

I DISTURBI DA TIC

Stefano Vicari

Professore Ordinario Università Cattolica

Primario di Neuropsichiatria Infantile

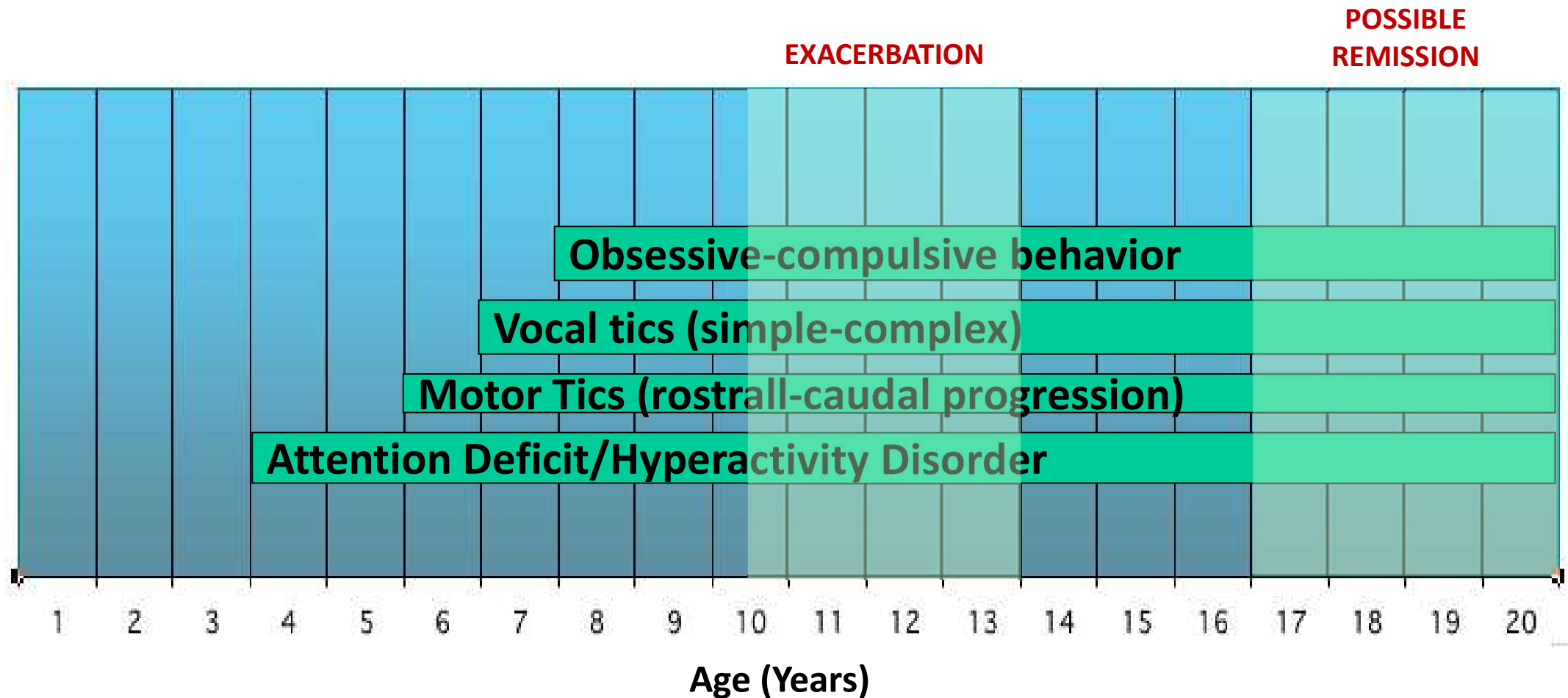
www.istitutorete.it
www.specchioriflesso.net



Overview

- 1. I Disturbi da Tic**
- 2. Il Disturbo di Tourette**
- 3. DOC**

Natural History of OCD and Tourette's Syndrome



1. I Disturbi da Tic

Disturbi del movimento - Classificazione

IPOCINETICI

Riduzione della
motilità volontaria
o automatica



- Parkinsonismi

IPERCINETICI

Aumento della
motilità volontaria o
automatica



- Tremore
- Distonia
- Corea
- Mioclono
- Stereotipie
- Tic

Disturbi da Tic: definizione

I **TIC** sono movimenti o vocalizzazioni *improvvisi, rapidi, ricorrenti* e *aritmici* che mimano comportamenti volontari

Parametri critici:

- Tipologia
- Durata
- Complessità
- Localizzazione
- Frequenza
- Intensità

Possono essere **semplici/complessi, motori/vocali**

Disturbi da Tic: definizione

	MOTORI	VOCALI
SEMPLICI	Movimenti palpebrali / oculari/del viso Protrusione della lingua	Schiarirsi la voce Colpi di tosse Tirare su con il naso
COMPLESSI	Saltare Torsioni/Contrazioni Piegamenti	Ecolalia Coprolalia Palilalia

Classificazione DSM 5

I **Disturbi da Tic** sono classificati all'interno dei **DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO**:

Disturbi del movimento:

1. Disturbo dello sviluppo della coordinazione
2. Disturbo del movimento stereotipato
3. **Disturbi da Tic:**
 1. Disturbo di Tourette
 2. Disturbo persistente (cronico) da tic motori o vocali
 3. Disturbo transitorio da tic
 4. Disturbo da tic con altra specificazione
 5. Disturbo da tic senza specificazione



Disturbo transitorio da tic

- A. Tic motori e/o vocali singoli o multipli
- B. I Tic sono stati presenti per **meno di 1 anno** dall'esordio
- C. L'esordio del disturbo avviene prima dei 18 anni
- D. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es. cocaina) o altra condizione medica (per es. la malattia di Huntington, encefalite postvirale)
- E. Non sono soddisfatti i criteri per Disturbo di Tourette o Disturbo cronico da tic

Disturbo persistente da tic motori o vocali

- A. Tic motori o vocali singoli o multipli si sono manifestati durante il disturbo ma non entrambi
- B. I Tic possono avere oscillazioni sintomatologiche nella frequenza ma con una durata per un periodo **di più di 1 anno dall'esordio**
- C. L'esordio del disturbo avviene prima dei 18 anni
- D. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es. cocaina) o altra condizione medica (per es. la malattia di Huntington, encefalite postvirale)
- E. Non sono soddisfatti i criteri per Disturbo di Tourette

Specificare se :

- Con solo tic motori
- Con solo tic vocali

Evoluzione clinica del Disturbo da TIC

Fase prodromica: irritabilità, impulsività/difficoltà attentive in età prescolare

Esordio 5-10 anni: Tic motori con progressione rostro-caudale, inizialmente transitori poi maggiore complessità/frequenza/durata/intensità. Tic vocali seguono tic motori

Massima intensità: dopo i 10 anni poi stabilizzazione o attenuazione dopo i 16 anni

Età adulta: 1/3 è asintomatico, 1/3 attenuazione ed 1/3 è sintomatico

Disturbi da Tic: definizione

	MOTORI	VOCALI
SEMPLICI	Movimenti palpebrali / oculari/del viso Protrusione della lingua	Schiarirsi la voce Colpi di tosse Tirare su con il naso
COMPLESSI	Saltare Torsioni/Contrazioni Piegamenti	Ecolalia Coprolalia Palilalia

