

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

**14° CONVEGNO NAZIONALE
SU QUALITÀ DELLA VITA
E DISABILITÀ**

**9-10 settembre 2019
Università IULM Milano**

Il trattamento psicofarmacologico nei Disturbi ossessivo compulsivi

**Dott. Stefano Berloffia
Dott. Gabriele Masi**

IRCCS Stella Maris
Istituto di Neuropsichiatria Infantile,
Calambrone (Pisa)

UOC di Psichiatria e Psicofarmacologia
dello Sviluppo



FONDAZIONE
ISTITUTO
OSPEDALIERO
DI SOSPIRO
Onlus



FIA
FONDAZIONE ITALIANA
PER L'AUTISMO onlus



SINPIA
Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza

- Janet (1903) "arduo rimuginamento dell'ovvio" in un bambino di 5 anni
- Kanner (1935) ragionamenti eccessivi, rimuginazioni, isolamento sociale, coinvolgimento familiare
- Berman (1942) 4 casi di DOC infantile con quadri adultomorfi (Ox sex, aggressive, dubbio, rituali lavaggio)
- Despert (1955) "egodistonia" in 68 casi
- A. Freud (1965) no associazione tra personalità ossessiva e DOC
- Sandler (1965) varietà e mutabilità contenuti ox
- Adams (1973) M>F nell'esordio precoce
- Hollingsworth (1980) cronicità DOC infantile
- Zeitlin (1986) frequenza elevata nell'infanzia /adolescenza con continuità nell'età adulta
- Leckman (1997) fenotipi

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

‘Certain periods of human development are associated with increased levels of compulsiveness ...’

Leckman and Cohen, 1994

Sintomi OC in età evolutiva

- ✓ eccessiva meticolosità nella esecuzione dei compiti
- ✓ leggere ripetutamente brani scolastici
- ✓ rituale nel lavarsi i denti
- ✓ ripassare con la penna le lettere appena scritte
- ✓ paura di sporcarsi
- ✓ dubbi o ruminazioni esistenziali
- ✓ patofobia
- ✓ rituali sulle funzioni escretorie o sull'addormentamento
- ✓ richieste ai familiari di ripetere parole o frasi
- ✓ collezioni bizzarre

Significativi se persistenti, ricorrenti, invalidanti;
monitorare in caso di familiarità per DOC e/o tic.

DOC subclinico

Frequenti ossessioni-compulsioni subcliniche nella popolazione generale: interesse eccessivo per la pulizia, rituali di ordine, abitudini ritualizzate, spinta a ripetere le azioni o le verbalizzazioni, accumulare oggetti.

Il 20% riporta questi comportamenti, considerandoli privi di significato ma non invalidanti, l'8% riferisce che essi occupano almeno 1 ora al giorno, ed il 3% afferma che essi rappresentano un elemento frequentemente o costantemente disturbante.

Ritardo della diagnosi

- # Diagnosi differenziale dai rituali fisiologici
- # Sintomi 'nascosti'
- # Sintomi aspecifici o complicanze
- # 'Poor insight'
- # Coinvolgimento dei familiari nei rituali
- # Primi interventi: pediatri
dermatologi
neurologi
dentisti
chirurghi plastici

Esordio (9-11 aa)

Acuto o graduale

Manifestazioni OC (rituali o stereotipie) > 3 a

F esordio puberale

M esordio prepuberale familiarità + per DOC e tic
più grave quadro clinico frequente comorbidità con tic

Epidemiologia: M=F

%

Prevalenza (fino al 1980):

0.2-1.2

USA: 1

Danimarca: 1.3

Prevalenza (dopo il 1980):

Israele: 3.6

Nuova Zelanda: 4

Giappone: 5

GB: 0.25

Forme subsindromiche:

Italia: >12

Continuità DOC infantile-adulto

(studi di follow-up prospettici e retrospettivi)

il 50-70% dei pazienti con DOC ad esordio infantile continua a presentare la stessa diagnosi nella prima età adulta

l'80% dei pazienti con DOC nell'età adulta riconosce di aver presentato i primi sintomi durante l'infanzia

Flament, 1993; Pauls, 1995

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

Common OCD symptoms in children

- OCD symptoms frequently **change over time**
- **By the end of their adolescence most all of the classic symptoms** have been experienced by the child

Decorso

- # fluttuante/episodico vs continuo/ingravescente
- # 30%: rapidi miglioramenti indipendenti dal trattamento (F >)
- # ossessioni e compulsioni concomitanti e variabili nel tempo
- # elevata comorbidità
- # interferenza su tutte le aree del funzionamento
- # complicanze: isolamento sociale, adattamento scolastico e lavorativo, qualità della vita, tendenza a rimanere con la famiglia durante l'età adulta

Consequences of OCD

		Psychosocial	%
Work-school			
	%	Negative effect on relationship with spouse	80
Lower career aspirations	66	Fewer friends	62
Decreased in academic achievement	60	Negative effect on relationship with parents	60
Change of career or job	48	Thinking about suicide	57
Work lay-off	22	Negative effect on relationship with child	52
		Break-up of marriage or relationship	24
		Alcohol / drug abuse	16
		Suicide Attempt	12

IL DOVERE DELLA COMPETENZA



Un disturbo o uno spettro sindromico ?

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

DOC

DSM IV
D. ANSIA

DSM V
OCS Ds

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

Obsessive Compulsive and Related Disorders (DSM 5)

- Maggior rilievo nosografico autonomo
- Rivalutazione continuum dimensionale imp/comp
- Migliora la descrizione insight (continuum)
- Sottotipo OCD- tic
- Definisce la gravità dell'interferenza (time consuming)

IL COMPORTAMENTO IMPULSIVO

IMPULSO

- Atto o spinta non programmata ad agire
 - Comportamento egosintonico
 - Genera piacere soggettivo sebbene le sue conseguenze possono essere estremamente dannose per il soggetto stesso
-
- Il soggetto non riesce a resistere all'impulso di eseguire una certa azione
 - Prima di commettere l'atto il soggetto avverte un aumentato senso di tensione (arousal)
 - Mentre commette l'atto avverte piacere, gratificazione o rilassamento

IL DOVERE DELLA COMPETENZA **COMPULSIVITA' -IMPULSIVITA'** **SPINTA AD AGIRE**

- **Soggetto impulsivo**: esperita come egosintonica
 - Può attuare l'azione
- **Soggetto compulsivo**: almeno originariamente, egodistonica, incompatibile con i principi etici e morali dell'individuo:
 - Pensa di "poter uccidere una persona" o "ha paura di poterlo fare"
 - Ma sicuramente non attuerà mai un'azione simile
 - Netto divario tra rappresentazione dell'impulso e l'effettiva esecuzione

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

COMPULSIVITA' -IMPULSIVITA'

STIMA DEL RISCHIO

- **Soggetto compulsivo**: sovrastima la probabilità di un pericolo futuro e, di conseguenza, esprime
 - avversione al rischio e
 - propensione all'evitamento del pericolo
- **Soggetto impulsivo**: "ricerca il rischio"
 - agisce incurante delle conseguenze negative del suo comportamento

Impulsività

✓L'impulso è di tipo egosintonico: esso appartiene alla sfera dell'io, il soggetto ricerca l'esperienza perché lo autorealizza e lo gratifica, anche se solo in apparenza

✓Ricerca del rischio

✓L'impulso implica una perdita dell'autocontrollo

✓Nell'impulso la riflessione è scarsa o assente

Compulsività

✓La compulsione è di tipo egodistonico: il soggetto non la percepisce come una sua elaborazione e non riesce a motivarla, anche se comunque si sente costretto a metterla in pratica

✓Avversione al rischio e propensione all'evitamento del pericolo

✓Nella compulsione la capacità decisionale è assente dal principio, il soggetto si sente come sottomesso da un dominio alieno

✓Le compulsioni sono stimolate da una riflessione eccessiva

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

COMPULSIVITA'

IMPULSIVITA'



IL DOVERE DELLA COMPETENZA

- Le recenti evidenze scientifiche suggerirebbero che alla base dei disturbi sia impulsivi che compulsivi vi sia una tendenza verso la disinibizione comportamentale, probabilmente determinata da disfunzioni nel controllo corticale “top-down” dei circuiti frontostriatali o dalla iperattivazione del circuito striatale



SPETTRO OSSESSIVO-COMPULSIVO-IMPULSIVO

Polo compulsivo

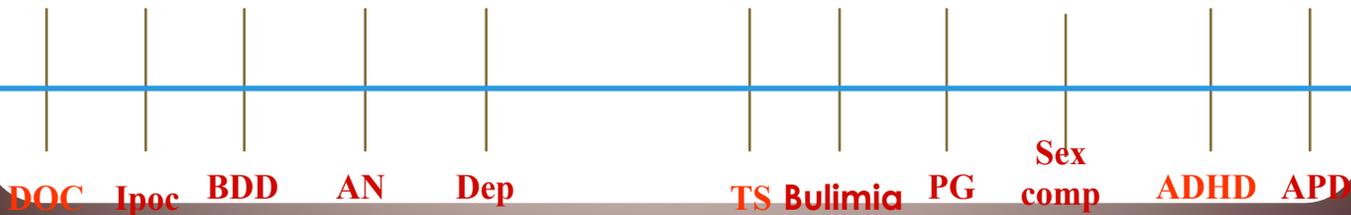
Ipervalutazione della minaccia ed evitamento del rischio

- Disturbo ossessivo-compulsivo
- Disturbo da dismorfismo corporeo
- Anoressia nervosa
- Dist. da depersonalizzazione
- Ipocondria
- Sindrome di Tourette

