”. Studi precedenti hanno dimostrato che l'incremento della zonulina

aumenta la permeabilità intestinale. I livelli elevati di zonulina nel siero dei pazienti con PANDAS e la loro correlazione con i livelli di LPS nel siero indicano che la permeabilità intestinale è aumentata in questo disturbo neuropsichiatrico e potrebbe essere responsabile dell'aumento dei livelli circolanti di LPS (Loffredo et al.,2020).

Come mostrato da questi studi, il microbiota sembra avere un ruolo di spicco nella regolazione dei processi che interessano la sindrome PANS/PANDAS. I batteri presenti nel nostro intestino prendono parte ai processi di produzione di molecole utili al cervello, a composti che possono portare a stati infiammatori e comunicano costantemente con il sistema immunitario. È proprio di quest'ultimo che parleremo nella prossima sezione, approfondendone le caratteristiche coinvolte in questo disturbo.

2.5 Aspetti immunitari legati alla sindrome.

Il sistema immunitario è un complesso sistema biologico che protegge l'organismo da agenti estranei, come batteri, virus e altre sostanze dannose. Esso riconosce e risponde a queste minacce, producendo una varietà di cellule e molecole specializzate che lavorano insieme per neutralizzare e rimuovere gli agenti potenzialmente dannosi. Il sistema immunitario svolge un ruolo cruciale nel mantenere la salute e la difesa dell'organismo da malattie e infezioni.

La sindrome di cui si occupa questo lavoro, è collegata anche a meccanismi immunitari, in particolare, sembra avere un ruolo di spicco l'aspetto del mimetismo molecolare. Quest'ultimo, come detto più sopra, si verifica quando i microrganismi patogeni esprimono una struttura antigenica che è indistinguibile dagli auto-antigeni sia per la sequenza degli aminoacidi che per la struttura tridimensionale, “ingannando” così il sistema immunitario e riuscendo ad accedere ad aree dove normalmente non potrebbero arrivare (Swedo et al., 2015; Spinello et al., 2016).

Inoltre, nella PANS/PANDAS, sembrerebbe che anche dopo la risoluzione della fase acuta dell'infezione, permanga uno squilibrio immunologico, che porterebbe a una cronicità caratterizzata da recidive (Swedo et al., 2015).

Vari agenti eziologici, come virus tra cui *Mycoplasma pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, agiscono come stimoli per l'attivazione della risposta immunitaria. Questa attivazione provoca il rilascio di

mediatori chimici dell'infiammazione a livello del SNC (Swedo et al., 2012; Frankovich et al., 2015). Queste risposte infiammatorie contribuiscono a anomalie strutturali e funzionali nel circuito cortico-basale simili a quelle riscontrate nella Corea di Sydenham (SC) (Giedd et al., 2000; Elia et al., 2005; Kumar et al., 2015).

Come abbiamo visto, negli ultimi anni si è indagato con varia intensità su differenti stimoli immunologici, come: infezioni, autoimmunità, stress e costituenti del microbiota, aspetti sociali, ecc. tutti questi meccanismi/sistemi possono attivare risposte immunitarie durante le fasi materno-fetale e postnatale. Inoltre, negli studi che hanno esaminato l'ipotesi di una componente "disimmunitaria" nell'OCD e nella TS, si è cercato di individuare meccanismi immunopatogenetici che possano essere in comune tra questi disturbi e le sindromi neuropsichiatriche pediatriche acute, che presentano sintomi ossessivo-compulsivi e altre manifestazioni comportamentali e cognitive, compresi i tic.

La base genetica sottostante la disregolazione immunitaria nelle malattie immunomediata è notoriamente poligenica. Nonostante i progressi significativi compiuti nella comprensione di questa rete di interazioni "immunologiche" per alcune malattie autoimmuni e del neurosviluppo, questa area di studio è ancora poco esplorata e scarsamente compresa. L'insorgenza di malattie autoimmuni potrebbe indicare una predisposizione genetica alla disregolazione del sistema immunitario, un aspetto che, nel caso di una storia materna – come abbiamo già accennato – potrebbe essere complicato da meccanismi di infiammazione immunitaria intrauterina, come la trasmissione di autoanticorpi o un ambiente citochinico disfunzionale. In particolare, uno dei rischi associati all'autoimmunità materna riguarda la carenza di vitamina D durante la gravidanza. Questo deficit sembra prendere parte all'insorgenza di disturbi come l'ADHD, l'ASD e anche nella PANS/PANDAS (Martino et al., 2020).

Da un altro punto di vista, gli stress psicosociali possono predire la gravità a breve termine di tic, dei sintomi ossessivo-compulsivi (OCD) e dei sintomi depressivi nella TS. Questi fattori stressogeni hanno un legame ben noto con le risposte infiammatorie del sistema immunitario. Inoltre, sono state osservate relazioni tra la gravità dei tic e la sinergia tra stress psicosociale e infezioni da Streptococco del Gruppo A (GAS). L'interazione tra le risposte infiammatorie alle infezioni e l'attivazione dell'asse ipotalamo-

ipofisi-surrene (HPA) durante le reazioni allo stress potrebbe influenzare l'aggravarsi dei tic. Tuttavia, le basi neurobiologiche di questo processo richiedono ulteriori approfondimenti (Martino et al., 2020; Murgatroyd et al., 2011).

Un'aumentata suscettibilità alle infezioni e, potenzialmente, ai processi autoimmuni potrebbe essere sostenuta da meccanismi immunitari difettosi, sia innati che adattativi, che normalmente proteggono dalle infezioni e dall'autoimmunità in condizioni fisiologiche. Uno studio condotto da Weidinger et al. (2014), ha rilevato un'alterazione delle risposte innate che riguarda pazienti con TS. Questi mostravano una minore espressione dei recettori toll-like 4 (TLR4) dopo la stimolazione con lipopolisaccaridi (LPS), insieme a livelli più elevati del recettore CD14. Questi risultati potrebbero indicare una ridotta risposta dei monociti ai LPS, suggerendo risposte innate difettose, che potrebbero contribuire ad una maggiore vulnerabilità alle infezioni e a infiammazione cronica. Inoltre, nei pazienti con TS, si osserva un'anomalia nella sintesi di immunoglobuline, in particolare livelli ridotti di IgG3 plasmatiche. Questa sottoclasse ha un ruolo nella cascata del complemento e nell'eliminazione dei patogeni; quindi, la sua riduzione potrebbe essere correlata a una maggiore esposizione alle infezioni e a un'infiammazione sistemica iperattiva. Ad esempio, i pazienti con TS hanno dimostrato una sovraespressione di geni legati ai meccanismi di riconoscimento dei patogeni prima dei 9 anni, seguita da una sovraespressione di geni coinvolti nell'attivazione delle cellule Natural Killer (NK) e delle cellule T CD8+ durante la pubertà. Inoltre, la gravità dei tic è correlata all'espressione di geni che controllano le vie di segnalazione dei neurotrasmettitori immunomodulanti, coinvolti nella generazione dei tic nel sistema nervoso centrale, come GABA, acetilcolina e catecolamine (Martino et al., 2020).

Per quanto riguarda la PANS/PANDAS, invece, sembra esistere un meccanismo che coinvolge i linfociti Th17.

I linfociti Th17 sono un tipo di cellule del sistema immunitario che svolgono un ruolo nelle malattie autoimmuni, tra cui la PANDAS/PANS. In queste malattie, le cellule in questione possono causare danni alla barriera emato-encefalica (BBB) e neuroinfiammazione, che possono portare a sintomi come il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), i tic e altri sintomi neuropsichiatrici. I linfociti Th17 secernono

citochine infiammatorie, inclusa l'IL-17A, che possono alterare la funzione della barriera. Inoltre, si è riscontrato che i linfociti Th17 si dirigono verso il sistema nervoso centrale anche nei casi di sclerosi multipla. Stabilire un "profilo caratteristico" per l'autoimmunità dei linfociti Th17 potrebbe essere utile per diagnosticare queste malattie in futuro, insieme ad altri biomarcatori come gli anticorpi neuronali e un'attività elevata di CaMKII. In generale, comprendere il ruolo dei linfociti Th17 è importante per comprendere la fisiopatologia di PANDAS/PANS e sviluppare trattamenti efficaci per queste condizioni (Cutforth et al., 2016; Wayne et al., 2023).

Oltre ai linfociti Th17, è stato esaminato anche il ruolo del GM-CSF (fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi), un'altra citochina effettore dei Th17, associata a PANS/PANDAS. Il GM-CSF è significativamente aumentato nel siero dei pazienti con questa sindrome ed è espresso solo dalle cellule T CD4 dopo diverse infezioni da Streptococcus del gruppo A (GAS). Tuttavia, l'eliminazione genetica del GM-CSF nelle cellule T non ha ripristinato l'integrità della BBB in relazione all'IgG sierica dopo le infezioni da GAS, suggerendo che potrebbe non giocare un ruolo chiave nella funzione delle cellule endoteliali dopo le infezioni da GAS (Cutforth et al., 2016; Wayne et al., 2023).

I meccanismi dipendenti dai linfociti Th17 possono anche indurre l'espressione di citochine pro-infiammatorie da parte delle microglie e/o degli astrociti. L'attivazione delle microglie è ridotta in assenza di linfociti Th17 dopo infezioni da GAS, suggerendo che l'aumento della permeabilità della BBB possa essere indotto sia direttamente dai linfociti Th17 che indirettamente dalle microglie attivate. In generale, i linfociti Th17 sono fondamentali per i deficit neurovascolari, neuroinfiammatori e neurofisiologici nell'encefalite autoimmune post-infettiva. Mirare terapeuticamente i linfociti Th1 e Th17 del SNC potrebbe quindi attenuare l'evoluzione della malattia (Platt et al., 2020; Wayne et al., 2023).

Lo studio di Macri et al. (2015), propone un'ipotesi basata sull'autoimmunità, suggerendo che l'esposizione ripetuta agli antigeni di Streptococcus pyogenes (GAS) potrebbe scatenare una risposta mediata dagli anticorpi (come sopra descritto), incrementando la permeabilità della barriera emato-encefalica, agevolando il passaggio degli anticorpi dalla periferia al sistema nervoso centrale e, in definitiva, portando a fenomeni autoimmuni che mirano alle aree cerebrali coinvolte nel controllo

motorio e nelle risposte persistenti. Questi meccanismi, a loro volta, dovrebbero causare processi infiammatori rilevabili nel circuito cortico-striato-talamo-corticale (CSTC).

Le osservazioni e le valutazioni immunocitochimiche hanno confermato le previsioni dello studio, mostrando piccoli infiltrati infiammatori e aree di attivazione diffusa delle microglie in tutti i topi trattati con GAS che sono stati esaminati, in varie zone del diencefalo rostrale, aree che controllano i comportamenti esaminati in questo studio, come tic e sintomi relativi al OCD.

Questo ritrovamento suggerisce che le condizioni infiammatorie croniche indotte dalle esposizioni ripetute al GAS e l'infiammazione cerebrale conseguente, inclusa l'attivazione delle microglie, potrebbero giocare un ruolo fondamentale nell'alterazione cerebrale osservata nel modello animale attuale, probabilmente attraverso la produzione di citochine e neurotossine, come l'ossido nitrico (NO) e/o livelli anormali di glutammato, che potrebbero mediare direttamente l'infiammazione nervosa e il danno ai tessuti. La possibilità che l'esposizione ripetuta al GAS abbia portato a processi infiammatori nelle aree cerebrali rilevanti anche per la sindrome di Tourette è ulteriormente avvalorata dalle elevate concentrazioni di acido lattico rilevate nella corteccia prefrontale dei topi trattati con GAS. In condizioni fisiologiche, il lattato rappresenta il prodotto finale del metabolismo anaerobico ed è appena rilevabile nei cervelli di animali sperimentali sani (Macri et al., 2015).

Inoltre, come riportato da Chain et al. (2020), l'attivazione di CaMKII è un elemento cruciale nelle normali catene di segnalazione neuronale, portando all'attivazione trascrizionale e alla sintesi di neurotrasmettitori come la dopamina. Nella SC e nella PANDAS, la segnalazione mediata dagli autoanticorpi attraverso CaMKII attiva la tirosina idrossilasi nelle cellule neuronali, portando a un eccesso di sintesi di dopamina.

In altre parole, all'interno del contesto della PANDAS, si ritiene che i recettori della dopamina siano coinvolti nel processo patogenetico della malattia. Gli anticorpi derivati da individui affetti da PANDAS sono stati visti legarsi ai recettori della dopamina D1R e D2R. Questi anticorpi possono penetrare nelle cellule neuronali umane e potenzialmente contribuire alla manifestazione dei sintomi. L'attivazione dei recettori della dopamina potrebbe portare a un'attivazione cronica della CaMKII o a una regolazione di

altri geni correlati alla malattia, risultando nell'accumulo eccessivo di dopamina extracellulare (Blum et al., 2022; Chain et al., 2020; Rea et al., 2021).