TIC - Fenomenologia

Tic Motori Semplici	Tic Motori Complessi	Tic Vocali Semplici	Tic Vocali Complessi
«Blinking»	Saltare	Annusare	Palilalia (ripetere suoni o sillabe proprie)
Elevazione sopracciglia	«Tapping» / «Touching»	Schiarirsi la gola	Ecolalia
Esagerata apertura occhi	Autolesionismo	Sputare	Coprolalia
Smorfie facciali	Movimenti complessi del viso	Tossire	Sputare
Elevazione spalle	Movimenti complessi del corpo	Fischiare	Improvviso cambio della prosodia o del volume
Movimenti collo	Ecopraxia e Copropraxia	«Humming»	

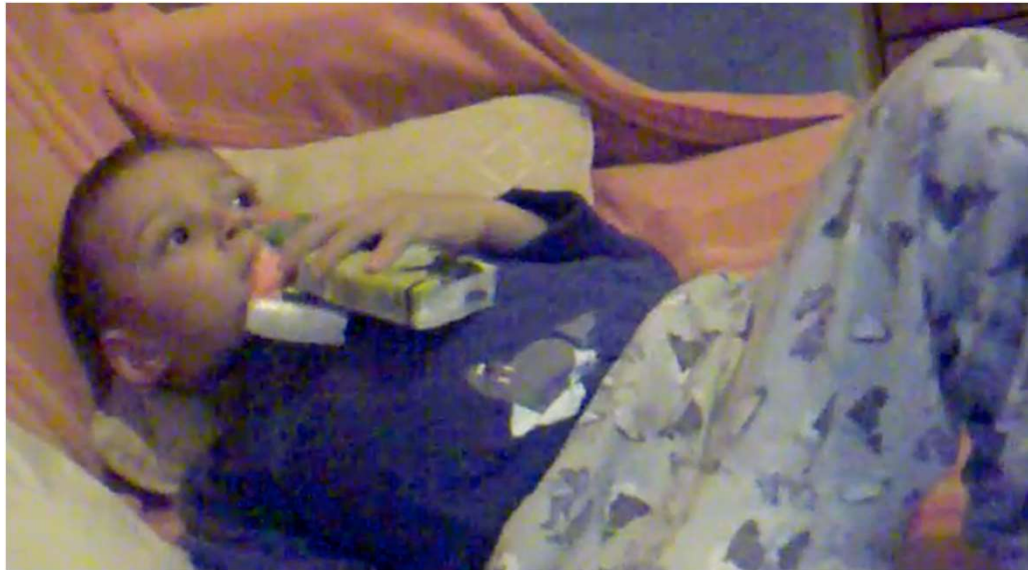
Tic motori semplici



Tic motori complessi



Tic motori violenti

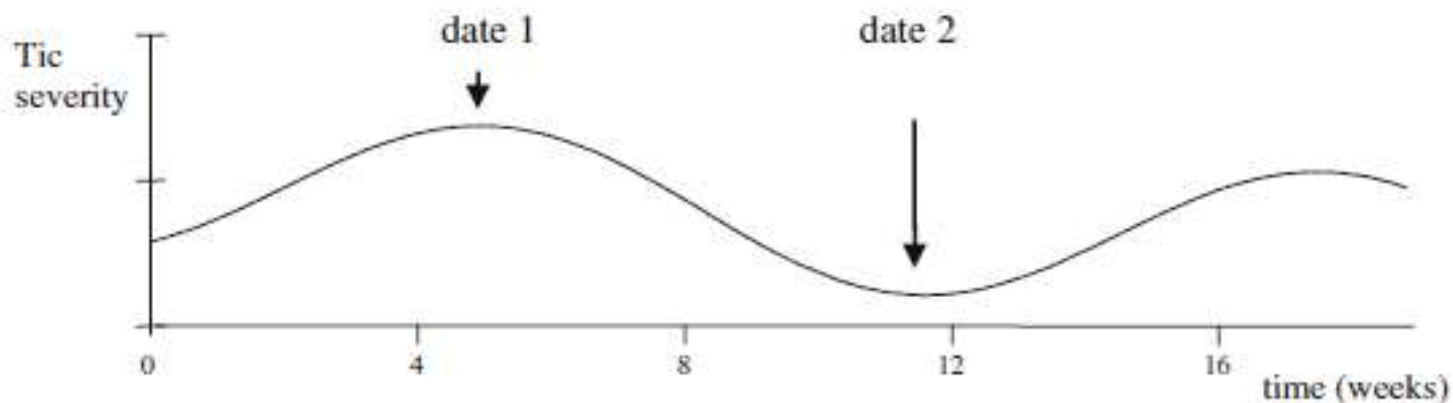


Tic vocali



TIC - Fenomenologia

- Spesso incrementati da ansia, stress e fatica
- Distrazioni o intense concentrazioni diminuiscono l'intensità dei tic
- Paradossalmente possono aumentare in stati di relax
- Possono interrompere attività o parola → «blocking tic»
- Segni caratteristici:
 - Preceduti da sensazione di urgenza premonitrice: ***Urge to perform***
 - Seguiti da una sensazione di benessere: ***Sense of relieve***
 - ***Wax and Waning pattern***





Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): replication and extension of psychometric properties in youth with chronic tic disorders (CTDs)

Jeremy M. Raines¹ · Kimberly R. Edwards² · Martin F. Sherman³ · Christopher I. Higginson³ · Joel B. Winnick⁴ · Kelly Navin³ · Julie M. Gettings⁵ · Fatmata Conteh⁶ · Shannon M. Bennett⁷ · Matthew W. Specht⁷

Behavioural Neurology 27 (2013) 65–73
DOI 10.3233/BEN-120308
IOS Press

65

**“Voluntary movement in response to
an involuntary sensation” →
interazione tra
sistema motorio e sensitivo**

Premonitory urges and sensorimotor processing in Tourette syndrome

Sangeerthana Rajagopal^a, Stefano Seri^b and Andrea Eugenio Cavanna^{a,c,*}

^a*The Michael Trimble Neuropsychiatry Research Group, Department of Neuropsychiatry, BSMHFT and University of Birmingham, Birmingham, UK*

^b*School of Life and Health Sciences, Aston Brain Centre, Aston University, Birmingham, UK*

^c*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology and University College London, London, UK*

Neurobiology of the Premonitory Urge in Tourette's Syndrome: Pathophysiology and Treatment Implications

Andrea E. Cavanna, M.D., Ph.D., F.R.C.P., Kevin J. Black, M.D., Mark Hallett, M.D., Valerie Voon, M.D., Ph.D.

Motor and vocal tics are relatively common motor manifestations identified as the core features of Tourette's syndrome (TS). Although traditional descriptions have focused on objective phenomenological observations, such as anatomical location, number and frequency of tics, patients' first-person accounts have consistently reported characteristic subjective correlates. These sensory phenomena are often described as a feeling of mounting inner tension or urge to move ("premonitory urge"), which is transiently relieved by tic expression. This article reviews the existing literature on the clinical and neurobiological aspects of the premonitory urge in patients with TS, with focus on its pathophysiology and possible treatment implications.