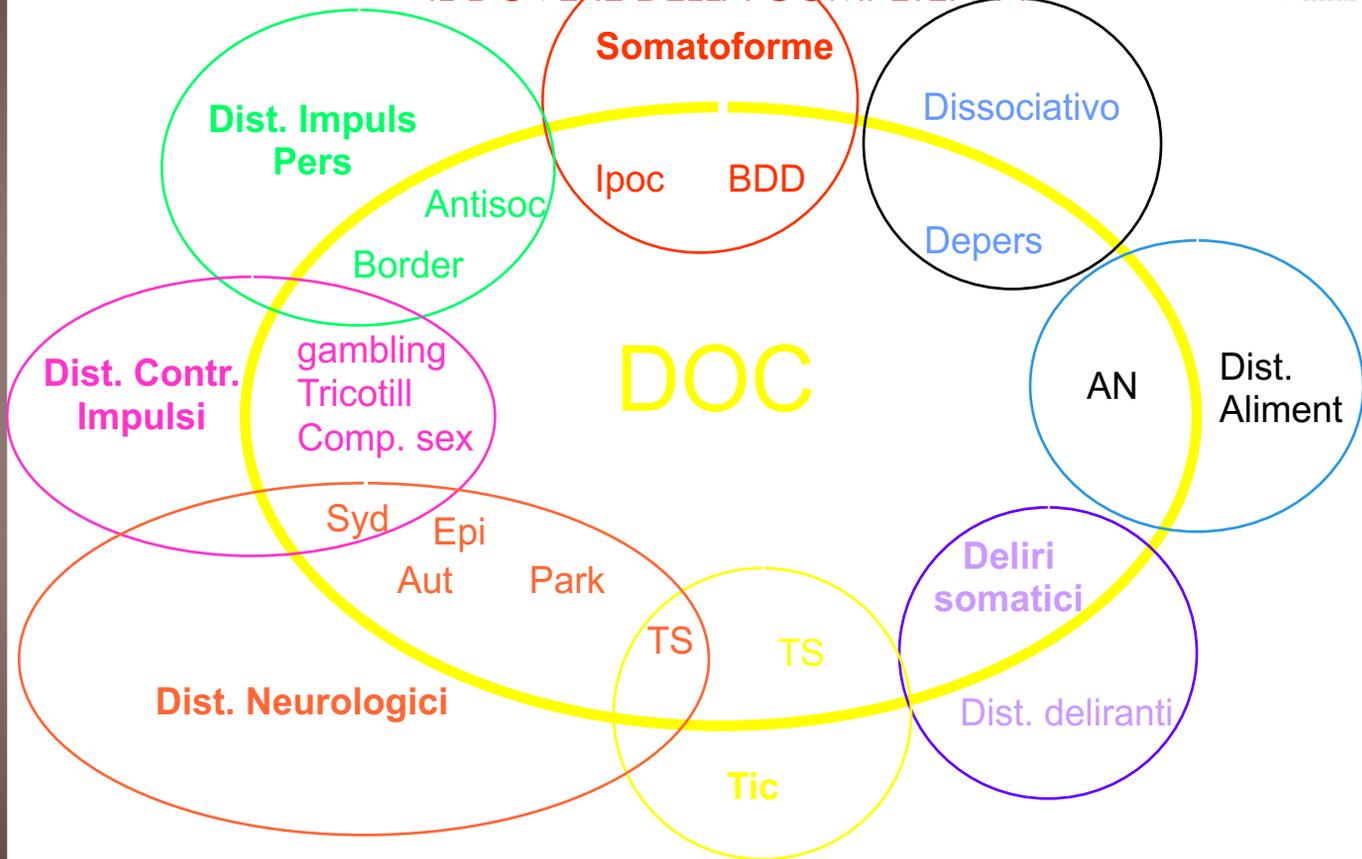
Polo impulsivo

Ipo-valutazione delle possibili conseguenze negative del comportamento orientato alla ricerca del rischio

- ADHD, Disturbo della condotta e Antisociale
- Disturbi del controllo degli impulsi
- Parafilie
- Compulsioni sessuali
- Bulimia Nervosa
- Anoressia Nervosa tipo Binge Eating



IL DOVERE DELLA COMPETENZA



COMPULSIVITA'-IMPULSIVITA'

Analizzare i fenomeni comportamentali di impulsività-compulsività dal punto di vista dei processi neurali sottostanti e del funzionamento neuropsicologico può rivelarsi una strategia utile per comprendere meglio l'eziologia, la psicopatologia e le manifestazioni cliniche di questi disturbi, ad oggi riconosciuti come appartenenti allo stesso spettro.



Ricerca per gli endofenotipi nel DOC e nei disturbi dello spettro

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

DSM 5: Obsessive Compulsive and Related Disorders

- **DOC**
(insight buono, scarso, assente)
. Con tic
- **Dismorfismo corporeo** (specif. con dismorfismo muscolare) (insight buono, scarso, assente)
- **Hoarding** (specif. con acquisizione) (insight)
- **(OC) Tricotillomania (ICD)**
- **Escoriazione - Skin picking (ICD)**
- **Da sostanze** (cocaina, amfetamine)

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

Obsessive Compulsive and Related Disorders (DSM 5 - Criterio A e B)

Criterio A

- Urge ("spinta") sostituisce impulse
- Unwanted (Inappropriate)- egodistonicità (*liberando il campo dal giudizio inerente l'appropriatezza o meno del contenuto di pensiero in questione*)

Ansia e disagio 'in most individuals'

Criterio B

- rimosso: eccessivo e irragionevole
- aggiunto :durata o maggiore di un'ora

OCD – time spent thinking about the act and performing the act



IL DOVERE DELLA COMPETENZA

Obsessive Compulsive and Related Disorders (DSM5-Criterio C)

- 1) Specifier “with poor insight” in DSM-IV has been expanded in DSM-5
 - “with good or fair insight”
 - “with poor insight”
 - “with absent insight/delusional beliefs”
- 2) Specifier ‘Tic related’

EGODISTONIA- INSIGHT

La componente egodistonica (conflitto tra le ossessioni-compulsioni e la propria volontà) non sempre è presente in età evolutiva, quando il bambino o l'adolescente sembrano privi di critica sulla irragionevolezza dei loro comportamenti.

Il DSM 5 ha inserito l'assenza di insight come specificatore che individua uno specifico sottotipo di DOC, con assenza di critica sulla irragionevolezza delle manifestazioni cliniche, nel quale il confine con manifestazione psicotiche simil-deliranti è piuttosto labile.

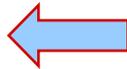
Confine tra tic complessi e compulsioni.

I rituali sono preceduti da una volontà o una intenzione, i tic sono privi di componente mentale. Ma: *molti tic complessi hanno, prima del fenomeno motorio, una componente cognitiva, mentre in età evolutiva alcuni rituali sono talmente automatici da essere molto simili a tic.*

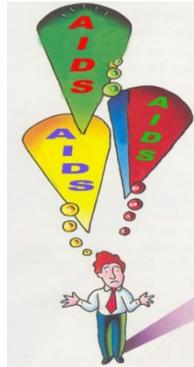
La comorbidità con ST individua un sottotipo distinto di DOC (DSM 5), specifico per prevalenza nei *maschi*, età di esordio *più precoce*, caratteristiche fenomenologiche (minore frequenza di ossessioni di contaminazione e lavaggi, *più frequenti ossessioni/compulsioni di ordine/simmetria, o ossessioni sessuali-religiose aggressive e rituali di controllo*), diversa risposta ai trattamenti farmacologici (*minore risposta a serotonergici*).

I COMPORTAMENTI DEL DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

Compulsione



OSSESSIONE



Evitament



Resistenza

Obsessions

- Obsessions are intrusive, distressing thoughts and mental images which repeat over and over. They are ego-dystonic (experienced as unpleasant).
- Common obsessions:
 - Dirt and contamination
 - Pathological doubt
 - Need for symmetry
 - Hoarding
 - Sexual content (blasphemous religious)
 - Aggressive content
 - Superstitious fears





Tipi di ossessione

- **Rupofobia** (ossessioni di sporcizia; ossessioni di contaminazione con sostanze infette liquidi biologici, sostanza radioattive; ossessioni di ammalarsi o far ammalare)
- **Ossessioni dubitative** (aver chiuso correttamente serrature, rubinetti, interruttori; aver omesso qualcosa di importante)
- **Ossessioni a contenuto auto- o eteroaggressivo** (sia verbali che fisiche; essere responsabili di incidenti o calamità naturali)
- **Ossessioni sessuali** (proposte sessuali, impulsi parafilici, omosessualità, fantasie di stupro)
- **Ossessioni numeriche** (relative a calcoli più o meno complessi, numeri fortunati o sfortunati)
- **Ossessioni di collezione/accumulo** (di oggetti o denaro)
- **Ossessioni religiose** (idee di commettere peccato, impulso a bestemmiare)
- **Ossessioni esistenziali** (ruminazioni o dubbi sull'essenza e il perché del mondo, della vita e di Dio)
- **Altre ossessioni** (necessità di conoscere e ricordare, timore di non dire le cose esattamente, immagini intrusive, suoni parole o musica intrusivi, colori con significati particolari)

Compulsions

- Compulsions are repetitive behaviors (hand washing, cleaning) or mental acts (praying, counting) that the person feels driven to perform in response to an obsession.
- Common compulsions:
 - Cleaning and washing
 - Arranging until things are “just right”
 - Hoarding
 - Checking
 - Mental rituals (prayers, counting etc.)



COMPULSIONI

Tali comportamenti non determinano una soddisfazione; più spesso sono associati a ansia, dubbio, disgusto, disforia, ecc., crescente sensazione soggettiva di tensione che tende ad aumentare fino a che il rituale non ha raggiunto il suo compimento.

Spesso la ripetizione del rituale non comporta un rilascio della tensione, ma piuttosto una sua progressiva intensificazione.

Ogni tentativo di ostacolare la ripetitività determina un acuto aumento di tensione ed impulsività-aggressività, spesso associata al DOC.