Sorprendentemente, il 71,4% dei sieri prelevati da PANDAS con sintomatologia acuta ha presentato autoanticorpi positivi contro il recettore D1R e il 25,7% contro il recettore D2R. Questi risultati sono in netto contrasto con quelli ottenuti nello studio sulla SC, in cui sei dei sette soggetti avevano autoanticorpi anti-D2R positivi e solamente due (28,6%) presentavano anticorpi positivi contro il recettore D1R. Inoltre, è stato ipotizzato che l'ipodopaminergia possa essere un fattore rilevante in PANDAS. Il termine "ipodopaminergia" si riferisce a livelli bassi o a un malfunzionamento della neurotrasmissione della dopamina. È stata avanzata l'ipotesi che l'ipodopaminergia possa essere uno dei fattori sconosciuti che contribuiscono alla patogenesi della PANDAS (Blum et al., 2022; Chain et al., 2020). Un punto fondamentale è come questi anticorpi possano diventare un ausilio prezioso nella diagnosi clinica, consentendo di individuare con precisione l'encefalite dei gangli della base. L'uso dei saggi ELISA per gli autoanticorpi anti-neuronali e dei test di segnalazione del CaMKII ha dimostrato una sensibilità più elevata (91,4%) nella rilevazione di PANDAS rispetto agli attuali saggi di anticorpi clinicamente utilizzati, come ad esempio ASO, anti-DNaseB e ANA. In situazioni in cui gli anticorpi relativi al GAS non siano rilevabili, ma siano presenti sintomi psichiatrici insieme ad autoanticorpi anti-neuronali, andrebbe considerata l'ipotesi PANS, nell'ambito della diagnosi differenziale (Chain et al., 2020).

Tra i partecipanti del gruppo di controllo esaminati in questo studio, il 32% ha mostrato risultati positivi per almeno uno dei livelli di autoanticorpi rilevati tramite ELISA, ma nessuno di loro aveva un'attività di segnalazione elevata del CaMKII, suggerendo che gli autoanticorpi nei soggetti sani mancavano della capacità di attivare le cellule neuronali umane. È ben noto che gli autoanticorpi possono essere elevati per mesi o anni prima dello sviluppo di alcune sindromi autoimmuni, ed è noto che gli autoanticorpi possono essere presenti in popolazioni senza diagnosi a causa di infezioni e/o reattività incrociata degli autoanticorpi con antigeni microbici. Un particolare gruppo di autoanticorpi, gli autoanticorpi anti-lisoganglioside, si sono rivelati importanti nel contesto del PANDAS, con il 100% dei bambini PANDAS che presentavano almeno un autoanticorpo positivo. Due studi differenti citati nell'articolo di Chain e

collaboratori riportano risultati simili nelle singole analisi di autoanticorpi, sottolineando la necessità di considerare l'intero pannello di quattro autoanticorpi anti-neuronali e l'attivazione di CaMKII per confermare una diagnosi di PANDAS. Oltre a ciò, i livelli di autoanticorpi D1R e D2R erano associati all'evoluzione della malattia, in quanto diminuivano durante il miglioramento e aumentavano durante il peggioramento dei sintomi. (Chain et al., 2020).

In conclusione, è possibile notare come questa sindrome presenti delle caratteristiche complesse e sistemiche. Ogni aspetto descritto in questo capitolo si configura come un elemento interagente con gli altri: il microbiota comunica con il sistema immunitario, quest'ultimo innesca l'infiammazione, genera stress nell'organismo, che influenza a sua volta il comportamento. Ciò che risulta importante notare è che gli elementi nell'elenco appena fatto possono essere scambiati di posto e tutto continuerebbe ad avere senso. Ecco perché queste sindromi sembrano essere delle sfide per la medicina odierna. L'approccio iperspecialistico, che alle volte rischia di vedere la persona come divisa in parti, non riesce più a notare il sistema nella sua totalità, nella sua complessità.

Queste malattie necessitano di un approccio realmente integrato, che non privilegi nessun punto di vista, ma che tenti in modo assolutamente sincero di prendersi cura della persona a 360 gradi.

Nella prossima sezione saranno trattate le similitudini e le differenze esistenti tra sindrome PANS/PANDAS, encefaliti autoimmuni, disturbo dello spettro autistico (ASD) e deficit di attenzione e iperattività (ADHD).

Capitolo 3:

Distinti ma connessi

3.1 Encefaliti autoimmuni

L'encefalite autoimmune (AE) rappresenta un insieme di malattie cerebrali autoimmuni-infiammatorie caratterizzate dall'insorgenza improvvisa o graduale di sintomi neuropsichiatrici, dovuti a una risposta anomala del sistema immunitario nei confronti del sistema nervoso centrale. Nell'AE, il sistema immunitario attacca erroneamente il tessuto cerebrale, provocando infiammazione e disfunzioni (una causa scatenante di questo attacco sono le infezioni).

L'encefalite autoimmune è spesso associata ad anticorpi diretti contro antigeni presenti all'esterno delle cellule cerebrali, come recettori sinaptici e canali ionici. Questi autoanticorpi sono considerati generalmente patogeni poiché si legano direttamente a tali antigeni e contribuiscono all'insorgenza dei sintomi neurologici. Tra gli autoanticorpi più comuni riscontrati nei bambini affetti da AE vi sono quelli diretti contro il recettore N-metil-D-aspartato (NMDAR), la glicoproteina mielinica oligodendrocitaria (MOG) e la decarbossilasi dell'acido glutammico 65 (GAD65) (Cellucci et al., 2020; Gagliano et al., 2023).

Le manifestazioni neurologiche dell'encefalopatia autoimmune (AE) comprendono un cambiamento nel livello di coscienza, confusione, disturbi del sonno, problemi di movimento e crisi epilettiche. Circa un terzo dei pazienti con AE sperimenta movimenti insoliti, come atassia, corea, distonia, mioclono o tremore. La stragrande maggioranza dei pazienti con AE mostra qualche forma di deterioramento cognitivo, che è considerato un sintomo chiave. Nel contesto dell'AE pediatrica, sono comuni anche cambiamenti comportamentali come comportamenti ripetitivi o stereotipati, irritabilità, iperattività, ipersessualità, insonnia e accessi d'ira. I sintomi psichiatrici possono variare da oscillazioni dell'umore e lievi modifiche della personalità a psicosi acute, e si verificano in oltre il 50% dei pazienti con AE (Cellucci et al., 2020).

Tuttavia, è importante sottolineare che non tutti i bambini con una manifestazione clinica di AE presentano un autoanticorpo noto. La diagnosi di AE può essere complessa a causa della sovrapposizione di sintomi con altre malattie cerebrali infiammatorie, infezioni, disturbi metabolici e condizioni

psichiatriche. Pertanto, è necessario prendere in considerazione ulteriori criteri diagnostici. La diagnosi dell'encefalite autoimmune coinvolge diverse fasi. In primo luogo, è necessaria una prova di neuroinfiammazione basata su risultati paraclinici come la rilevazione dell'infiammazione nel liquido cerebrospinale (CSF) o prove derivanti da risonanza magnetica (MRI). L'aumento del numero di leucociti nel CSF (>5 cellule/mm³) e/o la presenza di bande oligoclonali sono osservati comunemente nei pazienti con AE. Inoltre, l'MRI può evidenziare anomalie in circa il 50% dei pazienti. Infine, per stabilire una diagnosi definitiva di AE, è necessario escludere ragionevolmente altre possibili cause di infiammazione del sistema nervoso centrale attraverso una valutazione clinica approfondita e gli opportuni test di laboratorio (Cellucci et al., 2020; Gagliano et al., 2023; Whiteley et al., 2021).

Tra il 14% e il 37% dei pazienti affetti da PANS presenta sintomi psicotici, come allucinazioni uditive o visive, disorganizzazione del pensiero e deliri. Questi sintomi psicotici spesso indicano un peggioramento a lungo termine della condizione. Va notato che la psicosi è anche una caratteristica comune nelle encefalopatie autoimmuni pediatriche (AE), come quelle legate al recettore NMDAR e all'encefalopatia di Hashimoto. L'AE può condividere molti sintomi con il PANS, tra cui problemi cognitivi, movimenti anomali, disturbi comportamentali e sintomi autonomici. In realtà, tutto lo spettro clinico psichiatrico dell'AE, che comprende scatti d'ira, cambiamenti comportamentali, agitazione, aggressività, deterioramento progressivo del linguaggio, iperattività ed ipersessualità, presenta una notevole sovrapposizione con il PANS (Gagliano et al., 2023).

Inoltre, Gagliano e colleghi (2023) riportano che alcuni autori hanno evidenziato delle differenze tra il PANS e l'AE, come la minore frequenza di crisi epilettiche e il minor deterioramento cognitivo nel PANS. Tuttavia, queste differenze sembrano più di natura quantitativa che qualitativa e, in teoria, sia il PANS che l'AE potrebbero essere considerati come due varianti dello stesso disturbo autoimmune dei gangli della base, caratterizzato da sintomi neuropsichiatrici scatenati da una reazione infiammatoria nel sistema nervoso centrale.

Inoltre, si stima che il 25% dei casi di Disturbo Ossessivo-Compulsivo (OCD) e/o dei disturbi dei tic pediatrici, come la sindrome di Tourette, abbia avuto origine come PANDAS. Inoltre, chi ha l'OCD ha

un aumento del 43% del rischio di sviluppare qualsiasi tipo di disturbo autoimmune. In aggiunta, l'OCD può manifestarsi durante il corso di malattie autoimmuni croniche del sistema nervoso centrale, come la sclerosi multipla, o malattie autoimmuni sistemiche come il lupus eritematoso sistemico. Attualmente, si crede che i sottotipi autoimmuni dell'OCD siano causati dall'effetto immunomediato di infezioni precedenti. I sintomi dell'OCD sono spesso riscontrati in bambini con PANS/PANDAS, simili alla febbre reumatica, glomerulonefrite e corea di Sydenham, dopo un'infezione da streptococco beta-emolitico di gruppo A (GABHS). È stato suggerito che i linfociti Th17 possano essere almeno in parte coinvolti come prerequisito per l'ingresso nel sistema nervoso centrale degli autoanticorpi e la conseguente attivazione delle microglie, contribuendo al deterioramento dei circuiti neurali nel PANS/PANDAS (come trattato più sopra), ma anche nell'AE post-infettivo (Gagliano et al., 2023).

È importante notare che alcune persone affette da AE possono presentare anche caratteristiche dello spettro autistico (ASD) o tratti autistici. Tuttavia, una diagnosi di ASD non impedisce lo sviluppo dell'AE e, in alcuni casi, l'AE può peggiorare i sintomi preesistenti di ASD (Whiteley et al., 2021).

L'età e lo sviluppo giocano un ruolo fondamentale nella manifestazione dell'AE. Ad esempio, negli adulti con AE è più comune la presenza di tumori sottostanti rispetto ai casi pediatrici. Pertanto, sia nei bambini che negli adulti sospettati di avere AE, è essenziale condurre esami approfonditi per una diagnosi accurata (Cellucci et al., 2020).

La relazione tra l'encefalite autoimmune e l'ADHD non è completamente chiara. Nonostante alcune ricerche abbiano esaminato marcatori di autoanticorpi nell'ADHD (De Vries et al., 2021), le prove rimangono limitate. Alcuni studi hanno indicato una maggiore presenza di anticorpi anti-cellule Purkinje nell'ADHD (Passarelli et al., 2013). Ci sono anche segnalazioni isolate di un'associazione tra l'ADHD e anticorpi diretti contro l'omogeneato del ganglio basale e il trasportatore della dopamina (Giana et al., 2015). Tuttavia, questi risultati non sono stati confermati in modo uniforme da studi multipli.

Per quanto riguarda la presentazione clinica nei bambini con AE associata a differenti autoanticorpi:

- L'AE associata all'autoanticorpo GAD65 può manifestarsi con sintomi come perdita di memoria, compromissione cognitiva, atassia cerebellare e crisi epilettiche del lobo temporale. Le immagini

della risonanza magnetica possono mostrare lesioni che coinvolgono il sistema limbico, il cervelletto e i cortici con eventuali segni di atrofia. Inoltre, l'EEG può rivelare scariche epilettiformi.

- L'AE associata all'autoanticorpo MOG può manifestarsi come encefalomielite disseminata acuta, neurite ottica, mielite trasversa, encefalite corticale con crisi epilettiche, encefalite del tronco cerebrale o meningoencefalite senza demielinizzazione. Le immagini della risonanza magnetica possono mostrare lesioni focali o multifocali della sostanza bianca.
- L'AE associata all'autoanticorpo NMDAR è caratterizzata da sintomi psichiatrici seguiti da disturbi del movimento e disfunzioni autonome. Sebbene le immagini della risonanza magnetica siano spesso normali inizialmente, possono successivamente evidenziare coinvolgimento del sistema limbico. Inoltre, il EEG può mostrare caratteristiche come il modello "delta brush" e la presenza di spindles estremamente accentuati, correlati all'encefalite anti-NMDAR (Cellucci et al., 2020).

Il collegamento tra l'encefalite autoimmune e PANDAS/PANS si basa sulla disregolazione del sistema immunitario riscontrata in entrambe queste condizioni. In entrambi i casi, c'è evidenza di una risposta immunitaria anormale che provoca infiammazione cerebrale. Ad esempio, studi hanno mostrato livelli elevati di autoanticorpi antineuronali che attaccano specifici recettori nella regione del ganglio basale del cervello nei pazienti con PANDAS/PANS (Gagliano et al., 2023). Si ritiene che questi autoanticorpi contribuiscano a disfunzioni neuronali e ai sintomi neuropsichiatrici successivi (Platt et al., 2020).