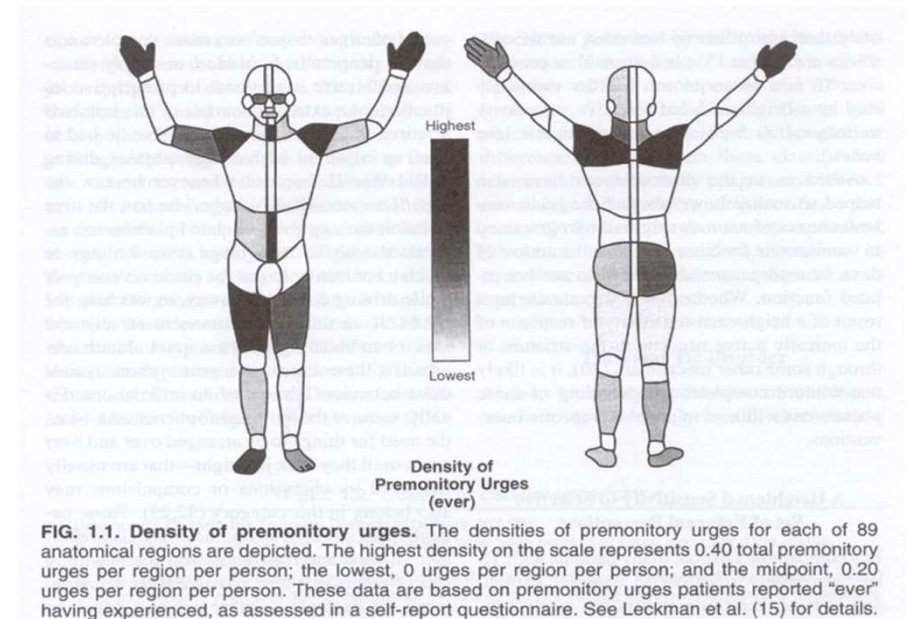
Tic - Premonitory Urge

- Fino all'80% riporta sensazione premonitrice
- La consapevolezza della sensazione in media compare 3 anni dall'esordio dei tic
- Fenomeno premonitore varia da «vaga sensazione di fastidio» ad «impulso specifico»
- Localizzate soprattutto mani, spalle, occhi e gola
- Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS)

TABLE 1. *Type of premonitory phenomenon*

Premonitory phenomenon reported	n	%
Urge to move	41	89
Impulse to tic ("had to do it")	40	87
Increased tension	29	63
Anxiety/restlessness	28	61
Urge to apply pressure	25	54
Pressure/fullness	24	52
Urge to stretch	22	48
"Just right"	17	37
Ache	12	26
Itching	11	24
Tingling/burning	11	24
Numbness	3	7
Coldness	2	4
Other	2	4

Total n = 46.