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

CY-BOCS (Children Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale,

(Scahill et al., 1997-Goodman et al., 1989)

- ✓ è la scala di riferimento per il DOC, su modello della Y-BOCS dell'adulto, valuta la gravità dei sintomi indipendentemente dal numero di ossessioni-compulsioni
- ✓ è una scala di eterovalutazione compilata dal clinico sulla base delle sue osservazioni e del colloquio con il ragazzo e i familiari
- ✓ non è una scala diagnostica, ma di valutazione di gravità
- ✓ il periodo di riferimento è l'ultima settimana, indipendentemente dall'insorgenza della malattia
- ✓ numerosi studi ne hanno confermato la validità e l'affidabilità

Fenotipi in base ai sintomi (Leckman, 2001): analisi fattoriale delle manifestazioni cliniche (Y-BOCS)

- Ossessioni aggressive, sessuali, religiose, compulsioni di controllo (**Ossessioni**)
- Ossessioni e compulsioni di simmetria e di ordine (**Ordine/Simmetria**)
- Ossessioni su sporco e contaminazioni, rituali di lavaggio (**Contaminazione/pulizia**)
- Ossessioni e compulsioni di accumulo (**Accumulo**)

(Masi et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005)

Hoarding

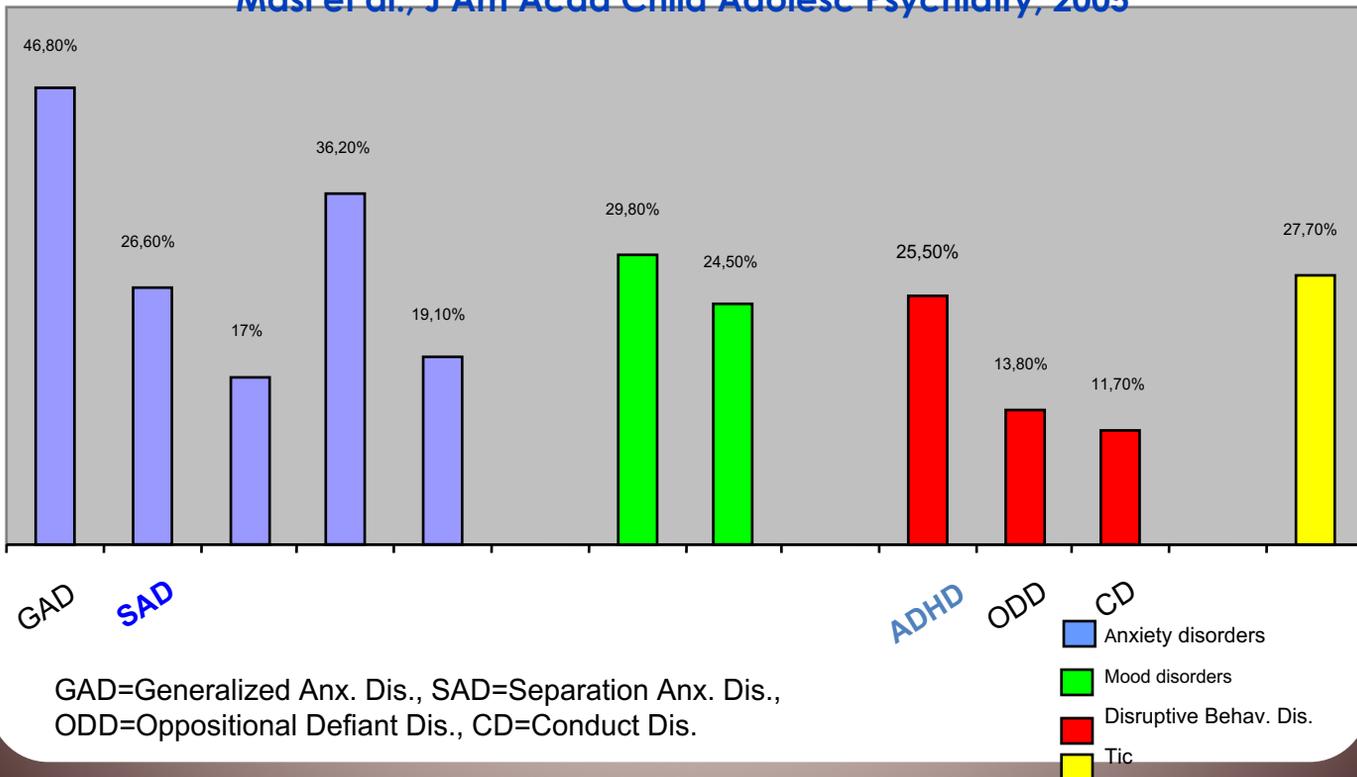
- A ponte tra vari disturbi (dal DOC allo sfacelo mentale)
- Costellazione sintomatologica (pensiero magico, aggressività, lamentele somatiche)
- Associazione con FS , BIP, Tic
- Quadro piu' grave
- Insight minore
- F > M (al contrario che nell'adulto)



IL DOVERE DELLA COMPETENZA

Rates of comorbidity in OCD patients (n=94)

Masi et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005



Il ruolo della comorbidità: disturbo da tic

DOC+Tic

- ✓ Età esordio precoce (prepubere)
- ✓ Comp ordine/simm, minore contaminazione
- ✓ Comorbidità esternalizzante ► ADHD
- ✓ Maggiore gravità
- ✓ Sesso maschile
- ✓ Minore risposta a monoterapia con SSRI
- ✓ Maggiore utilizzo antipsicotici atipici

OBSESSIVE-BIPOLAR COMORBIDITY: FOCUS ON CHILDREN AND ADOLESCENTS

Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Akiskal HS.

(J Affect Disord, 2004, 78, 175-183)

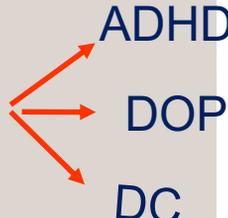
BIPOLAR COMORBIDITY IN PEDIATRIC OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: CLINICAL AND TREATMENT IMPLICATIONS.

Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Toni C, Mucci M, Pfanner C, Berlofffa S, Pari C, Akiskal HS.

(J Child Adolesc Psychopharmacol, 2007, 17, 475-486)

Il ruolo della comorbidità: Disturbo Bipolare

DOC+D Bip

- ✓ Maggiore gravità
- ✓ Decorso episodico
- ✓ Maggiori ox sex/aggr/filosof (comp<)
- ✓ Hoarding >
- ✓ Maggiore com d esternalizzanti 
- ✓ Maggiore resist trattamenti
- Ipomania farmacologica
- Utilizzo timoreg/AP

Comorbidità con disturbo bipolare

Masi e coll., 2001

'pre-bipolar OCD'

la comorbidità con ADHD e CD é associata ad un precoce esordio del disturbo bipolare

i disturbi d'ansia potrebbero rappresentare la componente di inibizione comportamentale del d. bipolare II, mentre l'iperattività ed i disturbi condotta l'equivalente comportamentale dell'ipomania

aumentato rischio di viraggi iatrogeni

Il ruolo della comorbidità: ADHD

DOC+ADHD

- ✓ Sesso maschile
- ✓ Esordio precoce
- ✓ Maggiore gravità e impairment
- ✓ Comorbidità con
 - ✓ Disturbo Bipolare
 - ✓ DOP/Disturbo della condotta
 - ✓ Tic
- ✓ Maggiore utilizzo di stimolanti

TRATTAMENTO

Casi lievi (o moderati):

Psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT)

Casi moderati (non risposta a CBT) o gravi, o con comorbidity più pesante (disturbi multipli di ansia, disturbi dell'umore, disturbi dirompenti), o con scarso insight:

farmacoterapia (ev. in associazione alla CBT)

TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica può ridurre l'intensità della sintomatologia OC, dei disturbi associati, e migliorare la qualità della vita.

Solo una minoranza dei soggetti trattati presenta totale remissione dei sintomi.

La maggior parte (2/3) presenta una risposta parziale, con attenuazione della gravità clinica (30-60%), ma miglioramento della qualità della vita.

Una minoranza di soggetti (20-30%) appare invece farmacoresistente.

TRATTAMENTO: farmacoterapia

SSRI: sertralina (6 anni), fluvoxamina (8 anni), (fluoxetina)

ES modesti (0.66 in POTS, 0.48 in meta-analisi)

Non studi comparativi.

Clomipramina: superiore a SSRI (ES 0.85), ma non usata come 1 scelta (?) per effetti collaterali e cardiotoxicità (indicazione 18 anni)

Studi su Disturbo Ossessivo Compulsivo 6 trials, 705 pazienti

Rate of response

52% (95% CI 46% to 57%) in trattati con AD

32% (95% CI 27% to 37%) in placebo

Risk difference 20% (95% CI 7% to 15%)

NNT 6 (95% CI 4 to 8).

Rate of suicidal ideation/suicide attempt

1% (95% CI 0% to 2%) in trattati con AD

0.3% (95% CI -0.3% to 1%) in placebo

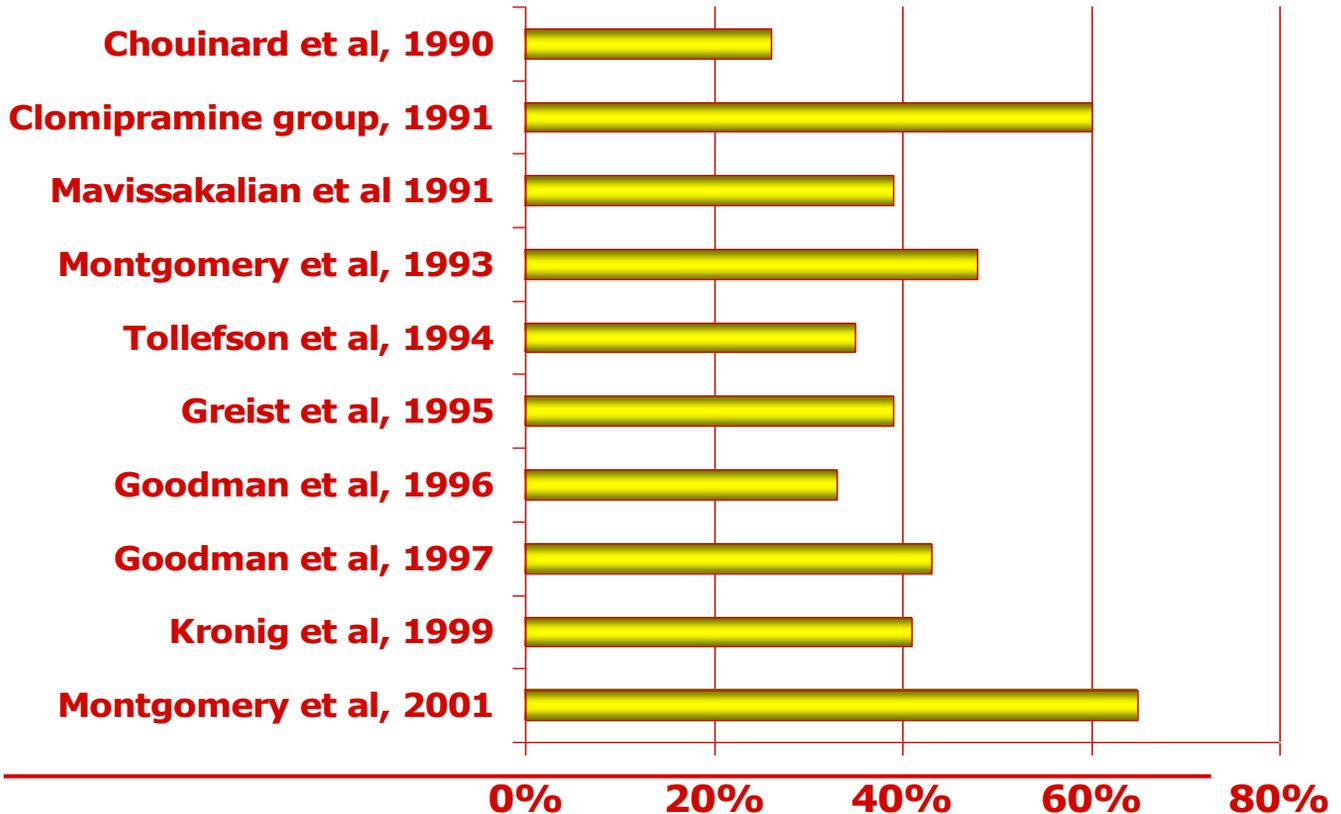
Risk difference 0.5%

NNH 200.