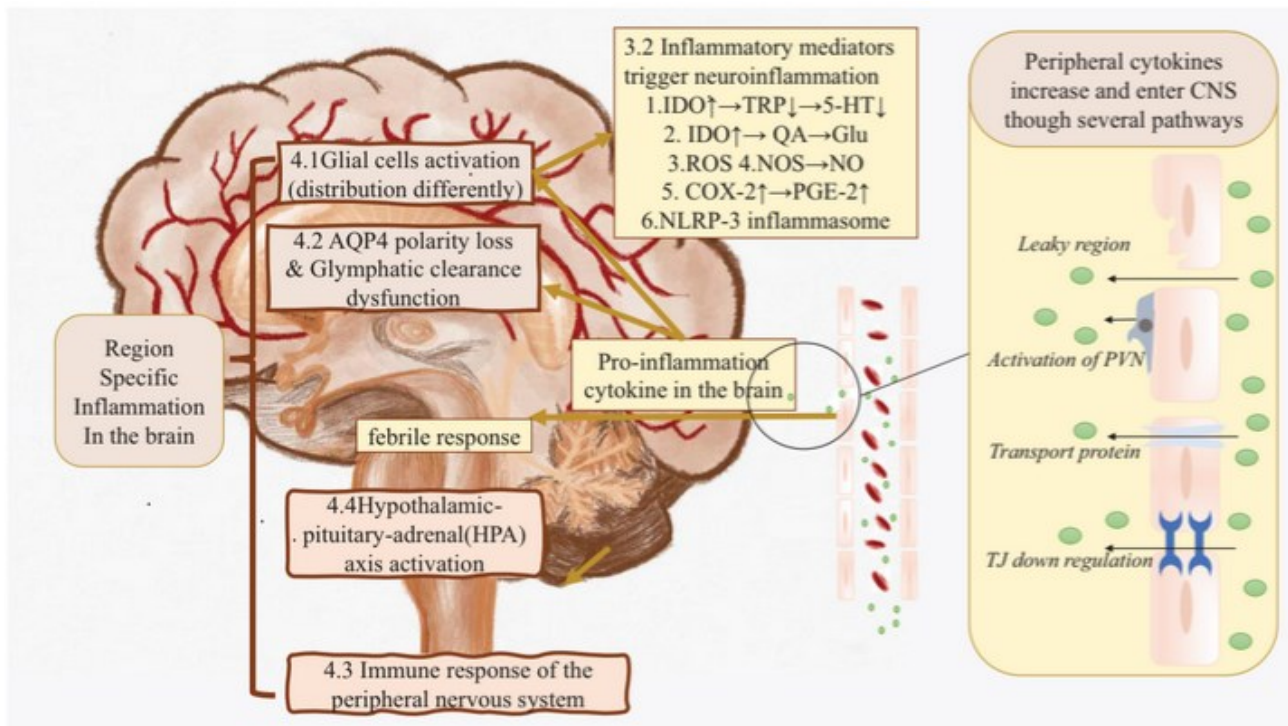


Figura 1 (Sun et al., 2022).

L'origine dell'infiammazione periferica induce la neuroinfiammazione. Lato destro: Nel contesto di un'infiammazione sistemica, si verificano produzioni di citochine infiammatorie a livello periferico. Queste citochine potrebbero raggiungere direttamente il sistema nervoso centrale (CNS) o causare una compromissione della barriera ematoencefalica (BBB), provocando infine un aumento delle citochine pro-infiammatorie nel cervello. Lato sinistro: Queste citochine nel CNS scatenano una reazione infiammatoria attivando le cellule gliali e causando disfunzioni nella clearance glinfatica, tra altre cose. Parte marrone: Questi fattori possono contribuire all'insorgenza di una neuroinfiammazione specifica in determinate regioni cerebrali (Sun et al., 2022).

Oltre alla sindrome presa in esame in questo lavoro, l'infiammazione, la neuroinfiammazione, stress, problemi in gravidanza e nel microbiota sono associati anche con disturbi quali ADHD e ASD.

3.2 ASD e ADHD: un punto di vista differente

3.2.1 Neurosviluppo, ASD e ADHD

Lo sviluppo del cervello e del comportamento nei neonati è un processo dinamico e prolungato che inizia alcune settimane dopo il concepimento con la formazione del sistema nervoso centrale (SNC). Questo processo coinvolge fasi come la neurulazione, la migrazione dei neuroni e la formazione delle sinapsi, tra altre. Prima della nascita, tutte le strutture del sistema nervoso si sviluppano, sebbene con diversi gradi di maturazione, e il processo di crescita continua dopo la nascita fino all'età adulta, quando raggiunge la sua

piena espressione. I primi due anni di vita del neonato sono caratterizzati da rapidi cambiamenti nel sistema nervoso, tra cui un significativo aumento della crescita delle connessioni sinaptiche, la proliferazione delle cellule gliali (come gli astrociti, le microglie e gli oligodendrociti) e un aumento della mielinizzazione. Questi cambiamenti portano al raddoppio o più delle dimensioni del cervello rispetto alla nascita. Insieme alla crescita strutturale, si sviluppano anche rapidamente reti funzionali come quelle uditive, visive e sensoriomotorie nei primi anni di vita, consentendo l'acquisizione di abilità sempre più complesse. Lo sviluppo neurologico del neonato è influenzato da precisi meccanismi temporali di formazione dei circuiti cerebrali e dalle vie di segnalazione di ormoni, neurotrasmettitori e cellule del sistema immunitario (Hunter et al., 2023).

L'attivazione immunitaria materna (MIA) è il termine utilizzato per descrivere l'attivazione del sistema immunitario delle madri durante la gravidanza, un fenomeno che può avere conseguenze sullo sviluppo fetale e aumentare il rischio di sviluppare specifici disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini, tra cui il disturbo dello spettro autistico (ASD) e il deficit da attenzione e iperattività (ADHD) (Gagliano et al., 2023; Martino et al., 2020; Trifonova et al.; 2022). Diversi studi hanno esplorato la possibile connessione tra infezioni contratte durante la gravidanza e la successiva diagnosi di ASD nei bambini. Uno studio di meta-analisi ha confermato l'associazione tra infezioni contratte durante la gravidanza e un aumento del rischio di sviluppare l'ASD nei bambini, soprattutto quando le infezioni erano gravi e richiedevano l'ospedalizzazione della madre. Questo dato è stato osservato anche per l'ADHD, madri con una storia di malattie autoimmuni e infezioni sono associate a una maggiore frequenza del disturbo nei figli. Uno studio basato sui registri nazionali danesi ha identificato un aumento del 12% nei casi di ADHD quando c'è una storia materna di diabete di tipo 1, epatite autoimmune, psoriasi, spondilite anchilosante o tireotossicosi. Altri studi hanno segnalato aumenti che vanno dal 20% fino all'80% quando la madre ha una storia di malattie come l'ipotiroidismo o la sclerosi multipla (Gagliano et al., 2023; Martino et al., 2020; Otten et al., 2022; Trifonova et al., 2022).

Sembrerebbe che agenti patogeni diversi possano avere effetti differenti sullo sviluppo cerebrale fetale. In secondo luogo, il momento in cui avviene l'infezione durante la gravidanza influisce sullo sviluppo

cerebrale del feto, a seconda che l'infezione si verifichi nelle prime fasi della gravidanza o più tardi (Diaz Heijtz et al., 2023; Hunter et al., 2023).

Anche per l'ADHD, la ricerca suggerisce che ci potrebbe essere un aumento del rischio nei bambini che sono stati esposti a infezioni che richiedevano l'ospedalizzazione o il trattamento anti-infettivo. Nello specifico, sembra esserci un aumento del 109% del rischio di ADHD nei bambini che hanno subito infezioni gravi che richiedevano l'ospedalizzazione e un aumento del 56% per coloro che hanno ricevuto trattamenti anti-infettivi. Inoltre, l'uso di antibiotici nei primi due anni di vita è stato associato a un aumento del rischio di ADHD, che può variare dal 10% al 60% (Martino et al., 2020). Tuttavia, come sottolineano gli autori, è importante evidenziare che questi studi epidemiologici finora non forniscono una prova definitiva di una relazione di causa-effetto.

In ogni caso, è importante sottolineare che, sebbene esistano prove che supportano l'associazione tra l'attivazione immunitaria materna e i disturbi dello sviluppo neurologico, l'impatto su larga scala di questa associazione potrebbe non essere significativo, considerando che le infezioni durante la gravidanza sono relativamente comuni. Tuttavia, è essenziale tenere presente che l'attivazione immunitaria materna è solo uno dei molti fattori che contribuiscono allo sviluppo di ASD, ADHD e di altri disturbi dello sviluppo neurologico (Martino et al., 2020; Trifonova et al., 2023).

Inoltre, lo studio di Whiteley et al. (2021), evidenzia una relazione tra una storia familiare di malattie autoimmuni e un aumento del rischio di autismo nei bambini. Ciò suggerisce che fattori genetici comuni o modifiche epigenetiche possano contribuire sia alle malattie autoimmuni che all'ASD. Inoltre, è stata indagata l'azione degli autoanticorpi materni come possibili fattori eziologici nello sviluppo dell'ASD. Questi autoanticorpi possono attraversare la placenta durante la gravidanza e influenzare lo sviluppo cerebrale fetale. Le modifiche epigenetiche indotte da questi autoanticorpi possono alterare i normali modelli di espressione dei geni e contribuire allo sviluppo dell'ASD.

L'autore riporta inoltre che anche l'infiammazione è stata indicata come un fattore contribuente all'ASD. Studi hanno segnalato anomalie legate al comportamento immunitario, alle allergie, alle funzioni delle cellule mastocitarie e ai processi infiammatori in individui con ASD. Le risposte infiammatorie sono

eventi complessi che coinvolgono molteplici indicatori di una connessione significativa tra l'infiammazione e l'ASD. La presenza di un sistema immunitario "sovrrareattivo" può portare a una disregolazione e contribuire allo sviluppo dell'ASD.

Dal punto di vista dei marcatori immuno-infiammatori, la ricerca ha dimostrato che nelle persone affette dalla sindrome di Tourette (TS), spesso associata all'ADHD, si osservano reazioni immunitarie periferiche orientate verso meccanismi pro-infiammatori. Oltre ai marcatori infiammatori, una revisione sistematica ha analizzato l'infiammazione nei bambini e negli adolescenti affetti da disturbi neuropsichiatrici, tra cui l'ADHD. Questa revisione ha messo in evidenza la presenza di segni di infiammazione in individui con ADHD, suggerendo un possibile ruolo della neuroinfiammazione nella fisiopatologia di questo disturbo. (Petra et al., 2015).

In ogni caso, l'autore sottolinea il fatto che nonostante tali risultati offrano un primo indizio di una correlazione tra infiammazione e ADHD, ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire se esista una relazione causale e per comprenderne appieno i meccanismi coinvolti. Sono necessari studi prospettici su un numero più ampio di individui e ricerche longitudinali per approfondire la complessa relazione tra disregolazione del sistema immunitario, infiammazione e ADHD.

3.2.2 Microbiota, antibiotici e sviluppo

In uno studio prodotto da Lynch et al. (2023), gli autori hanno dimostrato che anche brevi periodi di esposizione agli antibiotici durante il primo mese di vita hanno effetti duraturi sulla composizione del microbiota intestinale in adolescenza, indipendentemente dal momento in cui è avvenuta l'esposizione. I ricercatori hanno notato una significativa perdita di diversità e un aumento nell'abbondanza di batteri potenzialmente patogeni come *Escherichia/Shigella*, *Staphylococcus* e *Clostridium*. Quest'ultima osservazione è interessante poiché il *Clostridium* è stato precedentemente associato all'ASD ed agli spesso copresenti problemi gastrointestinali. Inoltre, uno studio recente ha rilevato che i neonati con un'alta probabilità di sviluppare l'ASD avevano una maggiore presenza di specie di *Clostridium* rispetto ai neonati a bassa probabilità (Zuffa et al., 2023).

L'amigdala è un nodo chiave nel circuito corticolimbico coinvolto nell'elaborazione e nella regolazione delle emozioni ed è particolarmente sensibile ai segnali provenienti dal microbiota intestinale. Si è scoperto che il microbiota intestinale è necessario per la forma e la connettività normali dei neuroni piramidali nell'amigdala basolaterale (Cryan et al., 2020), e questa ristrutturazione neurale potrebbe contribuire alla risposta esagerata dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) anche in caso di una perturbazione del microbiota intestinale nei primi anni di vita. Questo può portare a effetti sottili, ma di lunga durata, sulla maturazione delle cellule microgliali nell'amigdala basolaterale in adolescenza, con un aumento significativo dell'attività delle microglie in tutti i gruppi di trattamento (Diaz Heijtz et al., 2023). Tali risultati suggeriscono la presenza di periodi critici nei primi anni di vita in cui il microbiota intestinale svolge un ruolo fondamentale nella modulazione dei processi di sviluppo che influenzeranno successivamente la funzione cerebrale e il comportamento. La maturazione e la specializzazione del microbiota intestinale durante questo periodo di sviluppo sono influenzate da una combinazione di fattori genetici ed ambientali come il tipo di parto, l'alimentazione, le infezioni o le malattie, i farmaci e gli antibiotici. È interessante notare che questi periodi di plasticità microbica nei primi anni di vita coincidono con periodi critici nello sviluppo neurologico dell'ospite e con l'inizio di diversi disturbi del neurosviluppo. Pertanto, è stato suggerito che le perturbazioni della normale traiettoria di sviluppo del microbiota intestinale possano avere effetti duraturi sulla neurofisiologia e potrebbero essere un fattore contribuyente nella psicopatologia dell'infanzia (Hunter et al., 2023; Lynch et al., 2023).

Alcuni dei batteri come *Alistipes*, *Bacteroides*, *Odoribacter* e *Lachnospiracea*, che sono importanti produttori di acidi grassi a catena corta (SCFA) come l'acetato e il butirato, sono risultati ridotti nei topi trattati con antibiotici. Gli SCFA non solo regolano la funzione della barriera intestinale, ma agiscono anche come messaggeri chiave nella comunicazione tra intestino e cervello. È interessante notare che una minore abbondanza di batteri produttori di SCFA è stata associata a uno stato infiammatorio aumentato e a disturbi dell'umore (Lynch et al., 2023).