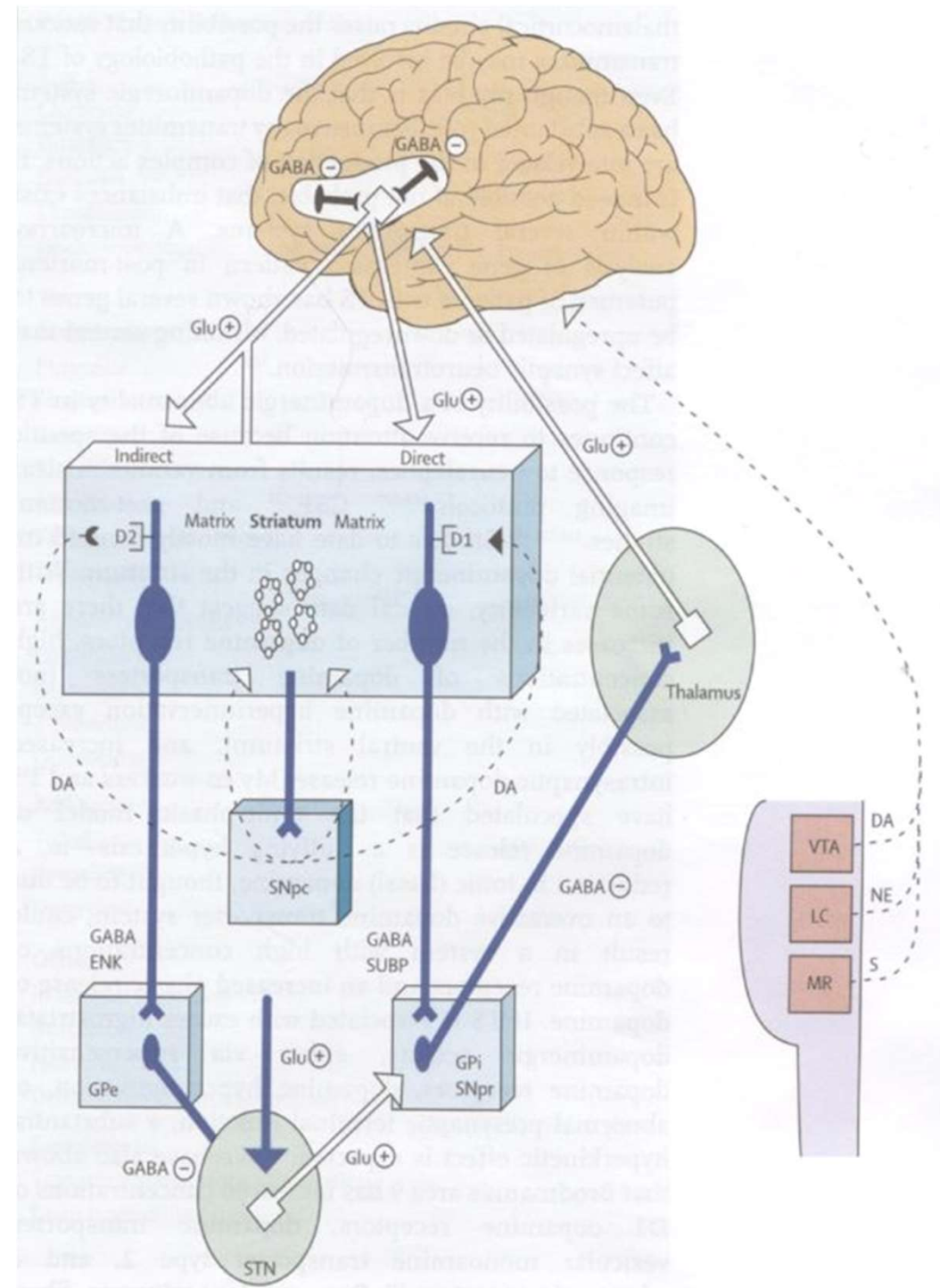


Pathophysiology

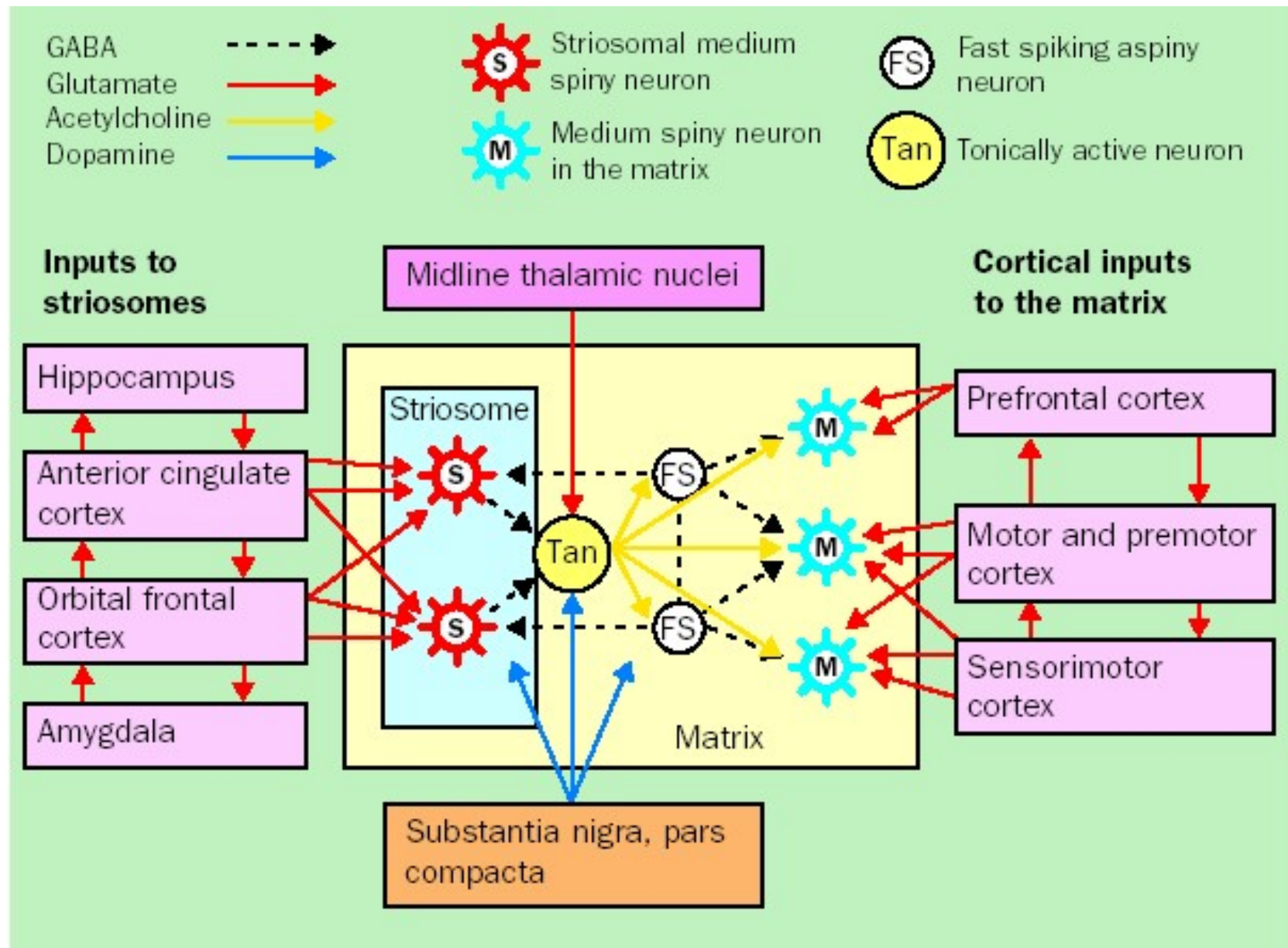
- Abnormality of cortico-striato-thalamo-cortical circuitry (CSTC)
- Dopaminergic hyperinnervation of ventral striatum and limbic areas
- Implicates basal ganglia including caudate nucleus and prefrontal cortex
- Failure to suppress or inhibit involuntary movements

Pathophysiology

- Increased excitation of cortex
- Decreased inhibition of thalamus
- Disruptions in striatum and striosomes
- Greater metabolic activity in striosomes compared to matrix



Pathophysiology

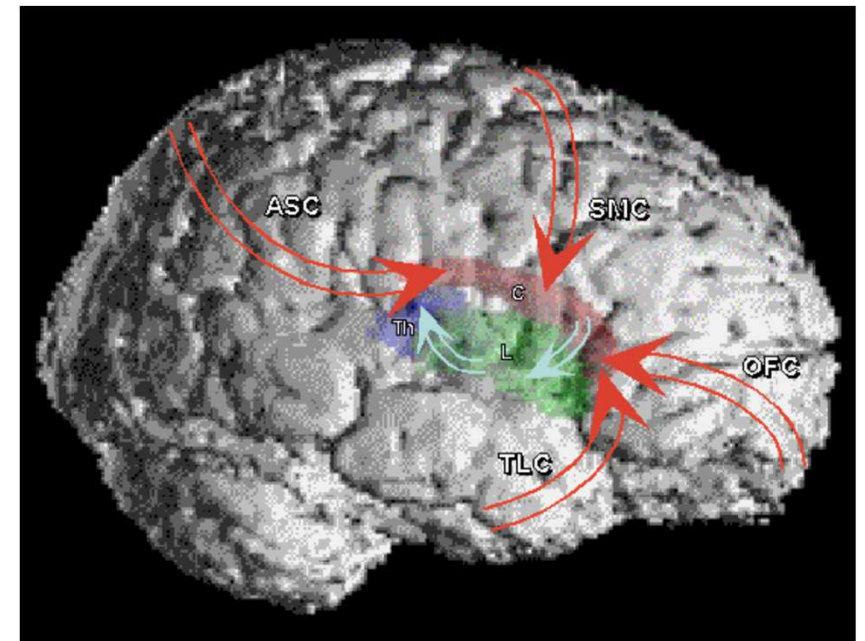


Disturbi nella maturazione del circuito cortico-striato-talamo-corticale
contribuiscono allo sviluppo di disturbi psichiatrici che hanno in comune un
discontrollo delle funzioni auto-regolatorie

Tourette's Syndrome

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)

ADHD



2. Il Disturbo di Tourette

Sindrome di Tourette – Cenni storici

- 1838 - *Jean Marc Gaspard Itard*:

prima descrizione del caso della Marchesa di Dampierre



- 1885 - *Georges Albert Gilles de La Tourette*:

descrive ufficialmente la Sindrome di Tourette sulla rivista francese “Archives de Neurologie”



RÉSUMÉ ANALYTIQUE DE NEUF					OBSERVATIONS INÉDITES			
N° D'ORDRE	SEXE AGE État social	LIEU de NATISSANCE et HABITATION	DURÉE de L'OBSERVATION	ANTÉCÉDENTS	AGE AU DÉBUT et MODE	SYMPTÔMES RÉSUMÉS	OBSERVATIONS	BIBLIOGRAPHIE
1	Femme. 37 ans. Position élevée.	Paris (?)	61 ans : 1867-1901. Décédée.	Inconnu.	7 ans. Léger.	Incoordination muscu- laire, principalement de la face et des bras. — Coprolalie.	Neuralgiques, amelio- ration par l'usage d'un petit lait.	1 ^{re} partie : <i>Archives de neurologie</i> , 1902, t. VIII, p. 484; — 2 ^e partie : Gilles de La Tourette (mémoire).
2	Homme. 29 ans. Employé de bureau.	Né au Havre qu'il habite.	1 an : 1880-1881. Famille d'observat.	Une sœur est morte de hémiparésie; la mère a des accès d'obscurité.	16 ans, légers débuts hystériques progrès.	Très, surtout de côté de, principalement — Écholalie, imitation Coprolalie, Saut.	Amélioration à la suite d'un vif échi- gris.	P. Marie et Gilles de la Tourette (mémoire).
3	Homme. 15 ans. Père arma- leur.	Né au Havre qu'il a quitté pour se faire soigner à Boulevard de la Salpe-	6 ans : 1876-1881. En cours d'observat.	État particulier de la note pendant la grossesse. — Antécéd. autisme, épilep- sies, — Grande épilep-	8 ans. Gros et cost.	Incoordination muscu- laire, principalement — Écholalie, imitation Coprolalie, Saut.	Amélioration par l'usage d'un Tissotement.	Gilles de la Tourette (mémoire).
4	Homme. 21 ans. Grec d'origine.	Né à Evreux qu'il a quitté pour venir à la Salpêtrière.	16 ans : 1868-1884. Bonne éducation.	Bouffée à 5 ans. Féverie typhoïde à 13 ans.	8 ans, face.	Incoordination muscu- laire, principalement — Écholalie, Saut.	*	Id.
5	Homme. 18 ans. Père épilier.	Né au Havre qu'il habite.	6 ans : 1876-1881. En cours d'observat.	La mère a été folle.	8 ans, face.	Saut.	*	Id.
6	Homme. 11 ans. Père magis- tr.	Né en Vendée, habite le Havre.	6 ans : 1878-1884. En cours d'observat.	Grand'mère maternelle un grand-père maternel un vieux et très impression- nable, père migrant.	8 ans, face.	Face, Saut, Gros Incoordination.	Amélioration par l'usage d'un Tissotement.	Id.
7	Homme. 21 ans. Mécanicien.	Paris.	11 ans : 1879-1890.	Grand-tante choréique Grande fratrie en 1878 migraines, neurasthénie de la même affection.	7 ans, face.	Face et son. Saut.	Amélioration par l'électricité statique.	Id.
8	Femme. 15 ans. Père écri-	Née en Vendée qu'elle habite.	6 ans : 1879-1884.	Le père a un tic aux honneurs de la face. Une tante aliénée.	9 ans. Bouffée et tacc.	Incoordination muscu- laire, principalement — Écholalie, Saut.	*	Professeur Piret, de Bordeaux (mémoire).
9	Homme. 22 ans.	Né au Havre.	9 ans : 1876-1885.	7	11 ans. Bouffée et tacc.	Incoordination muscu- laire, principalement — Écholalie, Saut.	Bouffée, amelio- ration par les to- niques.	Dr Ch. Féré, (mémoire).