Bridge et al, JAMA

2007; 297: 1683-96

Response rate to SRIs in RCTs for OCD



**PEDIATRIC OCD TREATMENT STUDY (POTS)
JAMA 2004**

**Cognitive-Behavior Therapy, Sertraline,
and Their Combination for Children
and Adolescents With
Obsessive-Compulsive Disorder**

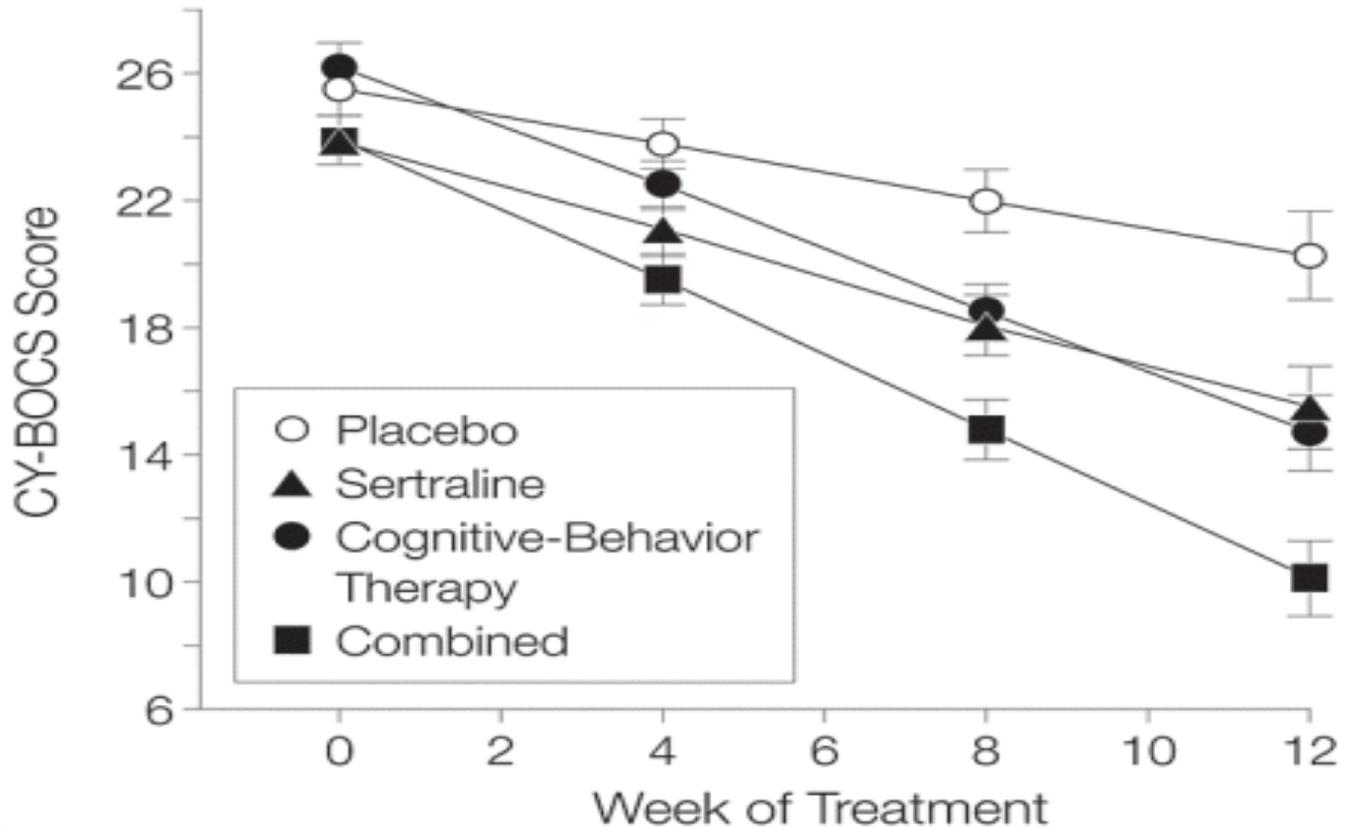
The Pediatric OCD Treatment Study (POTS)
Randomized Controlled Trial

JAMA, October 27, 2004—Vol 292, No. 16

PEDIATRIC OCD TREATMENT STUDY (POTS) JAMA 2004

Design, Setting, and Participants The Pediatric OCD Treatment Study, a balanced, masked randomized controlled trial conducted in 3 academic centers in the United States and enrolling a volunteer outpatient sample of 112 patients aged 7 through 17 years with a primary *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* diagnosis of OCD and a Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) score of 16 or higher. Patients were recruited between September 1997 and December 2002.

PEDIATRIC OCD TREATMENT STUDY (POTS) JAMA 2004



POTS (March et al., 2004): RISULTATI

Superiorità statisticamente significativa di CBT da sola ($P = .003$), sertralina da sola ($P = .007$), e trattamento combinato ($P = .001$) confrontati con il placebo.

Il trattamento combinato è risultato superiore alla CBT da sola ($P = .008$) ed alla sertralina da sola ($P = .006$), CBT e sertralina da sola non sono risultate significativamente diverse come efficacia.

Effect size: CBT=0.97; Sertralina=0.67; Combinato 1.4

PEDIATRIC OCD TREATMENT STUDY (POTS II) JAMA 2012

Participants—Outpatients (N = 124) between the ages of 7–17 with primary OCD and a Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) score ≥ 16 despite an adequate SRI trial.

Interventions—Participants were randomized to receive 12 weeks of: 1) MM (7 sessions), 2) MM+I-CBT (7 sessions) or 3) MM+CBT (7 sessions of MM plus 14 concurrent CBT sessions).

Main Outcome Measures—Responder status as defined as a post-treatment CY-BOCS reduction of 30% or greater compared to baseline; change in continuous CY-BOCS total score over 12 weeks.

Results—MM+CBT was superior to MM and to MM+I-CBT on all outcome measures. In the primary ITT analysis, 68.6% in MM+CBT (95% confidence interval [CI], 53.9%–83.3%) were considered responders, which was significantly better than the 34.0% in MM+I-CBT (95% CI, 18.0% to 50.0%), and 30.0% in MM (95% CI, 14.9% to 45.1%). Planned pairwise comparisons show that MM+CBT was superior to both MM and MM+I-CBT ($p < 0.01$ for both). MM+I-CBT was not statistically significant from MM ($p = 0.72$). The number needed to treat (NNT) with MM+CBT versus MM to see one additional RESPONSE at Week 12, on average, was estimated as 3; for MM+CBT versus MM+I-CBT the NNT was also estimated as 3 ;for MM+I-CBT versus MM the NNT was estimated as 25.

Conclusion—Among patients age 7–17 with OCD and partial response to SRI use, the addition of CBT by a psychologist to medication management compared with medication management alone resulted in a significantly greater response rate, whereas, augmentation of medication management with the addition of instructions in CBT by the psychiatrist did not. Dissemination of full CBT augmentation for pediatric OCD partial responders of SRI should be an important public health objective.

Secondary outcomes from the pediatric obsessive compulsive disorder treatment study II.

Conelea et al. J Psychiatr Res 2017

124 youth ages 7-17 years with a primary diagnosis of OCD who were **partial responders to an adequate SRI trial**, randomized to medication management, medication management plus instructions in cognitive behavioral therapy (CBT), or medication management plus full CBT. Benefit of SRI augmentation with CBT (OCD symptom change): benefit associated with a full course of CBT.

Secondary outcomes from the pediatric obsessive compulsive disorder treatment study II.

Conelea et al. J Psychiatr Res 2017

Secondary outcomes: comorbid symptoms and impaired quality of life.

Acute effects on non-OCD anxiety, depression, inattention, hyperactivity, and quality of life: changes were generally significantly greater in the group receiving full CBT. Child-rated depression was not found to change.

OCD-focused treatment lead to improvement in other areas of psychopathology and functioning.