Una revisione sistematica, basata su una meta-analisi quantitativa di 10 studi umani, ha indicato un aumento del rischio di ADHD in seguito all'esposizione prenatale agli antibiotici. Tuttavia, tale aumento

di rischio non è stato riscontrato dopo l'esposizione postnatale nei primi due anni di vita. Un altro studio suggerisce che l'esposizione precoce agli antibiotici sembra influire solo sul rischio di ADHD nei neonati nati prematuri. Non solo la composizione microbica dei neonati prematuri risulta significativamente diversa rispetto a quella dei neonati a termine dopo la nascita, ma sembra anche evolvere in modo differente. Inoltre, studi condotti su roditori suggeriscono che l'esposizione agli antibiotici durante il periodo peri-natale può influenzare il comportamento sociale, l'ansia e l'aggressività, oltre a causare modifiche nella composizione del microbioma intestinale. In sintesi, sia i risultati umani che quelli ottenuti da studi sugli animali indicano che l'esposizione prenatale agli antibiotici potrebbe costituire un possibile fattore di rischio per lo sviluppo dell'ADHD e suggeriscono che un precoce alterazione del microbioma intestinale causata dagli antibiotici potrebbe interferire con lo sviluppo neurologico (Otten et al., 2022). Inoltre, da due studi condotti su roditori emerge che gli effetti comportamentali negativi degli antibiotici possono essere prevenuti mediante l'assunzione di probiotici in concomitanza. Questo suggerisce un possibile effetto protettivo di un intervento probiotico precoce. Il fatto che l'aggiunta di probiotici prevenga gli effetti comportamentali negativi degli antibiotici fornisce un solido supporto all'ipotesi che tali effetti siano causati da una perturbazione del microbioma intestinale. Uno studio di Partty et al. (2015) estende tali scoperte all'essere umano, concludendo che, da uno studio clinico randomizzato su 75 neonati, la supplementazione con probiotici nei primi sei mesi di vita potrebbe ridurre il rischio di sviluppare disturbi neuropsichiatrici durante l'infanzia (Otten et al., 2022).

In riferimento al disturbo dello spettro autistico, numerosi studi trasversali hanno segnalato una composizione alterata del microbiota intestinale in bambini e adolescenti con ASD, caratterizzata da una minore diversità di batteri intestinali e una carenza di batteri potenzialmente benefici come le specie di *Bifidobacterium*. A 5 mesi di età, infatti, i neonati ad alto rischio di ASD avevano meno *Bifidobacterium* e più *Clostridium* e *Klebsiella* rispetto ai neonati a basso rischio. A livello metabolico, è stato osservato che alcuni metaboliti neuroattivi derivati dal microbiota intestinale sono elevati in un gruppo di bambini con ASD. Questi metaboliti includono il 4-etilfenilsolfato, il p-cresilsolfato e altre molecole fenoliche correlate (Zuffa et al., 2023).

Per quanto riguarda l'ADHD, invece, alcuni studi hanno segnalato differenze nella composizione tassonomica delle colonie microbiche intestinali tra individui con ADHD e giovani normotipici. Ad esempio, una minore abbondanza di *Faecalibacterium* spp., associata a una deviazione anti-infiammatoria delle risposte immunitarie, è stata correlata a punteggi di gravità più elevati dell'ADHD. D'altra parte, un'abbondanza aumentata di alcuni generi come il *Bifidobacterium* è stata riscontrata negli adolescenti/adulti con ADHD, ma questa constatazione rimane oggetto di discussione (Martino et al., 2020).

3.2.3 Aspetti infiammatori, strutturali e funzionali

Le evidenze disponibili suggeriscono una possibile associazione tra disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit di attenzione e iperattività ed encefalopatia autoimmune. Diversi studi hanno esplorato questa relazione, offrendo importanti spunti.

Innanzitutto, è stato notato che gli individui con ASD possono essere predisposti all'attivazione autoimmune e infiammatoria, indicando la possibile condivisione di meccanismi sottostanti tra ASD e condizioni autoimmuni. È importante sottolineare che una diagnosi di ASD non protegge dalla comparsa dell'encefalopatia autoimmune e potrebbe addirittura accentuare le caratteristiche preesistenti dell'ASD, pertanto nella diagnosi, si dovrebbe considerare la possibile co-occorrenza delle due condizioni. Inoltre, l'infiammazione è stata implicata come un fattore rilevante sia nell'AE che in alcuni casi di ASD, con l'uso di agenti immunomodulatori come l'immunoglobulina intravenosa (IVIG) o i corticosteroidi che hanno dimostrato di essere promettenti nel trattamento dei sintomi principali dell'encefalite (Whiteley et al., 2021).

Oltre all'immunità e allo stato infiammatorio, esistono evidenze che suggeriscono una possibile connessione tra la compromissione della funzionalità della barriera emato-encefalica (BBB) sia in ASD che nell'ADHD. La BBB è una barriera protettiva che separa il flusso sanguigno dal cervello, controllando il passaggio di sostanze dentro e fuori il cervello. Quando la funzionalità della BBB è compromessa,

possono verificarsi aumenti nella permeabilità, consentendo a sostanze nocive di accedere al cervello e potenzialmente contribuire a disturbi dello sviluppo neurologico come ASD e ADHD (Petra et al., 2015). La ricerca di neuroimaging ha supportato teorie che indicano una maturazione accelerata o ritardata all'interno delle vie cortico-bassali associate all'ADHD. Questi modelli di connettività anomala potrebbero riflettere anomalie nei processi neurosviluppo di base come la formazione sinaptica, la neuroplasticità, la neurogenesi e la migrazione neuronale. Sebbene non sia ancora pienamente compreso come la compromissione della BBB sia direttamente correlata all'ASD e all'ADHD, si ritiene che un malfunzionamento nella comunicazione tra il sistema immunitario, il microbiota e il sistema nervoso centrale possa svolgere un ruolo. Ciò suggerisce che perturbazioni nei processi immunitari potrebbero contribuire a uno sviluppo cerebrale alterato e aumentare il rischio di disturbi neurosviluppo (Hansen et al., 2021; Martino et al., 2020; Trifonova et al., 2023).

Diverse ricerche hanno identificato la regressione come un elemento significativo nell'inizio dei sintomi dell'ASD, con alcuni autori che sostengono che possa essere una caratteristica comune invece che eccezionale. La regressione, che implica la perdita di abilità precedentemente acquisite e di tappe dello sviluppo, è anche un tratto distintivo dell'encefalite anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDA). L'analisi dei modelli di insorgenza dell'encefalite anti-NMDA, soprattutto nei bambini, ha mostrato che vari comportamenti sono associati a questa condizione, compresi quelli che costituiscono i sintomi centrali utilizzati per diagnosticare l'autismo idiopatico, come la perdita del linguaggio, l'ecolalia e la diminuzione dell'interesse per l'ambiente circostante. Inoltre, sono stati segnalati casi di bambini che hanno sperimentato la regressione autistica e successivamente sono stati diagnosticati con encefalite anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDA). Caratteristiche chiave quali: perdita di reattività all'ambiente, perdita della reciprocità sociale e perdita del linguaggio, coincidono precisamente con i sintomi principali dell'ASD (Whiteley et al., 2021).

Per quanto riguarda l'aspetto maggiormente funzionale, uno studio condotto da Segal et al. (2023), ha indagato il volume della materia grigia in sei differenti condizioni, tra cui l'ADHD e l'ASD. L'analisi ha rivelato una maggiore sovrapposizione dei risultati nella zona che comprende la rete di

salianza/attenzione ventrale in cinque dei sei disturbi presi in considerazione. Per quanto riguarda l'ADHD, sembrano essere interessate le reti di attenzione dorsale e le regioni temporali mediane, suggerendo che le deviazioni nelle dimensioni del volume di materia grigia colpiscano questi sistemi in modo specifico per il disturbo.

L'ASD invece, ha presentato risultati significativi nelle regioni visive, parietali e frontali del cervello, mentre a livello di reti neurali, tutte le reti corticali, ad eccezione del *Default Mode Network*, sono state coinvolte nell'ASD. Si è riscontrato che l'ASD è associato a una crescita cerebrale accelerata e disregolata, soprattutto nelle cortecce delle regioni temporali, parietali e frontali durante l'infanzia. Non è ancora chiaro se questi aumenti nella crescita cerebrale persistano nell'età adulta e possano spiegare le scoperte attuali (Segal et al., 2022).

Un altro studio pubblicato nel 2023 da Jiang e colleghi, suggerisce invece che le connessioni strutturali alterate nei bambini con ASD possono essere raggruppate in cinque reti individuali che comprendono il *Default Mode Network* (risultato non significativo nella ricerca di Segal et al.), motorie, visive e di riconoscimento facciale, comprensione del linguaggio e memoria, e funzioni di ricompensa. Il cluster più esteso del lobo frontale coinvolgeva le regioni orbitofrontali e le loro connessioni con il ganglio basale.

Sempre nel 2023 Lin et al., hanno esaminato le differenze dei network cerebrali tra i gruppi ASD con co-occorrente sintomatologia ADHD e ASD senza sintomatologia. Sono state svolte tre analisi: a livello nodale, a livello globale e a livello di connettività. A livello nodale, hanno osservato che l'ASD in concomitanza con l'ADHD presentava una disorganizzazione topologica nelle regioni temporali e occipitali rispetto al gruppo ASD. A livello globale, non hanno riscontrato differenze significative tra ASD con ADHD e ASD "puro". Tuttavia, a livello di connettività, l'analisi basata sul network ha evidenziato che l'ASD in comorbilità con l'ADHD mostrava una connettività funzionale aumentata tra le regioni prefrontali e frontoparietali, nonché tra le regioni orbitofrontali e occipitali, rispetto all'ASD. L'ippocampo è emerso come la regione comune nelle anomalie di connettività funzionale tra ASD con ADHD e ASD senza co-occorrenza, se comparati con i soggetti neurotipici.

Questi risultati ci fanno comprendere come questi disturbi nel neurosviluppo non sempre siano facilmente distinguibili o completamente separati ed indipendenti. Ciò rende la diagnosi sia clinica che laboratoriale complessa e difficile.

Anche la sindrome PANS/PANDAS è talvolta diagnosticata erroneamente come disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), sindrome di Tourette, ASD, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, anoressia e altri disturbi psichiatrici. La presenza di rituali ossessivi, interessi fissi, stereotipie e problemi di contatto visivo possono essere confusi con l'ASD nei bambini più piccoli. Una delle sfide nel distinguere tra ASD, ADHD e PANS/PANDAS risiede nei loro sintomi sovrapposti. Rituali ossessivi, mancanza di contatto visivo, comportamenti stereotipati possono essere erroneamente attribuiti all'ASD, mentre irritabilità, aggressività, ansia e irrequietezza possono essere confusi con l'ADHD. (Trifonova et al., 2023; Dolce et al., 2022).

Inoltre, come evidenziato nei paragrafi precedenti tutti questi disturbi sembrano condividere, perlomeno in alcuni casi, caratteristiche sul lato immunitario, infiammatorio/neuroinfiammatorio e microbico. Alcuni ricercatori hanno persino suggerito che queste patologie possano avere una base comune nell'encefalite autoimmune. In ogni caso, non si hanno ancora marker biologici ben definiti per nessuno di questi disturbi. Nella prossima sezione affronteremo le ultime scoperte che potrebbero aiutare nel diagnosticare le patologie in questione e ad approfondire le caratteristiche ad esse sottostanti.

3.3 Nuove scoperte

In questa sezione saranno esplorate diverse scoperte che, negli ultimi tempi, hanno permesso di comprendere meglio alcuni aspetti legati ai disturbi presi in esame in questo lavoro.

Sono diverse le aree che verranno prese in considerazione, alcune direttamente legate a una delle patologie, altre saranno trattate in riferimento ad una prospettiva più ampia, nella speranza che possano essere il primo spunto per ricerche future maggiormente specifiche.

Un primo studio fa riferimento ad una “firma” neurobiologica presente e riscontrata nei cervelli di persone adulte, che avevano avuto esperienze avverse nei precedenti otto anni di vita. Il modello ha rivelato come tipi specifici di avversità si riflettano in cambiamenti nelle regioni cerebrali, evidenziando

ad esempio uno sviluppo accelerato o ritardato in risposta a differenti tipi di avversità, ad esempio le avversità psicosociali. Questi risultati possono spiegare la manifestazione di sintomi di ansia e un'eccessiva attivazione del sistema di risposta allo stress dopo l'esposizione ad avversità moderate, con potenziali conseguenze neurotossiche (Holz et al., 2023). Queste scoperte contribuiscono alla comprensione di come le avversità influiscano sulla plasticità cerebrale, con implicazioni rilevanti per la ricerca sullo sviluppo e sulle malattie neuropsichiatriche.

Se pensiamo ad un ragazzo con la PANS/PANDAS, non è difficile immaginare lo stress sociale a cui è sottoposto. In particolare, la sintomatologia ticcosa, è l'aspetto più visibile e maggiormente stigmatizzante. Si potrebbe ipotizzare un contributo di questa modificazione cerebrale al mantenimento di alcuni stati ansiogeni ed infiammatori, i quali innescherebbero un circolo vizioso con la sindrome stessa. Questo incrocio di fattori potrebbe persino portare ad atti estremi.