FIG. 1. — Tableau résumant les 9 observations originales de Gilles de la Tourette (1885b).

Table summarizing the nine original cases of Gilles de la Tourette (1885b).

Disturbo di Tourette

- A. **Tic motori multipli ed uno o più tic vocali** si sono manifestati ad un certo momento della malattia sebbene non necessariamente contemporaneamente.
- B. I Tic possono avere oscillazioni sintomatologiche nella frequenza ma con una durata per un periodo **di più di 1 anno dall'esordio**.
- C. L'esordio del disturbo avviene prima dei 18 anni di età.
- D. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es. cocaina) o altra condizione medica (per es. la malattia di Huntington, encefalite postvirale).

Disturbo di Tourette: prevalenza

Prevalenza: 0.1-1% circa

(Robertson, 2008; Centers for Disease Control, 2009; Scharf et al., 2012; Scharf and Pauls, 2007)

1 caso su 1000 in età evolutiva; rapporto M/F: 4-9/1

(Costello et al., 1996; Singer HS, 2010)

12% nei soggetti inseriti in classi speciali USA

(Comings et al., 1990; four-fold, Kurlan, 1994)

Disturbo di Tourette: manifestazioni cliniche complicate

Comportamenti a specchio su aspetti bizzarri o sgradevoli ripetuti che poi diventano tic (ecoprassia, coproprassia)

Comportamenti complessi non osceni ma socialmente inappropriati

es. offendere persone, esprimere critiche crudeli o beffarde

Comportamenti autolesivi (5-10%) o reazioni aggressive/pericolose (es. litigi, percosse, denunce)

Disturbo di Tourette: manifestazioni cliniche

Componenti **sensitive premonitriche** (“aura”) in una parte del corpo o generalizzate:

- semplici (prurito, formicolio) o complesse
- con tensione/conflitti sul fare il tic
- ridotta dal tic
- ripresa di tensione nella stessa o in altre zone.



Disturbo di Tourette: comorbidità

- 60-90% → Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD)
- 30-60% → Disturbo/Comportamenti Ossessivo Compulsivo (DOC)
- > 50% → DOC + ADHD
- < 50% → Disturbo ansioso-depressivo, prevalentemente reattivi al disturbo
- % (?) → Disturbo della condotta, Disturbo di personalità borderline/antisociale, Disturbo dello spettro autistico

(Spencer et al. 1999; Coffey et al. 2000; Roessner et al. 2007; Wanderer et al. 2012; Robertson, 2015)

Disturbo di Tourette: indicatori prognostici

- La gravità dei sintomi non predice la persistenza in età adulta
- Le forme con esordio più precoce e con compromissione sociale/adattamento hanno prognosi peggiore
- Le **forme più gravi** sono descritte nei soggetti **adulti**
- La remissione dei tic non implica necessariamente la regressione dei disturbi comportamentali
- Ruolo prognostico della comorbidità

REVIEW

Open Access



Tourette syndrome and other neurodevelopmental disorders: a comprehensive review

Elena Cravedi^{1,2} , Emmanuelle Deniau^{1,3}, Marianna Giannitelli¹, Jean Xavier¹, Andreas Hartmann³ and David Cohen^{1,4*}

Abstract

Gilles de la Tourette syndrome (TS) is a complex developmental neuropsychiatric condition in which motor manifestations are often accompanied by comorbid conditions that impact the patient's quality of life. In the DSM-5, TS belongs to the "neurodevelopmental disorders" group, together with other neurodevelopmental conditions, frequently co-occurring. In this study, we searched the PubMed database using a combination of keywords associating TS and all neurodevelopmental diagnoses. From 1009 original reports, we identified 36 studies addressing TS and neurodevelopmental comorbidities. The available evidence suggests the following: (1) neurodevelopmental comorbidities in TS are the rule, rather than the exception; (2) attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most frequent; (3) there is a continuum from a simple (TS + ADHD or/and learning disorder) to a more complex phenotype (TS + autism spectrum disorder). We conclude that a prompt diagnosis and a detailed description of TS comorbidities are necessary not only to understand the aetiological basis of neurodevelopmental disorders but also to address specific rehabilitative and therapeutic approaches.