Randomized, controlled trials of SSRIs in pediatric OCD (I)

Authors	Study design	N	Length (weeks)	Dose (mg/day)		Age (years)	
				Mean	Range	Mean	Range
Riddle et al. 1992	Crossover, fluoxetine, p-c	7+6	8	20	20	11.8 11.8	8-15
Geller et al. 2001	Parallel, fluoxetine, p-c	71+ 32	13	24.6	20-60	11.4 11.4	7-17
Liebowitz et al. 2002	Parallel, fluoxetine, p-c	21+ 22	16	65.5	20-80	13.0 12.3	6-18

p-c=placebo-controlled

Randomized, controlled trials of SSRIs in pediatric OCD (II)

Authors	Study design	N	Length (weeks)	Dose (mg/day)		Age (years)	
				Mean	Range	Mean	Range
March et al. 1998	Parallel, sertraline, p-c	92+ 95	12	167	25-200	12.6 12.6	6-17
Riddle et al. 2001	Parallel, fluvoxamine, p-c	57+ 63	10	165	50-200	13.4 12.7	8-17
Geller et al. 2001	Withdrawal, paroxetine, p-c	95+ 98	16	32.2	10-60	11.8 11.6	8-17
Geller et al. 2002	Parallel, paroxetine, p-c	98+ 105	10	23.0	10-50	11.3 11.3	7-17

p-c=placebo-controlled

Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric OCD

TABLE 3. Pairwise Comparison of Pooled Effects of Medications and Placebo in 12 Randomized, Controlled Trials Included in a Meta-Analysis of Pharmacotherapy for Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder^a

Placebo or Medication	Clomipramine		Sertraline		Fluvoxamine		Fluoxetine		Paroxetine	
	z	p	z	p	z	p	z	p	z	p
Placebo	6.23	<0.001	3.84	<0.001	3.52	<0.001	5.56	<0.001	3.95	<0.001
Paroxetine	2.99	0.003	-0.36	0.72	-0.04	0.97	1.17	0.24		
Fluoxetine	2.24	<0.03	-1.86	0.06	-1.33	0.18				
Fluvoxamine	3.24	0.001	-0.36	0.72						
Sertraline	3.78	<0.001								

^a The first row provides tests for each drug of the significance of its pooled standardized mean difference from placebo. Statistical significance indicates that the pooled observations found significant separation between the drug and placebo conditions. Rows two through four provide tests of the hypothesis that the standardized mean difference from placebo for the row drug is the same as the standardized mean difference for the column drug. Significant findings indicate that the magnitude of separation between the drug and placebo conditions differs between the drugs.

CMI > SSRI statistically

CMI: potential arrhythmogenic effect in children

Geller et al. Am J Psychiatry 2003; 160: 1919-1928

Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Clomipramine in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder.

Variqonda AL¹, Jakubovski E², Bloch MH³.

⊕ Author information

Abstract

OBJECTIVE: We conducted a meta-analysis to examine the following: the time course of response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and clomipramine in pediatric obsessive-compulsive disorder (OCD); whether higher doses of SSRIs are associated with an improved response in pediatric OCD; differences in efficacy among SSRI agents; differences in efficacy between SSRIs and clomipramine; and whether the time course and magnitude of response to SSRIs are different in pediatric and adult patients with OCD.

METHOD: We searched PubMed and CENTRAL for randomized controlled trials comparing SSRIs (or clomipramine) to placebo for the treatment of pediatric OCD and using the Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale as an outcome. We extracted weekly symptom data from trials to characterize the trajectory of pharmacological response to SSRIs. Pooled estimates of treatment effect were calculated based on weighted mean differences between the treatment and placebo groups.

RESULTS: Nine trials involving 801 children with OCD were included in this meta-analysis. A logarithmic model indicating that the greatest benefits occurred early in treatment best fit the longitudinal data for both clomipramine and SSRIs. Clomipramine was associated with a greater measured benefit compared to placebo than SSRIs. There was no evidence for a relationship between SSRI dosing and treatment effect, although data were limited. Adults and children with OCD demonstrated a similar degree and time course of response to SSRIs in OCD.

CONCLUSION: These results suggest that the greatest incremental treatment gains in pediatric OCD occur early in SSRI treatment (similar to adults with OCD and children and adults with major depression).

PRIMA SCELTA

A) Prepuberi: - Sertralina
- Fluvoxamina (< attivazione?)

B) Adolescenti:-Sertralina o Fluvoxamina
- (Fluoxetina)

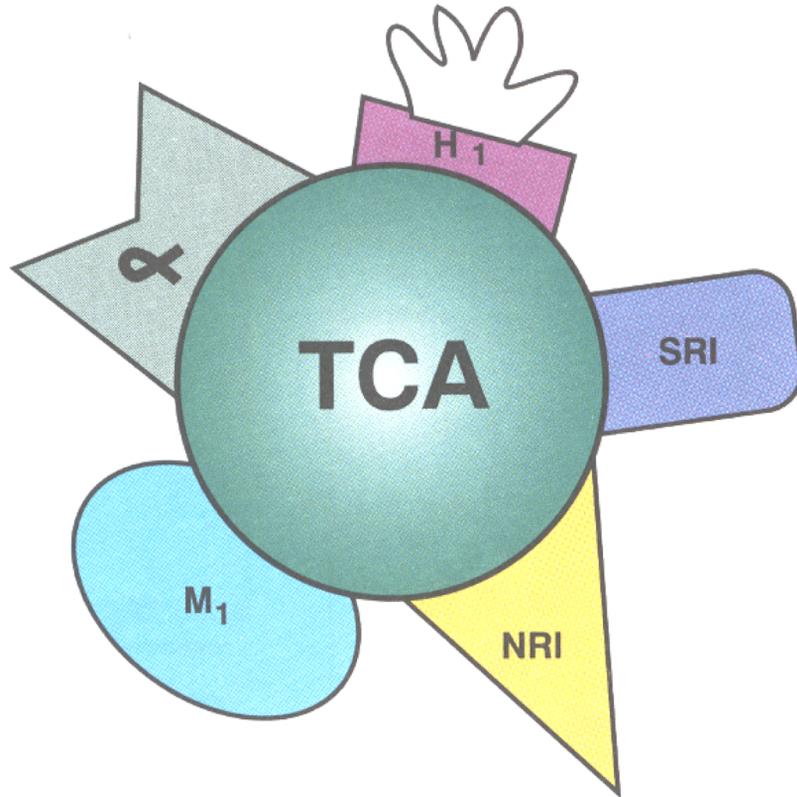
In caso di fallimento di un SSRI passare ad un secondo SSRI o valutare la clomipramina dopo il primo fallimento (monoterapia, poi add-on)

Randomized, controlled trials of Clomipramine in pediatric OCD

Authors	Study design	N	Length (weeks)	Dose (mg/day)		Age (years)	
				Mean	Range	Mean	Range
Flament et al. 1985	Crossover, p-c	19+ 19	10	141	50-200	14.5	10-18
Leonard et al. 1989	Crossover, desipramine	23+ 25	10	150 153	25-250 25-250	13.9	7-19
March et al. 1990	Parallel, p-c	8+8	10	190	50-200	15.0 15.0	10-18
Leonard et al. 1991	Substitution, desipramine	11+ 9	8	143 123	50-225 50-250	14.7	8-19
DeVaugh-Geiss et al. 1992	Parallel, p-c	31+ 29	8		75-200	14.5 14.0	10-17

p-c=placebo-controlled

CLOMIPRAMINA



CLOMIPRAMINA (CMP)

Metaanalisi: superiore a SSRI (Geller et al., 2002)

Per effetti collaterali non è farmaco di prima scelta (DOC grave?).

Utilizzato nelle forme resistenti agli SSRI.

Es. associare inizialmente all'SSRI un basso dosaggio di CMP (25-75 mg), valutare l'effetto di associazione (interazioni? ECG!).

In caso di risposta favorevole:

- mantenere la combinazione SSRI-CMP al livello più basso, oppure
- sostituire SSRI con CMP (fino a 200 mg, non superando 5 mg/kg), con preliminare ECG e controlli.

CLOMIPRAMINA COME PRIMA SCELTA (?)

DOC grave: possibile partire con clomipramina anziché SSRI, monitorare ECG

Possibile dosaggio dei livelli di CMI (per effetti indesiderati)

In assenza di risposta:

aggiungere/sostituire con SSRI (Sertralina, Fluvoxamina).

Monitoraggio ECG (dopo 1 mese ed ogni 3 mesi).

POTENZIAMENTO SSRI + CLOMIPRAMINA

In caso di potenziamento di SSRI + clomipramina, l'SSRI con il massimo effetto di potenziamento su CMP è la fluvoxamina, che inibisce maggiormente la conversione di CMP in desmetil-CMP (maggiore rischio di interazione, elevati livelli ematici di TCA, rischio cardiaco, necessità di monitoraggio ematico e cardiaco).

Può essere sufficiente un basso dosaggio di CMP (25-75 mg) nel potenziamento dell'SSRI, ma monitorare ECG.

CLOMIPRAMINA (CMP)

Effetti indesiderati:

- . anticolinergici (secchezza orale, stipsi, ritenzione urinaria, visione indistinta, sedazione),
 - . anti-alfa-1-adrenergica (ipotensione, stordimento),
 - . anti-istaminici (aumento di appetito, sonnolenza).
- Cardiotossicità dose-dipendente (>5 mg/kg/die).
Morti improvvise in bambini in terapia con triciclici.

Overdose: blocco dei canali del Na, aritmie letali
5% lenti idrossilatori: variabilità (30 volte) in livelli ematici

Differenze tra uso di SSRI in DOC e depressione.

La latenza nella comparsa dei sintomi clinici è maggiore, fino a 10-12 settimane. Per considerare un paziente farmacoresistente deve essere atteso un tempo più lungo.

Nei primi 10 giorni di cura può comparire un aumento della tensione, che può interferire, in assenza di adeguato sostegno, con la compliance.

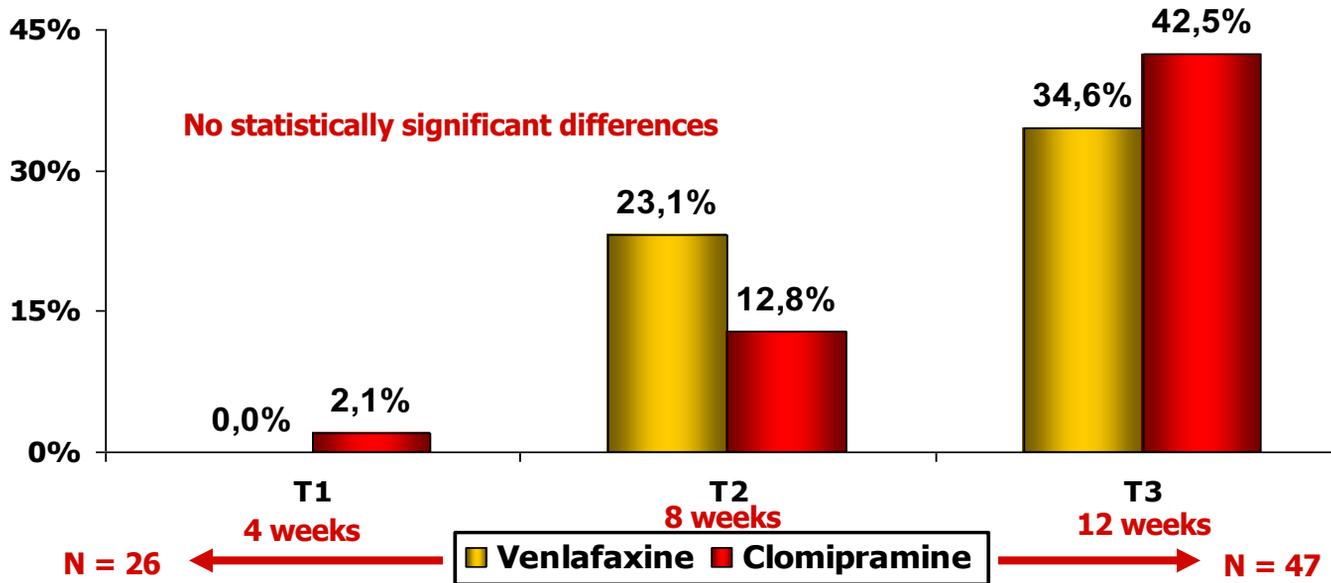
I dosaggi efficaci sono maggiori di quelli usati nei disturbi d'ansia o umore (es. 300 mg/die di fluvoxamina, o 250 mg di sertralina, o 250 di clomipramina).