Ad esempio, uno studio svedese ha evidenziato un rischio di autolesionismo e suicidio anche tra i pazienti PANS/PANDAS. I risultati del sondaggio suggeriscono che una parte significativa degli individui con PANS e disturbi immunopsichiatrici, manifesta comportamenti autolesionisti gravi, caratterizzati da elevata frequenza, utilizzo di metodi violenti, esordio in giovane età e sovrapposizione con comportamenti suicidi (Gerland et al., 2023).

Per quanto riguarda il lato maggiormente biologico invece, uno studio pubblicato nel 2023 riporta un possibile biomarcatore per l'infiammazione cerebrale.

Le gelatinasi, in particolare la metalloproteasi di matrice 2 (MMP-2) e la MMP-9, rivestono un ruolo essenziale nella capacità dei leucociti di attraversare la barriera del parenchima cerebrale durante la neuroinfiammazione e nell'integrità funzionale di questa barriera. Utilizzando un modello di encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE) nei topi, simile alla sclerosi multipla umana, è emerso che i leucociti iniziano a penetrare la barriera endoteliale e si accumulano in uno spazio perivascolare specifico. Questo processo avviene prima dell'insorgenza dei sintomi di EAE, evidenziando l'importante ruolo di questa sezione nella funzione della barriera emato-encefalica. Le gelatinasi, in particolare MMP-2 e MMP-9, vengono attivate solo nei siti di penetrazione dei leucociti nel parenchima cerebrale e

rappresentano un indicatore precoce dell'infiltrazione dei leucociti nel cervello durante la neuroinfiammazione, fornendo così un possibile marcatore di questa condizione. La MMP-2 è presente in modo costitutivo nel cervello non infiammato, ma durante la neuroinfiammazione sia la MMP-2 che la MMP-9 mostrano un aumento dell'attività, ciò suggerisce un potenziale ruolo (sia benefico che dannoso) di queste gelatinasi sulla BBB.

Gli autori riportano che le MMP-9 sembrano avere un impatto diretto sulla struttura della barriera astrocitaria, una barriera formata da cellule gliali che protegge il cervello. Oltre a ciò, l'attività delle gelatinasi sembra influenzare la comunicazione tra gli astrociti, cellule gliali specializzate, e i neuroni.

Inoltre, è emerso che la frammentazione di NrCAM (una molecola precedentemente non associata alla barriera emato-encefalica) e VCAM-1 (un substrato delle gelatinasi) da parte delle gelatinasi, potrebbe influenzare la comunicazione tra neuroni e la penetrazione delle cellule immunitarie nel cervello (Burmeister et al., 2023).

Sempre nel 2023, un altro studio ha riportato un'associazione positiva tra una via di segnalazione, denominata mTOR (target mammifero per la rapamicina) e i disturbi neuropsichiatrici, in particolare tra ASD e PANS.

L'attivazione della via di segnalazione mTOR svolge un ruolo significativo in entrambe le condizioni, contribuendo allo sviluppo di patologie neurologiche. Un aumento dell'attività di CaMKII (già menzionata nelle sezioni precedenti) è direttamente correlato all'attivazione di mTOR, e questo legame è mediato dalla concentrazione intracellulare di ioni calcio (Ca^{2+}), influenzata dagli aminoacidi circolanti.

Tale attivazione ha implicazioni cliniche nell'ambito delle patologie neuropsichiatriche autoimmuni.

Sebbene l'ASD non sia tradizionalmente classificato come una malattia immunitaria, come abbiamo visto recenti evidenze suggeriscono un ruolo cruciale del sistema immunitario e dell'infiammazione cronica nella sua patogenesi. La neuroinfiammazione e l'iperattivazione della microglia, sono state riscontrate in soggetti con ASD. La neuroinfiammazione, i disordini immunitari, il disfunzionamento mitocondriale e la deregolazione di mTOR sono considerati punti centrali per le terapie basate sui meccanismi delle patologie neuropsichiatriche (Trifonova et al., 2023).

La comprensione di queste interconnessioni può aprire nuove prospettive terapeutiche per tali condizioni complesse, ma soprattutto, getta un ponte tra i meccanismi alla base della PANS e dell'ASD, proponendo una possibile evidenza che alcuni casi di queste patologie siano effettivamente legati a meccanismi neuroinfiammatori comuni.

In ogni caso, Gagliano e colleghi (2023) riportano delle distinzioni tra questi disturbi, ricavati attraverso l'analisi dei metaboliti. Questo studio conferma che il profilo metabolomico nel siero distingue il PANS sia dall'ASD che dai soggetti neurotipici, identificando il PANS come una condizione patologica distinta. Tuttavia, sia il PANS che l'ASD mostrano anomalie nei metaboliti come triptofano e glicina, suggerendo una possibile disfunzione dei recettori NMDA-R in entrambe le condizioni.

In particolare, l'ASD presenta un profilo metabolico caratterizzato da concentrazioni ridotte di glucosio e piruvato, ma è anche presente un aumento di lattato.

Inoltre, viene suggerito che una riduzione di triptofano nel siero potrebbe essere un elemento discriminante nella patofisiologia del PANS rispetto all'ASD (Gagliano et al., 2022).

Sempre riguardo i metaboliti, Sanmarco et al. (2023) hanno osservato che il lattato (sostanza prodotta da alcuni batteri intestinali) sembra svolgere un ruolo comune nelle malattie autoimmuni. Questi risultati suggeriscono un ruolo cruciale delle cellule dendritiche (DC) in questo tipo di disturbi. Il metabolismo e i metaboliti, inclusi quelli prodotti dai batteri intestinali, sembrano avere un impatto significativo sulla funzione delle DC, aprendo la strada a potenziali terapie probiotiche per modulare le risposte autoimmuni (Sanmarco et al., 2023).

Per quanto riguarda il deficit da attenzione e iperattività, invece, una ricerca recente ha proposto un legame tra i livelli di acetilcolina e dopamina con questo disturbo.

L'acetilcolina (ACh) e la dopamina (DA) sono due sostanze neuromodulatrici centrali nei processi cerebrali come attenzione, apprendimento e motivazione. Lo studio di Krok et al. (2023) riporta che, contrariamente a quanto si è sempre pensato, queste sostanze sarebbero legate tra loro in un ciclo continuo di scambi di volume. In altre parole, si è visto che ad alti livelli di dopamina corrispondevano bassi livelli di acetilcolina e viceversa.

Per quanto concerne l'acetilcolina, gli interneuroni colinergici striatali (CINs) regolano il rilascio di ACh, con pause durante situazioni ricompensate agevolanti per l'apprendimento. Tuttavia, la dinamica di ACh al di fuori di tali contesti è meno chiara. Contrariamente, la dinamica della dopamina è più definita, con rapidi aumenti durante le ricompense che supportano l'apprendimento. Anomalie in queste fluttuazioni sarebbero associate all'ADHD, specie l'impulsività (Krok et al., 2023). Questa scoperta potrebbe portare alla formulazione di nuove vie di intervento per il disturbo e ad una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti.

Un altro dato interessante, specificatamente legato alla PANS/PANDAS, si riscontra nelle ricerche pubblicate negli ultimi anni da alcuni ricercatori, che hanno osservato sintomatologie simili in infezioni derivanti dal Varicella Zoster Virus (VZV) e persino dal COVID-19.

Le infezioni virali o batteriche nei bambini, come abbiamo visto, possono scatenare reazioni infiammatorie autoimmuni dovute a somiglianze nelle strutture molecolari tra i patogeni e i tessuti normali, portando a risposte immunitarie anomale. Le infezioni da riattivazione del virus Varicella Zoster latente possono causare problemi neurologici come cerebellite, nevralgia post-erpetica, meningoencefalite, vasculopatia e mielopatia (Dahiya et al., 2023).

L'autore riporta due casi clinici che coinvolgono due bambini, un ragazzo di 6 anni e una ragazza di 10, che hanno sviluppato una sindrome neuro-psichiatrica 3-6 settimane dopo aver contratto un'infezione da VZV. Il ragazzo ha mostrato sintomi di sindrome miastenica, cambiamenti comportamentali e regressione nelle performance scolastiche, rispondendo positivamente alla terapia con steroidi. La ragazza ha manifestato insonnia, agitazione, regressione comportamentale e lievi problemi motori, anch'essa ha avuto una notevole risposta alla terapia con steroidi.

Questi casi suggeriscono che una reazione autoimmune di questo tipo possa causare una sindrome psichiatrica post-infettiva. Entrambi i casi soddisfano i criteri diagnostici per un'origine autoimmune nell'encefalite pediatrica, presentando una varietà di sintomi neurologici e comportamentali.

Un paziente ha sviluppato sintomi comportamentali progressivi, tra cui insonnia, ansia, agitazione e allucinazioni. Questa condizione ha causato una diminuzione dell'attività metabolica nelle regioni

cerebrali parietali e occipitali destre, suggerendo un'encefalite. Alcuni casi hanno dimostrato che l'infezione da VZV può innescare la produzione di anticorpi auto-reattivi anti-recettore NMDA, portando a un'encefalite autoimmune (AE) con manifestazioni neuro-psichiatriche, come descritto nei criteri di Cellucci (2020). Pertanto, l'infezione da VZV potrebbe rappresentare un fattore scatenante dell'AE con manifestazioni comportamentali nei pazienti pediatrici (Dahiya et al., 2023).

Per quanto riguarda la sintomatologia scatenata dal COVID-19, altre ricerche confermano che la PANS scatenata dal COVID-19 si presenta in modo simile ai casi tipici di PANS. L'infezione da COVID-19 nei bambini e negli adolescenti può causare sintomi neuropsichiatrici improvvisi. Come riportato da Berloff et al. (2023), una meta-analisi recente riscontra sintomi neurologici comuni post-COVID-19, tra cui stanchezza, confusione mentale, problemi di memoria, difficoltà di concentrazione, dolore muscolare, perdita dell'olfatto, alterazione del gusto, mal di testa e condizioni neuropsichiatriche come disturbi del sonno, ansia e depressione.

Il COVID-19 potrebbe fungere da fattore scatenante per il PANS, il meccanismo patogenico principale sembra derivare da una risposta neuroinfiammatoria causata dalle citochine periferiche che raggiungono il tessuto cerebrale attraverso una compromissione della barriera ematoencefalica. Ciò porta alla migrazione di cellule immunitarie nel sistema nervoso centrale e all'attivazione delle microglie, disturbando la neurotrasmissione normale. Anche il sistema nervoso periferico è coinvolto, con sintomi come ageusia, anosmia, mialgia, parestesie, e la sindrome di Guillain-Barré (Berloff et al., 2023).

Pavone e colleghi (2021) riportano due casi in cui il PANS è iniziato circa due settimane dopo la diagnosi di COVID-19 tramite tampone nasofaringeo. Nel primo caso, un ragazzo di 12 anni ha manifestato sintomi psichiatrici, tra cui paura eccessiva di infezioni, compulsioni riguardo all'igiene delle mani, e ridotto appetito, senza pregressi disturbi neuropsichiatrici. Non si sono riscontrati segni fisici rilevanti, ma sono stati notati cambiamenti significativi nell'umore e nei movimenti facciali durante le osservazioni e le visite mediche dei genitori.

Sono stati condotti esami autoimmuni e sierologici per agenti infettivi comuni, ma tutti i risultati sono risultati nella norma. Il paziente ha ottenuto un punteggio di 22 sulla Scala Ossessivo-Compulsiva di Yale

per Bambini, indicando un disturbo ossessivo-compulsivo (DOC). Dopo 2 mesi, il disagio del paziente per la pulizia delle mani e l'alimentazione selettiva era ancora presente, così come i tic motori intermittenti. Il test del tampone COVID-19 è risultato negativo. Un secondo paziente, un ragazzo di 13 anni, ha sviluppato sintomi ossessivo-compulsivi come l'uso esclusivo di un cucchiaino durante i pasti e l'allineamento parallelo delle punte delle scarpe prima di dormire, non notati in precedenza dai genitori. Entrambi questi pazienti sono stati clinicamente diagnosticati con sindrome PANS dopo aver ricevuto in precedenza una diagnosi positiva di COVID-19 tramite tampone nasale. Sebbene non possa essere confermato con certezza, questi casi suggeriscono una possibile associazione tra COVID-19 e PANS (Pavone et al., 2021).

Oltre ai meccanismi infettivi, le ricerche condotte durante la pandemia di COVID-19, evidenziano che cambiamenti nella routine quotidiana influenzano le reazioni emotive e comportamentali nella popolazione pediatrica, indipendentemente dalla presenza di disturbi clinici. I fattori di rischio per l'aggravamento dei sintomi includono lo stress genitoriale, problemi di salute mentale e fisica, tensioni familiari, resilienza inferiore nei bambini, cambiamenti nelle condizioni lavorative dei genitori e la trasmissione di ansia. Inoltre, fattori come le modifiche nella routine, l'isolamento sociale, la noia, l'informazione limitata sulla malattia e lo spazio ristretto contribuiscono al deterioramento della salute psicologica nei bambini (Guido et al., 2021). Tutti questi fattori sono anch'essi associati ad un possibile peggioramento della sintomatologia fisico-biologica, specialmente in soggetti così a rischio e delicati come i PANS/PANDAS.

Uno studio citato da Galgiano et al. (2023), particolarmente interessante sul lato del trattamento, indaga il funzionamento del Palmitoylethanolamide (PEA), un amide degli acidi grassi del sistema endocannabinoide con proprietà anti-infiammatorie, analgesiche, antimicrobiche, immunomodulanti e neuroprotettive, il quale potrebbe rappresentare una sostanza promettente per il PANS. È già stato studiato come terapia aggiuntiva in disturbi come l'autismo, la depressione, la mania acuta e il disturbo di Tourette. Inoltre, anche minociclina, un antibiotico tetraciclico di seconda generazione, ha dimostrato effetti anti-infiammatori sul cervello e sull'attivazione del sistema immunitario, dimostrandosi

potenzialmente vantaggiosa nel PANS. È stata testata in passato per alleviare i sintomi della depressione e come terapia aggiuntiva nei bambini con disturbo dello spettro autistico.