Keywords: Tourette, Neurodevelopmental disorder, ADHD, Autism

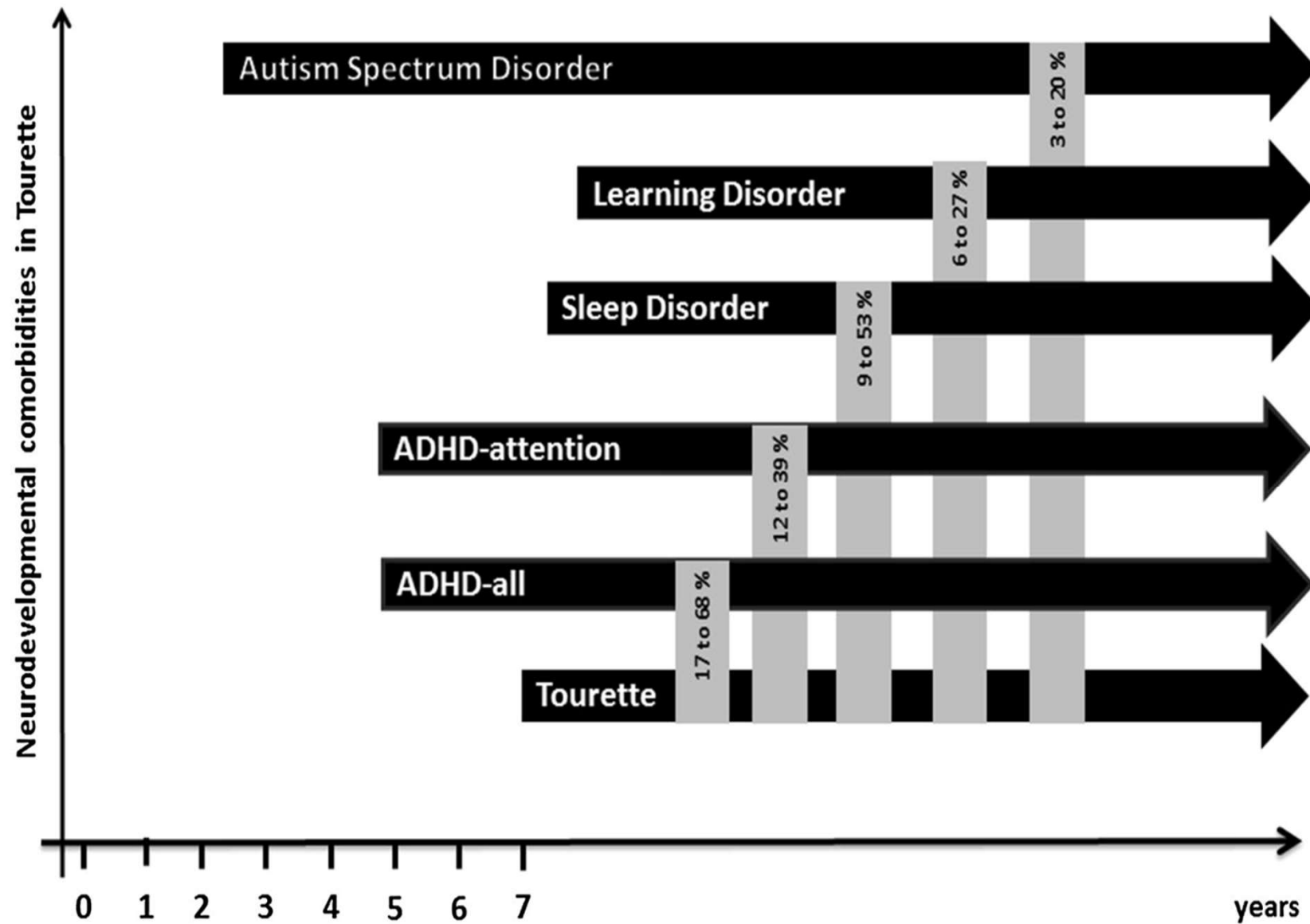


Fig. 2 Co-occurrence of neurodevelopmental disorders in TS clinical samples according to age of onset and frequency

Published in final edited form as:

JAMA Psychiatry. 2015 April 1; 72(4): 325–333. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.

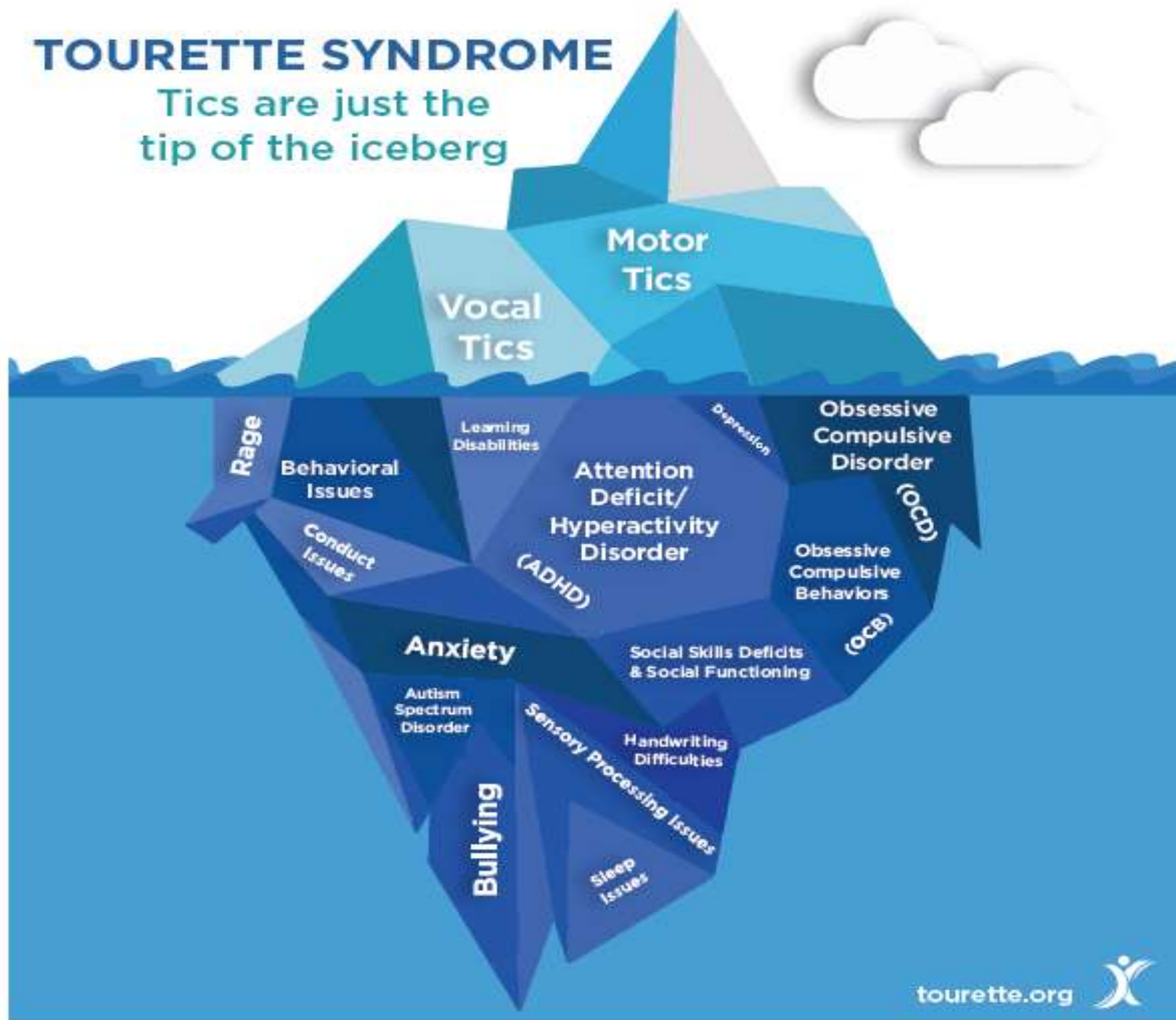
Lifetime Prevalence, Age of Risk, and Etiology of Comorbid Psychiatric Disorders in Tourette Syndrome

Matthew E. Hirschtritt, M.D., M.P.H.^{1,*}, Paul C. Lee, M.D., M.P.H.^{2,*}, David L. Pauls, Ph.D.², Yves Dion, M.D.³, Marco A. Grados, M.D.⁴, Cornelia Illmann, Ph.D.², Robert A. King, M.D.⁵, Paul Sandor, M.D.⁶, William M. McMahon, M.D.⁷, Gholson J. Lyon, M.D., Ph.D.⁸, Danielle C. Cath, M.D., Ph.D.^{9,10}, Roger Kurlan, M.D.¹¹, Mary M. Robertson, M.B.Ch.B., M.D., D.Sc. (Med), F.R.C.P., F.R.C.P.C.H., F.R.C.Psych.^{12,13}, Lisa Osiecki, B.A.², Jeremiah M. Scharf, M.D., Ph.D.^{2,14,15,16,#}, Carol A. Mathews, M.D.^{1,#}, and for the Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics

- ✓ **85%** prevalenza di comorbidità psichiatrica nei TS
- ✓ **57%** di TS presentano due o più disturbi psichiatrici associati

TOURETTE SYNDROME

Tics are just the
tip of the iceberg



Sindrome di Tourette: Guidelines per la valutazione psicodiagnostica

Eur Child Adolesc Psychiatry (2011) 20:155–171

European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: assessment

**Danielle C. Cath • Tammy Hedderly • Andrea G. Ludolph • Jeremy S. Stern •
Tara Murphy • Andreas Hartmann • Virginie Czernecki • Mary May Robertson •
Davide Martino • A. Munchau • R. Rizzo • the ESSTS Guidelines Group**

**AMERICAN ACADEMY OF
CHILD & ADOLESCENT
PSYCHIATRY**

<https://www.aacap.org>

Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Tic Disorders

Tanya K. Murphy, M.D., Adam B. Lewin, Ph.D., Eric A. Storch, Ph.D., Sandra Stock, M.D.,
and the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)
Committee on Quality Issues (CQI)

JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY
VOLUME 52 NUMBER 12 DECEMBER 2013

RECOMMENDATIONS

1. The ***psychiatric assessment*** should involve routine, screening for unusual movements, stereotypies, tics, and family history of tic disorders.