Drugs for Obsessive-Compulsive Disorder

	Usual starting	Average target	Usual maximum
Clomipramine	12.5-25mg	100-250 mg	250 mg
Fluoxetine	10-20 mg	40-60 mg	80 mg
Fluvoxamine	25-50 mg	200 mg	300 mg
Paroxetine	10-20 mg	50 mg	60 mg
Sertraline	25-50 mg	150 mg	250 mg
Citalopram	10-20 mg	40-60 mg	60 mg

Venlafaxine vs. Clomipramine in the treatment of OCD: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study

**Responders (\downarrow Y-BOCS \geq 35% and CGI global improvement $<$ 3)
Last Observation Carried Forward**



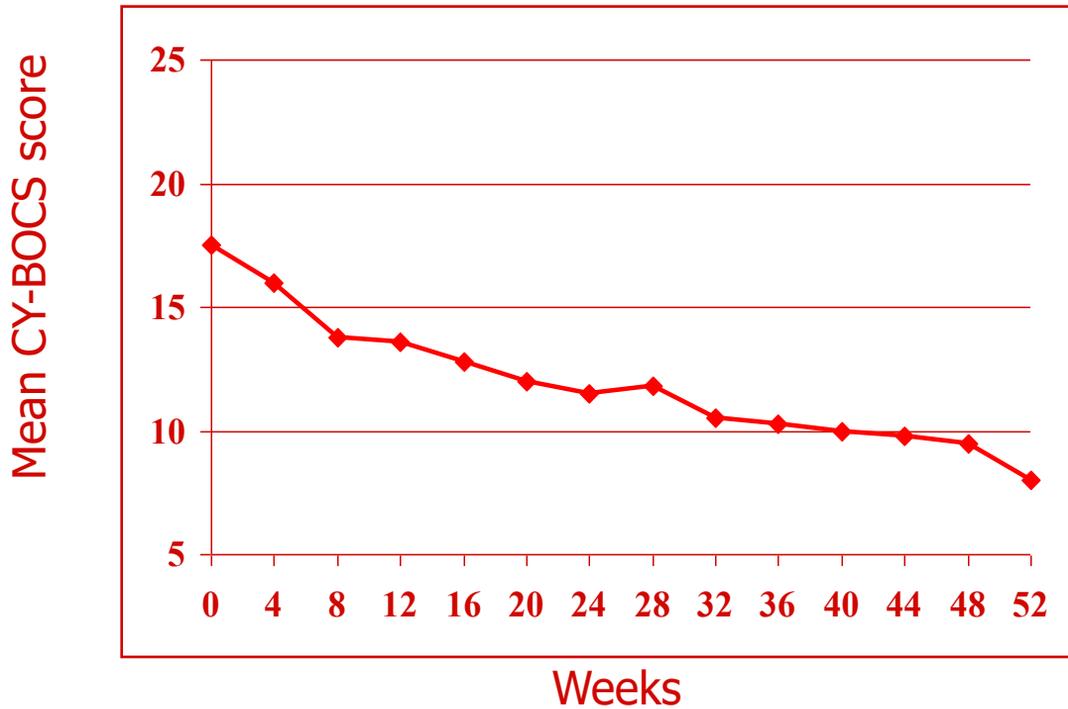
Albert, Aguglia, Maina, Bogetto *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1004-1009

DRUG TREATMENT OF OCD

Time to response

- **MEAN RESPONSE LATENCY:** ***6-8 WEEKS***
 - **FULL THERAPEUTIC RESPONSE:** ***12 WEEKS***
-

52-week open label extension in children and adolescent OCD pts who responded to a 12 week treatment with sertraline



SINDROME DA SOSPENSIONE

Molto minore che con TCA o BDZ

Sertralina, fluvoxamina e (es)citalopram possono dare una sindrome da sospensione, con ansia, vertigini, disturbi visivi, nausea, agitazione, insonnia, che può simulare la ricomparsa della sintomatologia originaria.

Necessità di sospensioni gradualità.

La sindrome da sospensione è virtualmente assente con fluoxetina



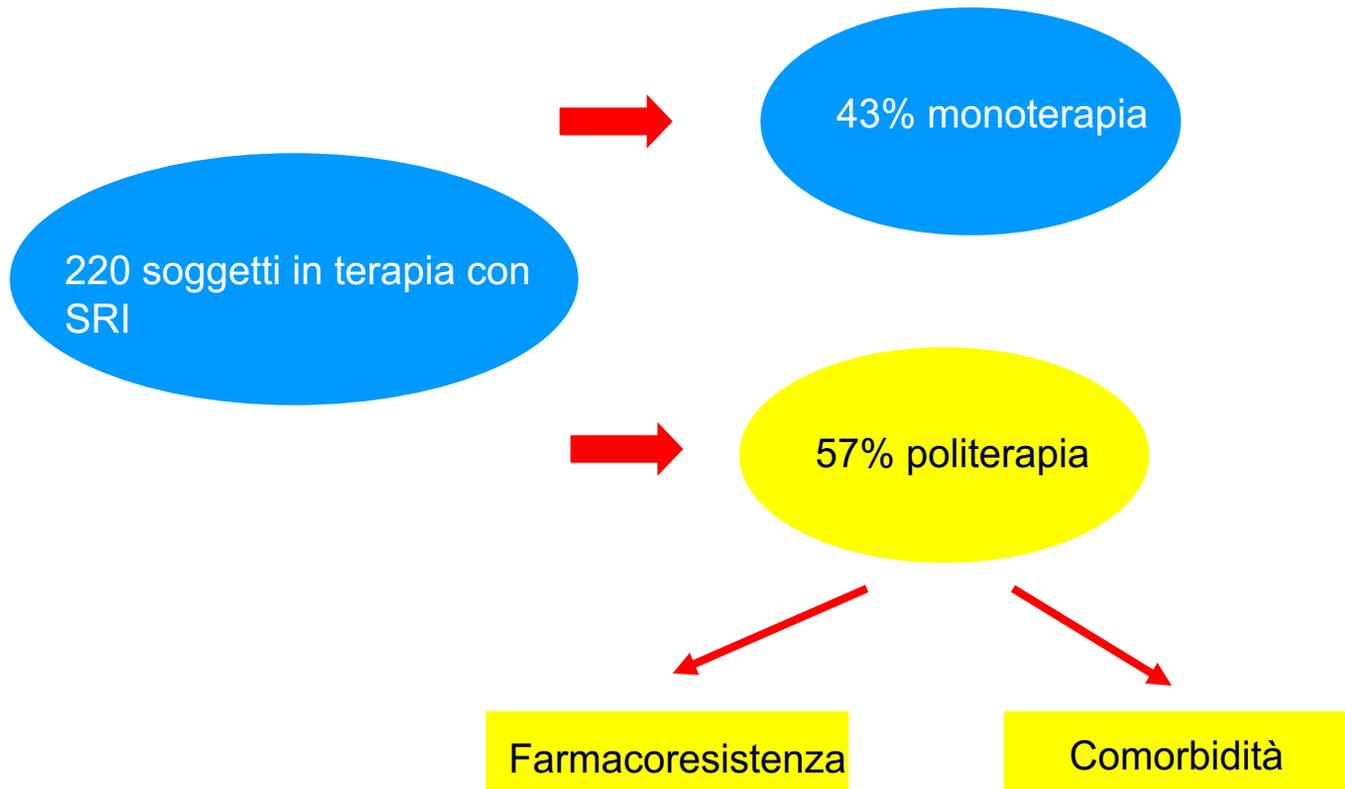
IL DOVERE DELLA COMPETENZA

A naturalistic retrospective study of pharmacotherapy in pediatric obsessive-compulsive disorder.

Masi G, Millepiedi S, Perugi G, Pfanner C, Berlofffa S, Pari C, Mucci M.

CNSDrugs, 2009

Terapia farmacologica



Conclusioni

In una popolazione non selezionata di DOC afferiti ad un centro di 3° livello per trattamento farmacologico meno della metà risulta responder al trattamento con una monoterapia SSRI, mentre 2/3 rispondono ad una poli-terapia.

Il fenotipo rupofobia e la comorbidità internalizzante sono più spesso associate a risposta positiva (anche in monoterapia), il fenotipo con accumulo e la comobidità esternalizzante a risposta negativa

OBSESSIVE-BIPOLAR COMORBIDITY: FOCUS ON CHILDREN AND ADOLESCENTS

Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Akiskal HS.

(J Affect Disord, 2004, 78, 175-183)

BIPOLAR COMORBIDITY IN PEDIATRIC OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER:

CLINICAL AND TREATMENT IMPLICATIONS.

Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Toni C, Mucci M, Pfanner C, Berloffia S, Pari C, Akiskal HS.