In conclusione, quindi, la revisione delle evidenze disponibili sul PANS suggerisce alcune considerazioni finali. Come riportano Gagliano e colleghi (2023), le prove della partecipazione di meccanismi immunitari/autoimmuni stanno guadagnando consenso e suggeriscono alterazioni significative nei biomarcatori dei pazienti con PANS. Questa sindrome e i disturbi associati, secondo gli autori, dovrebbero essere considerati un quadro concettuale per comprendere la complessità delle manifestazioni psichiatriche, superando rigidità categoriche e considerando le vie patogenetiche sottostanti ai disturbi neurologici dello sviluppo. Pertanto, la diagnosi di PANDAS, secondo loro, dovrebbe ora rientrare in quella di PANS. Sia il PANDAS che il PANS sono descritti come sindromi neuropsichiatriche con insorgenza acuta o subacuta, spesso seguite da un corso cronico con periodi di remissione o da un corso degenerativo progressivo con deterioramento delle funzioni cognitive. Si sospetta fortemente un'origine autoimmune per entrambe le condizioni, e biomarcatori presunti, tradizionalmente legati alla corea di Sydenham.

Il PANS è il risultato finale di eventi sia infettivi che autoimmuni che portano all'infiammazione cerebrale. Sempre secondo Gagliano e colleghi, è notevole che la comunità scientifica mostri ancora scetticismo verso questa idea, nonostante dati epidemiologici robusti che collegano infezioni ricorrenti, come il GAS e altri patogeni, all'insorgenza di OCD e altri disturbi mentali in bambini e adulti con malattie autoimmuni. Gli esperti attuali ritengono che i pazienti con esordio acuto di sintomi OCD, neurocognitivi e motori debbano essere valutati per anomalie infiammatorie, infettive, immunologiche e metaboliche, e il PANS dovrebbe essere sempre considerato come possibile diagnosi.

Nonostante la diagnosi di PANS si basi principalmente sui sintomi, dati recenti suggeriscono la necessità di un approccio diagnostico completo che includa test di laboratorio, esami fisici, valutazioni psichiatriche, neurologiche e neuropsicologiche, imaging cerebrale, valutazioni del sonno e, nei casi più gravi, analisi del liquido cerebrospinale. In sintesi, il PANS costituisce una sfida complessa sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, richiedendo un approccio multidisciplinare personalizzato. La ricerca

continua è fondamentale per una migliore comprensione e gestione di questa sindrome (Gagliano et al., 2023).

Le informazioni presentate in questa sezione sono indubbiamente “giovani” e richiedono maggiori approfondimenti, la speranza è quella di arrivare ad una sempre migliore comprensione di questi disturbi. In questi anni si è assistito a una sorta di rivoluzione, dove alcuni dei costrutti più consolidati hanno “cambiato faccia” proponendo nuovi spunti per ricerche e approcci precedentemente non affrontati o indagati. Le prospettive future dovrebbero convergere su una nuova linea comune, che possa legare assieme gli aspetti di mente e corpo. Come abbiamo visto non sono elementi scollegati, divisi, ma anzi si presentano come parti in perenne comunicazione e, anche durante la malattia, si influenzano a vicenda scatenando processi che potrebbero dare vita – tra le altre cose – persino ai cosiddetti disturbi neuropsichiatrici.

Conclusione

La ricerca e l'analisi condotta in questa tesi sull'associazione tra il *Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome* (PANS) e il *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections* (PANDAS) con i disturbi dello spettro dell'autismo (ASD) e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) hanno rivelato un quadro complesso e interconnesso. Questo lavoro evidenzia gli aspetti chiave emersi dall'indagine, tra cui l'epigenetica, l'infiammazione, il sistema immunitario, il ruolo delle dinamiche familiari e l'importanza del microbiota.

Epigenetica: È emerso che l'epigenetica potrebbe giocare un ruolo cruciale nella predisposizione e nello sviluppo di PANS/PANDAS, ADHD e ASD. Le modifiche epigenetiche – causate specialmente, come abbiamo visto, dalla *Maternal Immune Activation* o MIA – possono influenzare la suscettibilità individuale a queste condizioni e alla loro manifestazione nel tempo.

Infiammazione: l'infiammazione è stata identificata come un elemento centrale in tutte e tre le condizioni. L'infiammazione cerebrale o neuroinfiammazione, in particolare, sembra essere un fattore chiave nei sintomi neuropsichiatrici comuni a PANS/PANDAS, ADHD e ASD.

Sistema immunitario: il coinvolgimento del sistema immunitario nelle condizioni esaminate è evidente, sia attraverso reazioni autoimmuni come in PANS/PANDAS, che attraverso risposte infiammatorie nei disturbi del neurosviluppo.

Sistema familiare: È stato analizzato in particolare solamente riguardo la sindrome PANS/PANDAS, ed è stato evidenziato che il contesto familiare può influenzare la gravità e la gestione di queste condizioni. In ogni caso, è indubitabile che anche una diagnosi di ADHD e ASD, a seconda della gravità, può mettere a dura prova le risorse e le dinamiche della famiglia.

Microbiota: l'equilibrio del microbiota intestinale sembra avere un impatto significativo sulla suscettibilità e sulla gravità di queste condizioni, con collegamenti tra la salute del microbiota e infiammazione sistemica.

Nonostante i progressi nella nostra comprensione di come la PANS/PANDAS si colleghi a disturbi dello spettro autistico e al disturbo da deficit di attenzione e iperattività, molti interrogativi rimangono irrisolti.

In particolare, alcune aree di ricerca potrebbero potenzialmente contribuire a colmare alcune lacune di conoscenza:

- **Biomarcatori e diagnosi precoci:** sebbene molti studi dimostrino un chiaro impegno in questo senso, ci sono ancora dati discordanti sulla presenza e/o scoperta di biomarcatori specifici che possano aiutare nella diagnosi precoce di PANS/PANDAS, ADHD e ASD. Questi biomarcatori potrebbero essere indicatori di infiammazione, modifiche epigenetiche o disfunzioni immunitarie, consentendo una diagnosi più tempestiva e un intervento precoce.
- **Terapie mirate:** sviluppare terapie mirate basate sulla comprensione dei meccanismi sottostanti di queste condizioni è essenziale. Queste terapie potrebbero includere trattamenti farmacologici, terapie comportamentali e interventi dietetici o basati sul microbiota che prendono in considerazione le specifiche esigenze di ciascun individuo.
- **Interventi familiari:** comprendere meglio il ruolo delle dinamiche familiari nel contesto della PANS/PANDAS, ADHD e ASD può portare a programmi di intervento più efficaci. Gli interventi dovrebbero essere progettati per sostenere le famiglie nell'affrontare queste sfide complesse e per migliorare la qualità della vita dei pazienti.
- **Esplorazione epigenetica:** continuare a investigare le modifiche epigenetiche e la loro influenza sulla suscettibilità e sulla gravità di queste condizioni potrebbe rivelare nuovi approcci terapeutici. La ricerca dovrebbe esaminare come gli interventi epigenetici mirati possano influenzare l'andamento clinico.
- **Microbiota e salute cerebrale:** approfondire la comprensione dei collegamenti tra il microbiota intestinale e la salute cerebrale è fondamentale. La ricerca dovrebbe esaminare come interventi dietetici, probiotici e altre strategie per promuovere un microbiota sano possano influenzare positivamente queste condizioni.
- **Collaborazione interdisciplinare:** la ricerca futura dovrebbe promuovere una stretta collaborazione tra esperti di diverse discipline, tra cui neurologi, psichiatri, immunologi,

epigenetisti, nutrizionisti e psicoterapeuti. Questa collaborazione può favorire un approccio completo alla comprensione e alla gestione di queste complesse condizioni.

In conclusione, mentre questa tesi ha tentato di costruire un quadro sui collegamenti tra PANS/PANDAS, ADHD e ASD, il campo della ricerca rimane aperto a ulteriori scoperte e sviluppi. Questa tesi ha cercato di sottolineare l'importanza di un approccio integrato e interdisciplinare. Per comprendere appieno queste condizioni complesse e per sviluppare terapie più efficaci e strategie preventive, necessitiamo di una nuova forma di dialogo tra le diverse discipline. Tuttavia, resta ancora molto da scoprire su come i fattori presentati interagiscano e influenzino l'insorgenza e la progressione di PANS/PANDAS, ADHD e ASD. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi su ulteriori approfondimenti di questi meccanismi e sull'identificazione di target terapeutici mirati per migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Questa tesi è nata grazie alla collaborazione con lo studio presso cui ho svolto il tirocinio magistrale. La dottoressa Paravati si occupa da anni di questo tipo di malattie e, offrendomi la sua esperienza e la sua conoscenza, mi ha indicato come delineare il lavoro fin qui presentato. Alla luce di questo, mi piacerebbe concludere presentando la storia di un caso clinico affrontato dalla dottoressa stessa:

Nel 2014, ci siamo trovati ad affrontare per la prima volta il caso di una giovane paziente di nome E., di soli 10 anni, la quale presentava una serie di sintomi sorprendentemente insoliti e che non potevano essere ricondotti a nessuna patologia precedentemente conosciuta. Questi sintomi comprendevano manifestazioni di rabbia, episodi "sincopali" caratterizzati da movimenti involontari non epilettici, autolesionismo, restrizioni alimentari, difficoltà di concentrazione, sviluppo di rituali, comportamenti ossessivo-compulsivi, fobie, ansia da separazione, disturbi del sonno, pensieri ossessivi, distimia, disturbi somatoformi e impulsività. L'aspetto più notevole era che questa sintomatologia era emersa in modo repentino, in un solo giorno. Questo evento ha dato il via a un'indagine che avrebbe portato alla scoperta di una patologia poco conosciuta, nota come PANS-PANDAS.

Le prime fasi della nostra ricerca ci hanno portato a entrare in contatto con l'Associazione Nazionale PANS-PANDAS, e in poco tempo siamo diventati un punto di riferimento per l'area nord-est italiana. Ciò che ci ha sorpreso è stato constatare che molti bambini, alcuni già con una diagnosi consolidata e altri ancora senza, presentavano sintomi simili a quelli osservati in E., sebbene con alcune variazioni. Tra queste differenze, un aspetto rilevante era la presenza di tic e la positività al test per lo Streptococco Beta Emolitico di tipo A in alcuni casi. Da notare che E. non aveva contratto questa infezione streptococcica, ma era risultata positiva per altri patogeni come l'herpes, la borrelia, il pneumococco e l'Epstein-Barr.

Il trattamento convenzionale prevedeva l'uso di antibiotici per combattere lo Streptococco, seguito, quando necessario, dall'impiego di immunoglobuline. Tuttavia, ciò che diventava sempre più evidente era la necessità di considerare un aspetto precedentemente trascurato: il coinvolgimento del sistema.

Negli anni successivi, anche grazie all'osservazione di altri casi, abbiamo tentato di costruire una linea di intervento adatta a comprendere le molte sfaccettature di questo disturbo. Si è quindi scelto di utilizzare una serie di test cognitivi e proiettivi, di eseguire delle analisi delle strutture familiari, valutare il microbiota e misurare i livelli di zonulina. Sorprendentemente, è emerso un quadro ripetuto in diverse famiglie, suggerendo un modello ben definito. Questo modello indicava che le coppie genitoriali attraversavano una fase di “stallo” particolarmente stressante, accompagnata da segni di infiammazione nelle analisi (sostenuti ed aggravati anche da altri contesti), e dalla presenza di una sindrome della permeabilità intestinale (comunemente nota come "*Leaky Gut Syndrome*"), prima di concepire un bambino.

Di conseguenza, abbiamo preso in considerazione non solo il trattamento dei bambini/ragazzi affetti da questa malattia, ma anche delle loro famiglie. Oltre alle terapie individualizzate e familiari, abbiamo implementato una dieta che escludeva alimenti contenenti glutine, lattosio, frutta secca, crostacei e frutta ad alto contenuto di istamina. In pochi mesi, in alcuni soggetti, abbiamo osservato una significativa riduzione dei tic e una graduale scomparsa dei comportamenti atipici.

Tuttavia, questo rappresentava solo l'inizio del nostro percorso di ricerca e intervento. Nel corso degli anni successivi, abbiamo sviluppato un protocollo di trattamento supportato da due dispositivi biomedici, uno atto a misurare lo stato del sistema nervoso autonomo, e del conseguente carico allostatico, mentre

il secondo ci forniva la possibilità di indagare la composizione corporea, comprendendo come il fisico rispondeva al disturbo e al contesto di vita. I risultati ottenuti hanno rivelato la presenza di un'inflammatione di basso grado, apparentemente legata a fattori di stress. È interessante notare che questa infiammazione è stata identificata non solo in associazione ai sintomi tipici della malattia, come i tic e i comportamenti anomali, ma sembra essere presente anche prima dell'insorgenza della patologia stessa.

Un caso illuminante in questo contesto è rappresentato da una paziente chiamata V., la quale era sotto la nostra cura fin dall'età di 5 anni a causa di problemi comportamentali, specialmente nell'ambiente familiare. V. mostrava tendenze aggressive, episodi di rabbia, e dimostrava un'eccezionale intelligenza che spesso utilizzava in modo manipolativo. La sua gelosia verso la sorella minore si manifestava in comportamenti occasionalmente violenti nei suoi confronti, causandole dolore. Questi schemi comportamentali erano inizialmente interpretati come un disturbo oppositivo-provocatorio. Tuttavia, con l'insorgenza del PANDAS, ci siamo posti domande sulla vera natura dei sintomi presentati da V. Oltre a questi, V. mostrava una serie di sintomi associati allo stress, tra cui insonnia, dolori addominali, affaticamento, variazioni dell'umore, difficoltà di concentrazione, enuresi e irregolarità nella funzione intestinale.