TABLE 1 Repetitive Movements of Childhood

	Description	Typical Disorders Where Present
Tics	Sudden rapid, recurrent, nonrhythmic vocalization or motor movement	Transient tics, TD, CTD
Dystonia	Involuntary, sustained, or intermittent muscle contractions that cause twisting and repetitive movements, abnormal postures, or both	DYT1 gene, Wilson's, myoclonic dystonia, extrapyramidal symptoms due to dopamine blocking agents,
Chorea	Involuntary, random, quick, jerking movements, most often of the proximal extremities, that flow from joint to joint. Movements are abrupt, nonrepetitive, and arrhythmic and have variable frequency and intensity	Sydenham's chorea, Huntington's chorea
Stereotypies	Stereotyped, rhythmic, repetitive movements or patterns of speech, with lack of variation over time	Autism, stereotypic movement disorder, intellectual disability
Compulsions	A repetitive, excessive, meaningless activity or mental exercise that a person performs in an attempt to avoid distress or worry	OCD, anorexia, body dysmorphic disorder, hoarding disorder, trichotillomania, excoriation disorder
Myoclonus	Shock-like involuntary muscle jerk that may affect a single body region, 1 side of the body, or the entire body; may occur as a single jerk or repetitive jerks	Hiccups, hypnic jerks, Lennox-Gastaut syndrome, juvenile myoclonic epilepsy, mitochondrial encephalopathies, metabolic disorders
Habits	Action or pattern of behavior that is repeated often	Onchophagia
Akathisia	Unpleasant sensations of "inner" restlessness, often prompting movements in an effort to reduce the sensations	Extrapyramidal adverse effects from dopamine blocking agents; anxiety
Volitional behaviors	Behavior that may be impulsive or due to boredom like tapping peers, making sounds (animal noises)	ADHD, ODD, sensory integration disorders

Note: ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; CTD = chronic tic disorders; OCD = obsessive-compulsive disorder; ODD = oppositional defiant disorder; TD = Tourette's disorder.

RECOMMENDATIONS

2. If screening is positive, **a more thorough assessment for tic disorders should be conducted.**

clinician-rated tic severity, the most commonly used is the *Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)*,⁷⁶ which assesses the nature of motor and phonic tics over the previous week. This scale has excellent clinicometric properties and treatment sensitivity has been documented.⁷⁶⁻⁷⁸ The *Tourette Syndrome Severity Scale (TSSS)*⁷⁹ contains 5 ordinal

RECOMMENDATIONS

3. The assessment for tic disorders should involve a **careful examination for general medical condition or substance etiologies.**

Table 1 Clinical features of tic disorders to be distinguished from similar phenomena of other disorders; MED medication induced

Tic phenomena	Differential diagnosis
Eye rolling	Absences
Focussing on tic control	Attention problem
Tic repetition (after post-tic urge)	Obsessive–compulsive behaviour (OCB)
“Excessive” tic	Imitation/somatisation
Tripping	MED-akathasia, juvenile Parkinson disease/OCB
Neck jerking a.o.	Dystonia, MED-dyskinesia
Convulsive grimacing	Blepharospasmus/Facialis spasm
‘Slinging’ tics	Chorea
‘Trembling’ tics	Myoklonus
Monotone tic (‘rhythmic’)	Stereotypy
Tics during sleep	Restless legs/Rolandi epilepsy/parasomnias
Excessive eye squeezing in adults	Blepharospasm

RECOMMENDATIONS

4. The assessment for tic disorders should involve a **careful examination for comorbid psychiatric conditions**

Tic	Obsessive–compulsive disorder
-----	-------------------------------

Differences

Sudden, short (jerking)	Ritualized
Fragmented movements	Goal-directed behaviour
Sensorimotor urges	Thoughts/imaginings (cognitive-emotional dissonance)
Not related to anxiety	Mostly related to anxiety
Ego-syntonic	Ego-dystonic
Involuntary (clustered sequence)	Voluntary (cyclic)
Onset in primary school (one peak)	Onset after primary school (two peaks)
Waxing and waning (from seconds to months)	Little changes over time
Also during sleep	Never during sleep

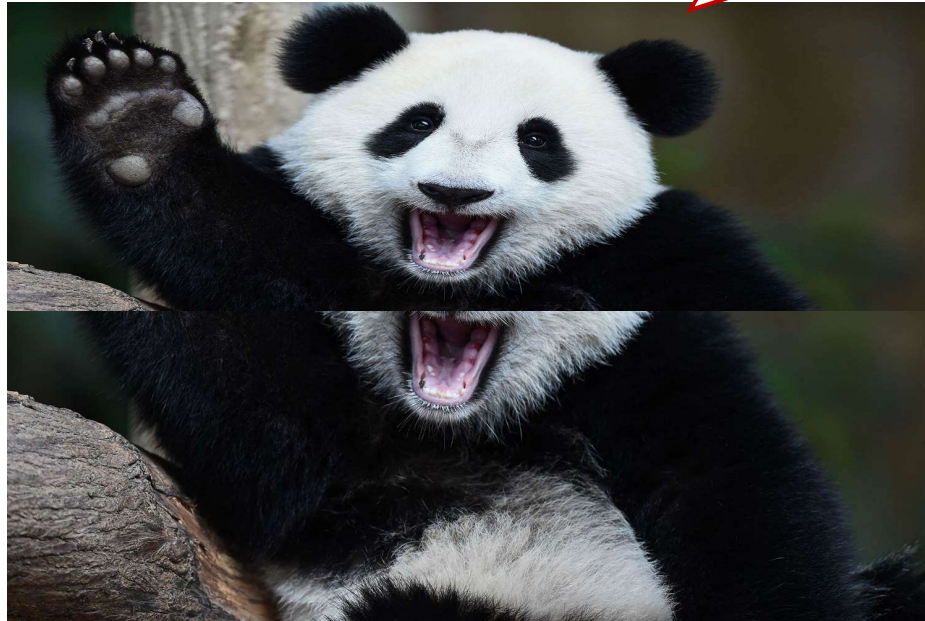
Similarities

Decrease with concentration	Decrease with concentration
Increase with emotional excitement	Increase with emotional excitement
Suppressible (short-term)	Suppressible (long-term)

Tic disorders	ADHD
Fragments of normal movements	Generally increased motor activity
Circumscribed functional muscle groups	General motor hyperactivity
Suddenly occurring (independent of waiting situation)	Slowly increasing (intensified by waiting situation)
Fixed pattern of quick actions	Disorganised, tempo change
Badly modulated	Badly modulated
Uniformly repeated (often in bouts)	Temporally irregular-intermittent (changing intensity)

PANDAS

**Paediatric Autoimmune
Neuropsychiatric Disorder associated
with Group A Streptococci**



Successful treatment of any medical disorder depends on careful diagnostic workup, identification of pathogeneses, appropriate treatment, and valid evaluation of response.