(J Child Adolesc Psychopharmacol, 2007, 17, 475-486)

Comorbidità DB-DOC

	OCD-BP N=30	BP N=37	BP N=35	OCD p
Age, mean (sd)	14.2 (3.1)	14.6 (3.4)	13.9 (3.0)	ns
Sex (male),	18 (60.0)	21 (56.7)	26 (74.3)	ns
Age onset BP	11.5 (3.1)	11.8 (3.0)	----	ns
Age onset OCD	8.7 (2.6)	----	11.3 (2.2)	<.0001
BD, Type II	15 (50.0)	11 (29.7)	----	.09
Pharm.hypom.	9 (30.0)	8 (21.6)	----	ns
Index Episode, n (%)				
- Depressive	10 (33.3)		13 (35.1)	----
- (Hypo)mania	12 (40.0)		17 (45.9)	----
Mixed	8 (26.7)	7 (18.9)	----	ns

(Masi et al., J Affect Disord., 2004)

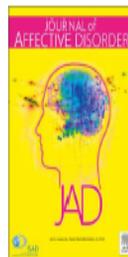


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad



Research paper

A NATURALISTIC EXPLORATORY STUDY OF OBSESSIVE-COMPULSIVE BIPOLAR COMORBIDITY IN YOUTH

Gabriele Masi*, Stefano Berloff, Maria Mucci, Chiara Pfanner, Giulia D'Acunto, Francesca Lenzi,
Francesca Liboni, Azzurra Manfredi, Annarita Milone

IRCCS Stella Maris, Scientific Institute of Child Neurology and Psychiatry, Calambrone (Pisa), Italy



A B S T R A C T

Background: Growing evidence supports the comorbidity between bipolar disorder (BD) and obsessive-compulsive disorder (OCD) in children and adolescents. Our aim is to further explore clinical and treatment implications of this comorbidity, as it appears in clinical practice.

Method: The sample included 429 consecutive patients with BD and/or OCD as primary diagnoses, followed for a mean period of 6 months (range 4–9 months), 172 with BD (102 males, mean age 13.7 ± 2.9 years), 169 with OCD (118 males, mean age of 13.2 ± 2.7 years) and 88 with comorbid BD+OCD (56 males, mean age 14.2 ± 2.6 years, 52 with BD as the primary diagnosis), followed for a mean period of 6 months (range 4–9 months). The comorbid group was compared to pure BD and OCD groups, to explore differential clinical and treatment features.

Results: The BD-OCD comorbidity was found in 33.8% of the BD patients and in 34.2% of the OCD patients. Age at onset of BD and OCD were not different in pure and “comorbid” groups. The comorbid group presented a higher occurrence of BD type II and hoarding symptoms, and more frequently received a psychotherapy and second generation antipsychotics, but it presented the poorest outcome in terms of response to treatments. Severity at baseline (clinical severity and functional impairment), hoarding obsessions and compulsions, and conduct disorder comorbidity were associated with a treatment non-response.

Limitations: A selection bias may have increased the rate of comorbidity, as most of the patients were referred to our tertiary hospital for severe BD and/or OCD and pharmacological treatment. We have used CGI-I as an outcome measure, *not* a specific measure of BD or OCD symptoms’ severity and improvement. The short duration of the follow-up may limit our conclusions.

Conclusions: The timely identification of BD-OCD comorbidity may have relevant clinical implications in terms of symptomatology, course, treatment and outcome.

IMPLICAZIONI CLINICHE

In bambini con esordio molto precoce di un disturbo ossessivo-compulsivo dovrebbe essere valutata, attraverso una attenta anamnesi familiare e personale, ed attraverso una valutazione del temperamento, la possibilità di una vulnerabilità bipolare.

La possibilità di una ipomania iatrogena dovrebbe essere ricercata, in particolare in presenza di una comorbidità depressiva, o con disturbi d'ansia multipli.

Approach to treatment in treatment resistant OCD

Augmentation with antipsychotics

Non responders and/or comorbidity or familial history of Tourette syndrome; lack of insight; bizarre and unusual obsessions/compulsions; schizotypal features (odd beliefs, magical and odd thinking, inappropriate affect); autism spectrum disorders (“Asperger syndrome”)

Neuroleptics (haloperidol, pimozide, amisulpride)

Newer antipsychotics risperidone, aripiprazole (olanzapine)

Limits: sedation, hyperprolactinemia, weight gain

Disturbo ossessivo- compulsivo

Manifestazioni compulsive (molto meno ossessive) ripetitive (es. S. di Prader-Willi): vero DOC? Stereotipie? Tic? Modalità (efficaci) di controllo dell'ansia (da preservare)? Esito di DSA?

Frequente assenza di conflittualità nei confronti del rituale o dell'ossessione.

Autoaggressività ripetitiva, talvolta associata a richiesta di contenimento fisico: componente

Schizotypal OCD

Diagnosi differenziale tra spettro autistico, spettro schizofrenico e DOC precoce:

- Ossessioni gravi, bizzarre e pervasive
- Scarso insight (sintomi non egodistonici)
- Contenuto bizzarro simil-delirante
- Ossessioni espresse come “voci” (interne/esterne)

Il DOC bizzarro, senza insight, “simildelirante”, con tratti schizotipici più spesso richiede potenziamento con antipsicotici: sottotipo specifico?

Disturbo ossessivo-compulsivo e ASD

La prevalenza di sintomi DOC in ASD tra 7% e 35%, a seconda dei criteri diagnostici (Russell et al., 2005; Leyfer et al., 2006; Sterling et al., 2008; Hofvander et al., 2009).

Il 6.2% dei bambini DOC (con scarso insight) presentano tratti autistici (Ivarsson e Melin, 2008).

Negli adulti DOC, il 20% presenta tratti autistici (Beiro et al., 2001).

Disturbo ossessivo-compulsivo e ASD

Differenze tra sintomi OC dei DOC e degli ASD.

McDougle et al. (1995); confronto tra 50 autistici e 50 DOC: pensieri ossessivi, ablutomania, checking (controllo) e counting meno frequenti in **autismo**; al contrario *ripetizioni, hoarding, touching, tapping e self-injuring più frequenti in autismo.*

Frequente assenza di egodistonia.

Compromissione delle funzioni esecutive ed attentive simile in DOC e ASD, sia in pazienti che nei parenti (Delorne et al., 2007; Anholt et al., 2010).

Disturbo ossessivo-compulsivo e ASD

Storia familiare di DOC e di tratti ossessivi in uno o entrambi i genitori sono predittivi di maggiore prevalenza ed intensità dei comportamenti ripetitivi e stereotipati in pazienti ASD (Hollander et al., 2003).

“Insistence on sameness” in soggetti autistici è collegata a più alti punteggi di sintomi OC nei genitori e a maggiore familiarità DOC (Abramson et al., 2005).

Disturbo ossessivo-compulsivo e ASD

Fenotipo con spettro allargato nell'ambito dello spettro ossessivo (Piven et al., 1999), confermato da studi gemellari (Silverman et al., 2002):

comportamenti ripetitivi DOC e ASD sono legati ad una comune vulnerabilità genetica?

Bejerot (2007): sottotipo di DOC, con dimensione autistica, con tratti paranoidi, schizoidi, schizotipici, evitanti ed ossessivo-compulsivi.

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

EFFICACY OF ARIPIPRAZOLE AUGMENTATION IN 39 ADOLESCENTS WITH TREATMENT REFRACTORY OBSESSIVE- COMPULSIVE DISORDER

Masi G, Pfanner C, Millepiedi S, Berlofffa S

J Clin Psychopharmacol , 2010

ABSTRACT

39 adolescents (28 M, 11 F, age 12-18 years, mean 14.6 ± 1.2 years). Mean final dose 12.2 ± 3.4 mg/day. 27 (59.0%) responders (CGI-I 1-2, CGI-S < 3).

CGI-S from 6.0 ± 0.9 to 3.5 ± 1.0 (mild to moderately ill) ($p < .0001$)

C-GAS from 39.2 ± 5.8 to 49.8 ± 9.0 ($p < .0001$).

Responders less impaired at the baseline (C-GAS).

Types of OCD, comorbidity and absence of insight did not affect response.

Side effects: mild transitory agitation (10.3%), mild sedation (10.3%) and sleep disorders (7.7%), any of the patients discontinued medication.

Masi et al. J Clin Psychopharmacol 2010



FONDAZIONE
ISTITUTO
OSPEDALIERO
DI SOSPIRO
Onlus

XVI Convegno Nazionale sulla Qualità della Vita per le disabilità

IL DOVERE DELLA COMPETENZA



ANTIPSYCHOTIC AUGMENTATION OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS IN RESISTANT TIC-RELATED OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A NATURALISTIC COMPARATIVE STUDY

Masi G, Pfanner C, Millepiedi S, Berloffia S

J Psychiatry Research, 2013

ABSTRACT

120 (age range 7-18 years) were treated with a SSRI for 12 weeks, 51 (42.5%) responders, 69 non-responders (mean age 13.7 ± 2.4 years) included. 35 augmentation with risperidone (1.7 ± 0.8 /day), 34 aripiprazole (8.9 ± 3.1 /day) for 12 weeks.

OCD symptomatology: CGI-S from 5.6 ± 0.8 , C-GAS from 40.3 ± 5.2 to 53.8 ± 9.2 .

39 (56.5%) were responders in OCD. Compared to non responders, less impaired at the baseline in CGI-S and C-GAS, no differences were found between risperidone and aripiprazole.

47 patients (68.1%) significantly improved tics, no differences between risperidone and aripiprazole.

Masi et al., J Psychiatr Res 2013

IL DOVERE DELLA COMPETENZA

Errori comuni nel trattamento farmacologico DOC

- 1) Durata terapia
- 2) Dosaggio
- 3) Errore valutazione comorbidità
- 4) Non valutazione fenotipi
- 5) Fermarsi al primo insuccesso SRIs
- 6) Non augmentation
- 7) Timore effetti collaterali
- 8) Sopravvalutazione effetto PBO

TATTICA DEL TRATTAMENTO

Attendere 8 settimane nei pazienti con risposta nulla, MEGLIO 12 settimane nei pazienti con risposta parziale. Dopo tale periodo cambiare trattamento.

Nelle prime settimane di trattamento effettuare un monitoraggio ravvicinato (1-2 settimane), per valutare compliance, effetti indesiderati (eccitazione comportamentale), peggioramento clinico (suicidalità).

Effetti collaterali (eccitazione): ridurre il dosaggio.