La scoperta di sintomi simili in altri bambini prima dell'insorgenza della malattia ci ha spinto a ulteriori adattamenti nel trattamento. In particolare, attraverso un ulteriore dispositivo biomedico non invasivo, abbiamo implementato una tecnica di analisi, monitoraggio e neurofeedback della Corteccia Prefrontale (PFC).

Tutto ciò ci riporta al nostro punto di partenza, ovvero l'osservazione del fenomeno in analisi. Stiamo esaminando un organismo complesso che, a causa di una serie di co-fattori, in un dato momento smette di funzionare correttamente e comunica questa disfunzione attraverso la manifestazione dei sintomi. È cruciale considerare il sintomo come un mezzo di comunicazione che richiede un'interpretazione accurata.

Riassumendo, i principali punti osservati in questi anni di pratica clinica sono:

- La coppia genitoriale attraversa una fase di stallo e genera il futuro bambino, il cui ruolo diventa oggetto di triangolazione.
- La madre tende a diventare iperprotettiva, mentre il padre può rimanere una figura marginale, talvolta mostrando scetticismo sulla malattia del figlio.
- Inizia un periodo di ricerca per comprendere la condizione del bambino, durante il quale la malattia diventa parte integrante della dinamica familiare e della sua modalità di comunicazione.
- La madre, nel corso del tempo, può diventare una "esperta iperspecialista" della malattia e perseguire con determinazione una soluzione solamente medica, spesso trascurando l'aspetto sistemico e psicologico che mantiene in piedi alcuni aspetti della disfunzione.
- La coppia genitoriale può sperimentare una crisi, arrivando anche a porre in discussione il concetto di genitorialità, sebbene gli ultimi casi osservati sembrano presentare differenze significative in questo contesto.
- Il bambino può percepire un certo "potere" derivante dalla malattia, specialmente nei confronti della madre.
- A scuola, il bambino può vivere un senso di isolamento, poiché i suoi tic vocali e comportamenti atipici possono interferire con l'apprendimento, nonostante possano essere presenti elevate abilità intellettuali.
- Durante la gestazione delle madri, sono stati individuati fattori quali la presenza di batteri, stress psicofisico e complicazioni legate al parto.

Per quanto riguarda il trattamento, esso comprende diversi aspetti:

- Analisi neuropsicologica focalizzata sulle funzioni esecutive.
- Impiego dei dispositivi sopra menzionati per l'analisi del sistema nervoso autonomo e per l'analisi della composizione corporea.

- Analisi funzionale della Corteccia Prefrontale (PFC) mediante l'uso di dispositivi medici non invasivi.
- Analisi ematologiche.
- Approfondita analisi sistemica dell'intera famiglia.
- Valutazione psicodiagnostica.
- Interventi individualizzati per il bambino, seguendo un modello sistemico PMS
- Coinvolgimento della coppia genitoriale, anch'esso basato sul modello sistemico PMS.
- Monitoraggio continuo, in collaborazione con strutture specializzate, dell'evoluzione dei sintomi, con scadenze stabilite.
- Implementazione di una dieta antinfiammatoria.
- Utilizzo di integratori personalizzati.
- Creazione di una rete di supporto che coinvolge scuola, famiglia e figure significative per l'applicazione di adeguate strategie di intervento.

È importante sottolineare che, oltre al modello PMS, viene adottato un approccio basato sulla Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI), che riflette una prospettiva sistemica e integrata. Va notato che non sempre questo approccio ha condotto alla risoluzione completa del problema, sebbene ciò sia accaduto in alcuni casi. Tuttavia, l'obiettivo principale è promuovere la consapevolezza che ci troviamo di fronte a una patologia complessa che richiede un trattamento altrettanto complesso e dinamico.

BIBLIOGRAFIA

- Ajmone-Cat, Spinello, Valenti, Franchi, Macrì, Vacca, & Laviola. (2019). Brain-immune alterations and mitochondrial dysfunctions in a mouse model of paediatric autoimmune disorder associated with streptococcus: Exacerbation by chronic psychosocial stress. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1514. <https://doi.org/10.3390/jcm8101514>
- Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. (1995). Case study: A new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric DOC and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:307–311.
- Berloffia, S., Salvati, A., Pantalone, G., Falcioni, L., Rizzi, M. M., Naldini, F., Masi, G., & Gagliano, A. (2023). Steroid treatment response to post SARS-CoV-2 PANS symptoms: Case series. *Frontiers in Neurology*, 14, 1085948. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1085948>
- Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. (2010). 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.
- Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. Comparison of clinical characteristics of paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. (2010) 20:333–40. doi: 10.1089/cap.2010.0034
- Blum, K., Dennen, C. A., Braverman, E. R., Gupta, A., Baron, D., Downs, B. W., Bagchi, D., Thanos, P., Pollock, M., Khalsa, J., Elman, I., Bowirrat, A., & Badgaiyan, R. D. (2022). Hypothesizing that pediatric autoimmune neuropsychiatric associated streptococcal (Pandas) causes rapid onset of reward deficiency syndrome (Rds) behaviors and may require induction of “dopamine homeostasis”. *Open Journal of Immunology*, 12(03), 65–75. <https://doi.org/10.4236/oji.2022.123004>
- Brown, K.D., Farmer, C., Freeman, G.M., et al., 2017. Effect of early and prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flare duration in pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: an observational study of patients followed by an academic community-based pediatric acute-onset

neuropsychiatric syndrome clinic. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*
<http://dx.doi.org/10.1089/cap.2016.0193>.

- Burmeister, M., Fraunstein, A., Kahms, M., Arends, L., Gerwien, H., Deshpande, T., Kuhlmann, T., Gross, C. C., Naik, V. N., Wiendl, H., Klingauf, J., Meissner, F., & Sorokin, L. (2023). Secretomics reveals gelatinase substrates at the blood-brain barrier that are implicated in astroglial barrier function. *Science Advances*, 9(29), eadg0686. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg0686>
- Calaprice, D., Tona, J., Murphy, T.K., 2017. Treatment of pediatric acute-onset neuropsychiatric disorder in a large survey population. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*(August). <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2017.0101>. PubMed PMID: 28832181; eng.
- Cellucci, T., Van Mater, H., Graus, F., Muscal, E., Gallentine, W., Klein-Gitelman, M. S., Benseler, S. M., Frankovich, J., Gorman, M. P., Van Haren, K., Dalmau, J., & Dale, R. C. (2020). Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 7(2), e663. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000663>
- Chain, J. L., Alvarez, K., Mascaro-Blanco, A., Reim, S., Bentley, R., Hommer, R., Grant, P., Leckman, J. F., Kawikova, I., Williams, K., Stoner, J. A., Swedo, S. E., & Cunningham, M. W. (2020). Autoantibody biomarkers for basal ganglia encephalitis in sydenham chorea and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 564. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00564>
- Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienem K, Harold Sann M, Williams K, Walter J, Swedo SE. (2015a). Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharm* 25:3–13.
- Chang K, Koplewicz HS, Steingard R. (2015b). Special Issue on Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS). *J Child Adolesc Psychopharm*, 25:1–2.

- Cooperstock, M.S., Swedo, S.E., Pasternack, M.S., et al., 2017. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part III—Treatment and prevention of infections. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2016.0151>.
- Cristial-Lilov A. Ben Salmon A. Erez O. Mental and Physiological Structures and Mechanisms of Overprotection in the Aetiology of Autoimmune Disease. *J Med - Clin Res & Rev.* 2021; 5(8): 1-14.
- Dahiya, D., Matos, C. M., Lim, M., Madureira, I., Duarte, S., Byrne, S., & Rossor, T. (2023). Case report: Varicella associated neuropsychiatric syndrome (Vans) in two pediatric cases. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 28, 100602. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100602>
- De Vries, H., Klaus, D., Leister, K., Brandl, U., & Huppke, P. (2021). *Panic attacks and anxiety disorder in a child with autism spectrum disorder and adhd triggered by gad65 autoimmune encephalitis.* s-0041-1739596. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739596>
- Diaz Heijtz, R., Keane, L., & Koren, O. (2023). Early-life sensitive periods for antibiotic-induced shifts in neuro-immune developmental trajectories and vulnerability to brain disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 114, 78–79. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.08.012>
- Dolce, J. L., LaRusso, M. D., & Abadia-Barrero, C. (2022). Disruptions and adaptations in family functioning: A study of families' experiences with pans/pandas. *Journal of Child and Family Studies*, 31(3), 790–806. <https://doi.org/10.1007/s10826-021-02101-3>
- Domènech, L., Willis, J., Alemany-Navarro, M., Morell, M., Real, E., Escaramís, G., Bertolín, S., Sánchez Chinchilla, D., Balcells, S., Segalàs, C., Estivill, X., Menchón, J. M., Gabaldón, T., Alonso, P., & Rabionet, R. (2022). Changes in the stool and oropharyngeal microbiome in obsessive-compulsive disorder. *Scientific Reports*, 12(1), 1448. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05480-9>
- Elia, J., Dell, M.L., Friedman, D.F., et al., 2005. PANDAS with catatonia: A case report. therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 44 (11), 1145–1150. <http://dx.doi.org/10.1097/01.chi.0000179056.54419.5e>.

- Frankovich, J., Swedo, S., Murphy, T., et al., 2017. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part II—use of immunomodulatory therapies. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2016.0148>.
- Frankovich, J., Thienemann, M., Rana, S., et al., 2015. Five youth with pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 25 (February (1)), 31–37. <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2014>.
- Gagliano A, Carta A, Tanca MG, Sotgiu S. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:1221-1250 <https://doi.org/10.2147/NDT.S362202>
- Gagliano, A., Carta, A., Tanca, M. G., & Sotgiu, S. (2023). Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 19, 1221–1250. <https://doi.org/10.2147/NDT.S362202>
- Gagliano, A., Murgia, F., Capodiferro, A. M., Tanca, M. G., Hendren, A., Falqui, S. G., Aresti, M., Comini, M., Carucci, S., Cocco, E., Lorefice, L., Roccella, M., Vetri, L., Sotgiu, S., Zuddas, A., & Atzori, L. (2022). 1h-nmr-based metabolomics in autism spectrum disorder and pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 11(21), 6493. <https://doi.org/10.3390/jcm11216493>
- Gapp, K., Woldemichael, B. T., Bohacek, J., & Mansuy, I. M. (2014). Epigenetic regulation in neurodevelopment and neurodegenerative diseases. *Neuroscience*, 264, 99–111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.040>
- Gerland, G. (2023) Self-Harm and Suicidality in Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (Pans) And Immunopsychiatric Disorders. *SANE Sweden*. 1:2023
- Giana, G., Romano, E., Porfirio, M. C., D'Ambrosio, R., Giovanazzo, S., Troianiello, M., Barlocchi, E., Travaglini, D., Granstrem, O., Pascale, E., Tarani, L., Curatolo, P., Laviola, G., & Adriani, W. (2015). Detection of auto-antibodies to DAT in the serum: Interactions with DAT genotype and

psycho-stimulant therapy for ADHD. *Journal of Neuroimmunology*, 278, 212–222.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.11.008>

- Giedd, JN., Et Al. (2000). MRI Assessment Of Children With Obsessive-Compulsive Disorder Or Tics Associated With Streptococcal Infection, *Am J Psychiatry* 157: 281 – 283.
- Guido, C. A., Loffredo, L., Zicari, A. M., Pavone, P., Savasta, S., Gagliano, A., Brindisi, G., Galardini, G., Bertolini, A., & Spalice, A. (2021). 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*, 12, 702356. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.702356>
- Hoekstra PJ, Manson WL, Steenhuis M-P, Kallenberg CG, Minderaa RB. (2005). 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.
- Holz, N. E., Zabihi, M., Kia, S. M., Monninger, M., Aggensteiner, P.-M., Siehl, S., Floris, D. L., Bokde, A. L. W., Desrivières, S., Flor, H., Grigis, A., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Brühl, R., Martinot, J.-L., Martinot, M.-L. P., Orfanos, D. P., Paus, T., ... Marquand, A. F. (2023). A stable and replicable neural signature of lifespan adversity in the adult brain. *Nature Neuroscience*, 26(9), 1603–1612. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01410-8>
- Hunter, S., Flaten, E., Petersen, C., Gervain, J., Werker, J. F., Trainor, L. J., & Finlay, B. B. (2023). Babies, bugs and brains: How the early microbiome associates with infant brain and behavior development. *PLOS ONE*, 18(8), e0288689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288689>
- Jiang, X., Shou, X.-J., Zhao, Z., Chen, Y., Meng, F.-C., Le, J., Song, T.-J., Xu, X.-J., Guo, W., Ke, X., Cai, X.-E., Zhao, W., Kou, J., Huo, R., Liu, Y., Yuan, H.-S., Xing, Y., Han, J.-S., Han, S.-P., ... Zhang, R. (2023). A brain structural connectivity biomarker for autism spectrum disorder diagnosis in early childhood. *Psychoradiology*, 3, kkad005. <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkad005>