Monitorare l'andamento con strumenti obiettivi

Monitorare la possibile comparsa di sintomi maniacali

Fase di continuazione

Dopo la remissione della sintomatologia, continuazione del trattamento per 12-18 mesi, a dosaggio pieno, con controlli almeno ogni 3 mesi.

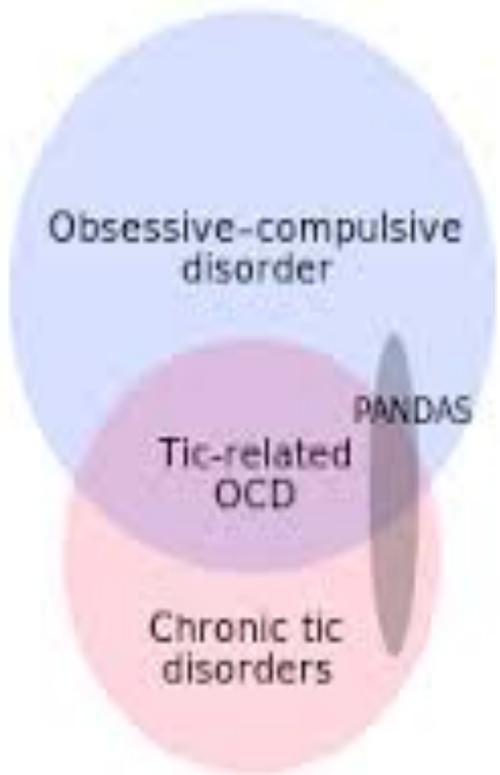
Al termine del periodo di continuazione sospensione graduale, dilazionata per 6-8 settimane.

Meglio ridurre 1/4 ed aspettare 2 mesi prima di un'altra riduzione.

Informare circa la possibilità di ricaduta (60-70%).

Valutazione ogni 4 mesi dopo la sospensione.

Valutazione della possibilità di terapia di mantenimento (3 anni) dopo due o tre ricadute



Obsessive-compulsive disorder

Tic-related OCD

Chronic tic disorders

PANDAS

Etiology: PANDAS

Postnatal environmental factors have been proposed including infectious/autoimmune triggers, leading to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with Streptococcal infection (PANDAS) . symptoms

(Swedo et al., 2012).

PANDAS

Malattie caratterizzate, in bambini predisposti, da reazione crociata degli Ac antistreptococco con proteine target del tessuto cerebrale, favorendo reazioni infiammatorie, in particolare in caudato, putamen, talamo, nuclei subtalamicici, e/o interferendo nel signaling neuronale (disregolazione di trasmissione DA)

Infezione a volte poco rilevante può precedere di pochi giorni, ma anche di 7-15 gg, l'esordio dei sintomi.

Rischio maggiore in caso di infezioni ripetute, soprattutto in periodi di tempo ristretti (in alcuni pazienti soglia cumulativa di Ac necessaria per i sintomi?).

Etiology: PANDAS

Clinical/scientific evidence supporting the PANDAS hypothesis is mixed and its mechanism is still controversial.

PANDAS should be suspected ONLY with

- I. Presence of OCD and/or Tic Disorder
- II. Prepubertal onset
- III. Acute (dramatic, abrupt) onset and episodic (relapsing-remitting) course
- IV. Temporal relationship between symptom exacerbations and streptococcal infections
- V. Association with neurological abnormalities (choreiform movements)

A Survey of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Characteristics and Course.

Calaprice D¹, Tona J², Parker-Athill EC³, Murphy TK^{3,4}.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To date, studies in the area of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS; including pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection [PANDAS] and pediatric infection-triggered neuropsychiatric disorder [PITAND]) have been relatively small and hence unable to comprehensively address questions of disease heterogeneity (e.g., by age, gender), comorbidities, and progression. In this study, we investigated an internet survey sample to more fully characterize the phenotypic traits; medical, family, and developmental history; functional challenges; and clinical course associated with PANS.

METHODS: Six hundred and ninety-eight patients with clinical diagnoses of PANS were included in this study. Participants, who included parents and legal guardians (for minors) or the PANS patients themselves (for those ages 18 and older), were asked to complete a 146-question survey designed to ascertain medical, developmental, and family history; PANS symptomatology; medical and nonmedical interventions for PANS; PANS course; PANS outcomes; and access to PANS care.

RESULTS: Our results agree with previous findings concerning the core symptoms of PANS as well as its male predominance (65% in this survey) and infection-triggered onset, thus validating the study population. Infection was implicated as the primary inciting factor in 65% of patients; 54% of patients reported an association with group A streptococcus specifically. The results of this survey also revealed new findings, including a surprisingly strong impact of gender and pubertal status on symptom course and chronicity, a high rate of medical comorbidity suggesting generalized immune dysfunction, a profound impact of PANS episodes on functional status, and a role for early resolution of infection through antibiotic treatment in disease course.

CONCLUSIONS: This study serves as the first survey of its size to provide insight into the global clinical picture and range of phenotypes of PANS patients. Significant results included the impact of gender and pubertal status on phenotype, affirmation of the role of the immune system in PANS pathology, and the role of timely resolution of infection in clinical outcomes. Understanding how PANS presents in a broad population-based sample, within the limitations of a self-selected and administered online survey, is an important step toward improving diagnosis, creating more targeted treatment options, educating the clinical and research community, and generating hypotheses for future prospective research.

Dal PANDAS al PANS (o CAMS)

Ampliamento dei fattori eziologici:

agenti infettivi (Streptococco Gruppo A, micoplasma pneumoniae, borrelia-malattia di Lyme, virus influenza, herpes simplex, v.di Epstein-Barr, candida, ecc.),

stress ambientali (alterazione dell'equilibrio psico-neuro-immunologico, asse ipotalamo-ipofisi-surrene),

allergie (anche stagionali),

suscettibilità individuale (associazione familiare con m. autoimmuni, disfunzione immunitaria generalizzata?)

Persistente confusione e controversie, per eterogeneità eziologica e clinica (gravità e decorso): continuità tra forme lievi e gravissime, più o meno episodiche ed oscillanti.

Stato intercritico sintomatico o asintomatico; alterazioni all'esame neurologico, in particolare movimenti involontari coreiformi.

Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndromes (PANS)

Esordio acuto, associazione con infezione/inflammatione, sintomi psichiatrici polimorfi (singola fase, o intercritico libero o parzialmente compromesso, o episodi ricorrenti).

DOC e/o tic motori-sonori, associazione con (almeno 2):

restrizione alimentare e perdita di peso (iniziale)

ansia (separazione, generalizzata, fobie),

labilità emotiva, irritabilità o depressione,

oppositività, aggressività, iperattività

deterioramento delle prestazioni scolastiche,

alterata (eccessiva) sensibilità a stimoli sensitivi/sensoriali

disturbi psicomotori (es. disgrafia, goffaggine).

poliuria/pollachiuria ed enuresi,

disturbi del sonno, incubi

(+ raro) regressione dello sviluppo, sintomi psicotici

PAN(DA)S: diagnosi

Elemento suggestivo primario: **esordio acuto**

Elemento suggestivo aggiunto: **quadro complesso/polimorfo**

Elemento di forte supporto (non costante): **andamento ricorrente (con infezioni)**

Elemento maggiormente probante: **andamento ricorrente, in rapporto con alterazioni di anticorpi.**

Elemento ex-iuvantibus: **scarsa efficacia di trattamenti tradizionali; possibile efficacia di trattamento anti-infettivo (antibiotici) e/o anti-infiammatorio (cortisone) (alternativa o associazione con tradizionali)**

PANDAS: diagnosi

Per diagnosi attendibile: relazione temporale tra incremento del TAS e comparsa di sintomi psichiatrici. Non è sufficiente il riscontro di TAS elevato in soggetti con esordio di sintomi OC e/o tic.

PANDAS: diagnosi

In caso di esordio acuto-esplosivo di sintomi, indagare una infezione (streptococcica) con test sierologici (TAS, Ac AntiDNasi B, , tamponi faringeo (infezioni asintomatiche). Ampliare la valutazione ad altri membri della famiglia.

Un singolo prelievo non è sufficiente per confermare o escludere PANDAS, il prelievo deve essere ripetuto 3-8 settimane dopo l'esordio acuto dei sintomi.

Per una diagnosi più attendibile esplorare relazione temporale tra andamento del titolo anticorpale e dinamica dei sintomi (in fasi intercritiche).

PANDAS: trattamento

Nel caso di associazione tra grave sintomatologia DOC ad esordio acuto ed infezione, valutare **terapia antibiotica per os con penicillina, amoxicillina, cefalosporine, azitromicina (10 mg/kg, più lunga durata di azione)**, quest'ultima preferibile per *Mycoplasma* e *Borrelia* (e meno dannosa per la flora batterica), ma con rischio di antibiotico resistenza. Dati controllati a supporto ancora insufficienti.

Risposta al trattamento antibiotico già nelle prime 24-48 ore, con ampia variabilità (talvolta necessarie 2 settimane).

Con alcuni sintomi (tic e labilità emotiva) risposta più rapida, altri (DOC, attenzione) necessario più tempo.

Durata ottimale 4 settimane.

PANDAS: trattamento

Corticosteroidi in fase acuta (es. Deltacortene cp 25 mg: 2 mg/kg x 7 gg, poi 1 mg/kg x 7 gg, poi 0.5 mg/kg x 7 gg)

Molto minori dati per terapia antibiotica di profilassi (es. Benzil penicillina 1.200.000 UI 1 f.i.m 14-21/gg), con rischio di favorire antibiotico-resistenza, reazioni allergiche ed effetti gastro-intestinali. Azitromicina nel lungo termine può favorire l'allungamento del tratto QTc (ECG!).

Immunoglobuline IV, modulatori della risposta immunitaria (immunosoppressori): studio su potenziali candidati e fasi di massima efficacia, riduzione di efficacia nel tempo (associazione con corticosteroidi).

PANDAS: trattamento

Anche nei casi di reale DOC e/o tic post-infettivi, possono residuare sintomi che potrebbero richiedere trattamenti associati, sia non farmacologici (es. psicoterapia) che farmacologici (es. SSRI).

La tonsillectomia può essere indicata in caso di infezioni streptococciche ricorrenti, o in caso di ipertrofia tonsillare, apnee ostruttive nel sonno, ma non esistono evidenze circa una sua utilità in casi di PANDAS.

Grazie
dell'attenzione !