- Jiang, Xi, et al. «A Brain Structural Connectivity Biomarker for Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Early Childhood». *Psychoradiology*, vol. 3, marzo 2023, p. kkad005. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkad005>.
- Kazak, A. E. (1989). Families of chronically ill children: a systems and social-ecological model of adaptation and challenge. *Journal of consulting and clinical psychology*, 57(1), 25.
- Kobayashi M, Jiang T, Telu S, Zoghbi SS, Gunn RN, Rabiner EA, Owen DR, Guo Q, Pike VW, Innis RB, Fujita M (2018) 11C-DPA-713 has much greater specific binding to translocator protein 18 kDa (TSPO) in human brain than 11C-(R)-PK11195. *J Cereb Blood Flow Metab* 38:393–403
- Komada, M., & Nishimura, Y. (2022). Epigenetics and neuroinflammation associated with neurodevelopmental disorders: A microglial perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 852752. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.852752>
- Kovacevic M, Grant P, Swedo SE. (2015). Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Twelve Youth with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *Child Adolesc Psychopharm*, 25:65–69.
- Krok, A. C., Maltese, M., Mistry, P., Miao, X., Li, Y., & Tritsch, N. X. (2023). Intrinsic dopamine and acetylcholine dynamics in the striatum of mice. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05995-9>
- Kumar, A., Mitchel, T.W., Chugami, H.T. (2014). Evaluation Of Basal Ganglia And Thalamicinflammation In Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disordersassociated With Streptococcal Infectionand Tourette Syndrome: A Positronemission Tomographic (PET) Studyusing 11C-[R]-PK11195, *Journal Of Child Neurology* 1-8.
- Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ, Murphy TK. Neurocognitive functioning in youth with paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. (2011) 23:391–8. doi: 10.1176/jnp.23.4.jnp391
- Lisboa BCG, Oliveira KC, Tahira AC, Barbosa AR, Feltrin AS, Gouveia G, Lima L, Feio Dos Santos AC, Martins DC Jr, Puga RD, Moretto AC, De Braganca Pereira CA, Lafer B, Leite REP, Ferretti-

Rebustini REL, Farfel JM, Grinberg LT, Jacob-Filho W, Miguel EC, Hoexter MQ, Brentani H (2019) Initial findings of striatum tripartite model in OCD brain samples based on transcriptome analysis. *Sci Rep* 9(1):3086

- Loffredo L, Ettorre E, Zicari AM, Inghilleri M, Nocella C, Perri L, et al. Oxidative stress and gut-derived lipopolysaccharides in neurodegenerative disease: role of NOX2. *Oxid Med Cell Longev.* (2020) 2020:8630275. doi: 10.1155/2020/8630275
- Lynch, C. M. K., Cowan, C. S. M., Bastiaanssen, T. F. S., Moloney, G. M., Theune, N., Van De Wouw, M., Florensa Zanuy, E., Ventura-Silva, A. P., Codagnone, M. G., Villalobos-Manríquez, F., Segalla, M., Koc, F., Stanton, C., Ross, P., Dinan, T. G., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2023). Critical windows of early-life microbiota disruption on behaviour, neuroimmune function, and neurodevelopment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 108, 309–327. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.12.008>
- Macri, S., Ceci, C., Proietti Onori, M., Invernizzi, R. W., Bartolini, E., Altabella, L., Canese, R., Imperi, M., Orefici, G., Creti, R., Margarit, I., Magliozzi, R., & Laviola, G. (2015). Mice repeatedly exposed to Group-A β -Haemolytic Streptococcus show perseverative behaviors, impaired sensorimotor gating and immune activation in rostral diencephalon. *Scientific Reports*, 5(1), 13257. <https://doi.org/10.1038/srep13257>
- Martino, D., Johnson, I., & Leckman, J. F. (2020). What does immunology have to do with normal brain development and the pathophysiology underlying tourette syndrome and related neuropsychiatric disorders? *Frontiers in Neurology*, 11, 567407. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.567407>
- Molina V, Shoenfeld Y. (2005). Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* 38:235–245.
- Morton, J. T., Jin, D.-M., Mills, R. H., Shao, Y., Rahman, G., McDonald, D., Zhu, Q., Balaban, M., Jiang, Y., Cantrell, K., Gonzalez, A., Carmel, J., Frankiensztajn, L. M., Martin-Brevet, S., Berding, K., Needham, B. D., Zurita, M. F., David, M., Averina, O. V., ... Taroncher-Oldenburg, G. (2023). Multi-

level analysis of the gut–brain axis shows autism spectrum disorder-associated molecular and microbial profiles. *Nature Neuroscience*, 26(7), 1208–1217. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01361-0>

- Muller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele–Horn M. (2004). Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette’s syndrome. *Psychiatry Res* 129:119–125.
- Murgatroyd, C., & Spengler, D. (2011). Epigenetic programming of the HPA axis: Early life decides. *Stress*, 14(6), 581–589. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.602146>
- Murgia, F., Gagliano, A., Tanca, M. G., Or-Geva, N., Hendren, A., Carucci, S., Pintor, M., Cera, F., Cossu, F., Sotgiu, S., Atzori, L., & Zuddas, A. (2021). Metabolomic characterization of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome(Pans). *Frontiers in Neuroscience*, 15, 645267. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.645267>
- Murphy ML, Pichichero ME. (2002). Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156:356–361.
- Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker- Athill EC, Hanks CE, Lewin AB, Storch EA, Toufexis MD, Dadlani GH, Rodriguez CA (2015). Characterization of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Phenotype. *Child Adolesc Psychopharm*, 25:14–25.
- Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker-Athill EC, et al. Characterization of the paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. (2015) 25:14–25. doi: 10.1089/cap.2014.0062
- Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, Lewis MH, Goodman WK. (2004). Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry*, 55:61–68.
- Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, Storch EA, Yang MC, Mann G, Goodman WK. (2007). Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children. *Biol Psychiatry*, 61:279–284.

- Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK. (2012). Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatr*, 160:314–319.
- Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK. Clinical factors associated with paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatr*. (2012) 160:314–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.012
- Murphy, T.K., Lewin, A.B., Parker-Athill, E.C., et al., 2013. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect. Dis. J.* 32 (August (8)), 834–838. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31829062e2>. PubMed PMID:23518825; PubMed Central PMCID: PMC3740796.
- Otten, K., Keller, L., Puiu, A. A., Herpertz-Dahlmann, B., Seitz, J., Kohn, N., Edgar, J. C., Wagels, L., & Konrad, K. (2022). Pre- and postnatal antibiotic exposure and risk of developing attention deficit hyperactivity disorder—A systematic review and meta-analysis combining evidence from human and animal studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 140, 104776. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104776>
- Partty, A., Kalliomaki, M., Wacklin, P., Salminen, S., Isolauri, E., 2015. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr. Res.* 77 (6), 823–828. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.51>.
- Passarelli, F., Donfrancesco, R., Nativio, P., Pascale, E., Trani, M. D., Patti, A. M., Vulcano, A., Gozzo, P., & Villa, M. P. (2013). Anti-Purkinje cell antibody as a biological marker in attention deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Journal of Neuroimmunology*, 258(1–2), 67–70. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.02.018>
- Pavone, P., Ceccarelli, M., Marino, S., Caruso, D., Falsaperla, R., Berretta, M., Rullo, E. V., & Nunnari, G. (2021). SARS-CoV-2 related paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *The*

Lancet Child & Adolescent Health, 5(6), e19–e21. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00135-8](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00135-8)

- Platt, M. P., Bolding, K. A., Wayne, C. R., Chaudhry, S., Cutforth, T., Franks, K. M., & Agalliu, D. (2020). Th17 lymphocytes drive vascular and neuronal deficits in a mouse model of postinfectious autoimmune encephalitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(12), 6708–6716. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911097117>
- Prato, A., Gulisano, M., Scerbo, M., Barone, R., Vicario, C. M., & Rizzo, R. (2021). Diagnostic approach to pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (Pandas): A narrative review of literature data. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 746639. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.746639>
- Quagliariello A, Del Chierico F, Russo A, Reddel S, Conte G, Lopetuso LR, et al. Gut microbiota profiling and gut-brain crosstalk in children affected by paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome and paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Front Microbiol.* (2018) 9:675. doi: 10.3389/fmicb.2018.00675
- Rea, I., Guido, C. A., & Spalice, A. (2021). Clinical features in patients with pandas/pans and therapeutic approaches: A retrospective study. *Frontiers in Neurology*, 12, 741176. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.741176>
- Rezzonico, G., & Florit, G. (Eds.). (2016). *Epilessie e resilienza familiare. Una guida per genitori e operatori: Una guida per genitori e operatori.* FrancoAngeli. Rowa, K., Antony, M. M., & Swinson, R. P. (2007). Exposure and response prevention.
- Sanmarco, L. M., Rone, J. M., Polonio, C. M., Fernandez Lahore, G., Giovannoni, F., Ferrara, K., Gutierrez-Vazquez, C., Li, N., Sokolovska, A., Plasencia, A., Faust Akl, C., Nanda, P., Heck, E. S., Li, Z., Lee, H.-G., Chao, C.-C., Rejano-Gordillo, C. M., Fonseca-Castro, P. H., Illouz, T., ... Quintana, F. J. (2023). Lactate limits CNS autoimmunity by stabilizing HIF-1 α in dendritic cells. *Nature*, 620(7975), 881–889. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06409-6>

- Segal, A., Parkes, L., Aquino, K., Kia, S. M., Wolfers, T., Franke, B., Hoogman, M., Beckmann, C. F., Westlye, L. T., Andreassen, O. A., Zalesky, A., Harrison, B. J., Davey, C. G., Soriano-Mas, C., Cardoner, N., Tiego, J., Yücel, M., Braganza, L., Suo, C., ... Fornito, A. (2023). Regional, circuit and network heterogeneity of brain abnormalities in psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, *26*(9), 1613–1629. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01404-6>
- Sigra, S., Hesselmark, E., & Bejerot, S. (2018). Treatment of PANDAS and PANS: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *86*, 51–65. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.001>
- Sun, Y., Koyama, Y., & Shimada, S. (2022). Inflammation from peripheral organs to the brain: How does systemic inflammation cause neuroinflammation? *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 903455. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.903455>
- Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. (2012). From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut* 2:113.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK, Lougee L. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:264–271.
- Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. (1994). Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 93:323–326.
- Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. (1989). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry*, *46*:335–341.
- Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, Latimer ME, Hommer R, Lougee L, Grant P. (2015). Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharm* 25:26-30.
- Swedo SE. (1994). Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric

disorders. *JAMA* 272:1788–1791.

- Telfener, U. (1991). La psicopatologia riconsiderata. Malagoli Togliatti M., Telfner U.(a cura di), Dall'individuo al sistema, 191-201.
- Thienemann, M., Murphy, T., Leckman, J., et al., 2017. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: part I—Psychiatric and behavioral interventions. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2016.0145>.
- Trifonova, E. A., Kotliarova, A. A., & Kochetov, A. V. (2023). Abnormal mtor signaling pathway activity in autism spectrum disorders: Prospects of mechanism-based therapy. *Molecular Biology*, 57(2), 235–244. <https://doi.org/10.1134/S0026893323020206>
- Wayne, C. R., Bremner, L., Faust, T. E., Durán-Laforet, V., Ampatey, N., Ho, S. J., Feinberg, P. A., Arvanitis, P., Ciric, B., Ruan, C., Elyaman, W., Delaney, S. L., Vargas, W. S., Swedo, S., Menon, V., Schafer, D. P., Cutforth, T., & Agalliu, D. (2023). *Distinct Th17 effector cytokines differentially promote microglial and blood-brain barrier inflammatory responses during post-infectious encephalitis* [Preprint]. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/2023.03.10.532135>
- Weidinger E, Krause D, Wildenauer A, Meyer S, Gruber R, Schwarz MJ, et al. Impaired activation of the innate immune response to bacterial challenge in Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry*. (2014) 15:453–8. doi: 10.3109/15622975.2014.907503
- Whiteley, P., Marlow, B., Kapoor, R. R., Blagojevic-Stokic, N., & Sala, R. (2021). Autoimmune encephalitis and autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 775017. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.775017>
- Whiteley, P., Marlow, B., Kapoor, R. R., Blagojevic-Stokic, N., & Sala, R. (2021). Autoimmune encephalitis and autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.775017>
- Xu J, Liu RJ, Fahey S, Frick L, Leckman J, Vaccarino F, et al. Antibodies from children with PANDAS bind specifically to striatal cholinergic interneurons and alter their activity. *Am J Psychiatry*. (2021) 178:48–64. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19070698

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio prima di tutti i miei genitori, che mi hanno permesso di svolgere questo percorso. Ringrazio la relatrice, la Prof.ssa Dolores Rollo, di aver accettato questo progetto di tesi nonostante i tempi ristretti e di avermi così permesso di laurearmi. Ringrazio Mauro ed Elisa, per avermi sostenuto, aiutato, sopportato, compreso e aver creduto in me nonostante tutto. Ringrazio tutti i colleghi dello studio, che mi hanno dato una mano durante questi due anni a gestire certe situazioni e mi hanno tirato su il morale quando andavo in crisi.

Ringrazio i miei amici Filippo, Daniele e Giacomo, per essere stati dei compagni di viaggio e lamentele in questi due anni, ma anche fonte di risate e leggerezza.

Ultima, ma per nulla ultima, ringrazio la mia ragazza, Mary, che in questi due anni di stress vari ha visto i lati peggiori che io potessi dimostrare e nonostante tutto mi ha supportato e sopportato con amore e comprensione. La ringrazio per le serate a parlare, per le discussioni sul cosa fare, per avermi sempre dato la possibilità di migliorare.

Grazie a tutti, questa conclusione di percorso è merito di tutti voi, sono felice di essere circondato da persone che credono in me e mi vogliono bene.