In the field of PANDAS, PANS, CANS, and PITAND, all of these steps are **problematic**. Our findings indicate that **there is no strong evidence to recommend** treatment of PANDAS, PANS, CANS, and PITAND with **antibiotics, tonsillectomy, immunomodulation, SSRIs, or neuroleptics**. Nevertheless, in many case reports, authors note remarkable improvement after treatment with IVIG, antibiotics, and it is possible that flare duration may be shortened by NSAID or corticosteroids.

In the era of personalized medicine, symptoms of PANDAS, PANS, and PITAND and related disorders should be treated on a **case-by-case basis**. While **awaiting valid and well-designed RCTs**, treatment of PANDAS and PANS with antibiotics, IVIG, TPE, and/or corticosteroids – in addition to SSRIs and CBT– can be defended in clinical practice if treatment response can be expected.

Table 1 Most common and important medication for pharmacologic treatment of Tourette syndrome and other chronic tic disorders

Medication	Indication	Start dosage (mg)	Therapeutic range (mg)	Frequent adverse reactions	Physical examinations– at start and at control	Level of evidence
<i>Alpha-adrenergic Agonists</i>						
Clonidine	ADHD/TS	0.05	0.1–0.3	Orthostatic hypotension, sedation, sleepiness	Bloodpressure, ECG	A
Guanfacin	ADHD/TS	0.5–1.0	1.0–4.0	Orthostatic hypotension, sedation, sleepiness	Bloodpressure, ECG	A
<i>Typical Neuroleptics</i>						
Haloperidol	TS	0.25–0.5	0.25–15.0	EPS, sedation, increased appetite	Bloodcount, ECG, weight, transaminases, neurologic status, prolactine	A
Pimozide	TS	0.5–1.0	1.0–6.0	EPS, sedation, increased appetite	Bloodcount, ECG, weight, transaminases, neurologic status, prolactine	A
<i>Atypical Neuroleptics</i>						
Aripiprazole	TS	2.50	2.5–30	Sedation, akathisia, EPS, headache, increased appetite (less than other neuroleptics), orthostatic hypotension	Bloodcount, bloodpressure, weight, ECG, transaminases, bloodsugar	C
Olanzapine	TS/OCB	2.5–5.0	2.5–20.0	Sedation, increased appetite, akathisia	Bloodcount, bloodpressure, ECG, weight, electrolytes, transaminases, prolactine, bloodlipids-and sugar	B
Quetapine	TS	100–150	100–600	Sedation, increased appetite, agitation, orthostatic hypotension	Bloodcount, bloodpressure, ECG, weight, electrolytes, transaminases, prolactine, bloodlipids-and sugar	C
Risperidone	TS/DBD	0.25	0.25–6.0	EPS, sedation, increased appetite, orthostatic hypotension	Bloodcount, bloodpressure, ECG, weight, electrolytes, transaminases, prolactine, bloodlipids-and sugar	A
Ziprasidone	TS	5.0–10.0	5.0–10.0	EPS, sedation	Bloodcount, ECG, weight, transaminases, prolactine	A
<i>Benzamides</i>						
Sulpiride	TS/OCB	50–100 (2 mg/kg)	2–10 mg/kg	Problems with sleep, agitation, increased appetite	Bloodcount, ECG, weight, transaminases, prolactine, electrolytes	B
Tiapride	TS	50–100 (2 mg/kg)	2–10 mg/kg	Sedation, increased appetite	Bloodcount, ECG, weight, transaminases, prolactine, electrolytes	B

Evidence level: A (>2 controlled randomized trials), B (1 controlled, randomized trial), C (case studies, open trials)

DBD disruptive behavior disorder, OCB obsessive–compulsive behavior, TS Tourette syndrome, EPS extrapyramidal symptoms

Terapia farmacologica: quando/obiettivi?

- **Scopo del trattamento:** migliorare la qualità della vita dei pazienti
- Il trattamento farmacologico è sintomatico
- **Criteri decisionali:**
 - gravità dei sintomi
 - impatto dei sintomi sulla qualità della vita
 - interferenza con il funzionamento
 - intensità della sofferenza soggettiva
- Utile intervento sui disturbi in comorbidità

Terapia farmacologica: Antipsicoti atipici

- Risperidone/Aripiprazolo, Ziprasidone, (Olanzapina, Quetiapina)
- Blocco di D2 e 5HT2
- Minor rischio di effetti collaterali (in particolare extrapiramidali)
- Iniziare con bassi dosaggi (risperidone 0.5 mg, aripiprazolo 2.5 mg), incrementi lenti
- Indicazione nelle forme con DOC (+SSRI), con sintomi schizotipici, o con discontrollo degli impulsi

Terapia farmacologica: A2 Adrenergico

- Clonidina (Catapresan), Guanfacina (Intuniv-Guanfacina)
- Indicazione Tic in comorbidità con ADHD
- Minore efficacia degli antipsicotici, in particolare nella comorbidità con DOC
- Tendenza alla riduzione dell'effetto nel tempo
- Cautela nella titolazione (iniziare con 1/4 di cp da 150 mg, aumenti e riduzioni di 1/4 di cp ogni 5 gg)
- Effetti collaterali: astenia, cefalea, ipotensione

Terapia farmacologica: Antipsicotici tipici

- Pimozide/Aloperidolo, Benzamidi (Tiapride/Sulpiride)
- Blocco di D2
- Riduzione dei tic calcolabile nel 60-70% dei soggetti
- Nel 50% effetti collaterali (sedazione, aumento di appetito, effetti extrapiramidali)
- Iniziare con bassi dosaggi (pimozide 1 mg, aloperidolo 0.25-0.5 mg), incrementi e riduzioni lente
- Pimozide: monitoraggio ECG (aumento QTc)

Terapia farmacologica: Tetrabenazina (Xenazina)

- Inibizione reversibile del meccanismo di immagazzinamento della dopamina nelle vescicole presinaptiche con conseguente inibizione della neurotrasmissione dopaminergica
- Iniziare con 12,5mg 1 o 2 volte al giorno con incrementi di 12.5 mg ogni 4-7 giorni
- Effetti collaterali: disturbi del sonno, sedazione/stanchezza, agitazione, depressione

Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome

Veit Roessner^{a,*}, Katja Schoenefeld^a, Judith Buse^a, Stephan Bender^a, Stefan Ehrlich^a,
Alexander Münchau^b

Neuropharmacology 68 (2013) 143–149

«As first-line treatment of tics **Risperidone** (Risperdal, best evidence level for atypical antipsychotics) or **Tiapride** (Sereprile, largest clinical experience in Europe and low rate of adverse reactions) are recommended.

Aripiprazole (Abilify, still limited but promising data with low risk for adverse reactions) and **Pimozide** (Orap, best evidence of the typical antipsychotics) are agents of second choice.»

Practitioner Review: Treatments for Tourette syndrome in children and young people – a systematic review

Craig Whittington,¹ Mary Pennant,² Tim Kendall,² Cristine Glazebrook,³ Penny Trayner,⁴ Madeleine Groom,³ Tammy Hedderly,⁵ Isobel Heyman,⁶ Georgina Jackson,³ Stephen Jackson,⁷ Tara Murphy,⁶ Hugh Rickards,⁸ Mary Robertson,⁹ Jeremy Stern,⁹ and Chris Hollis³

- Farmaco di prima linea: **α 2-adrenergic receptor agonists (clonidine and guanfacine)**
- Utilizzare l'antipsicotico solo se il farmaco di prima linea è inefficace o poco tollerato

REVIEW ARTICLE

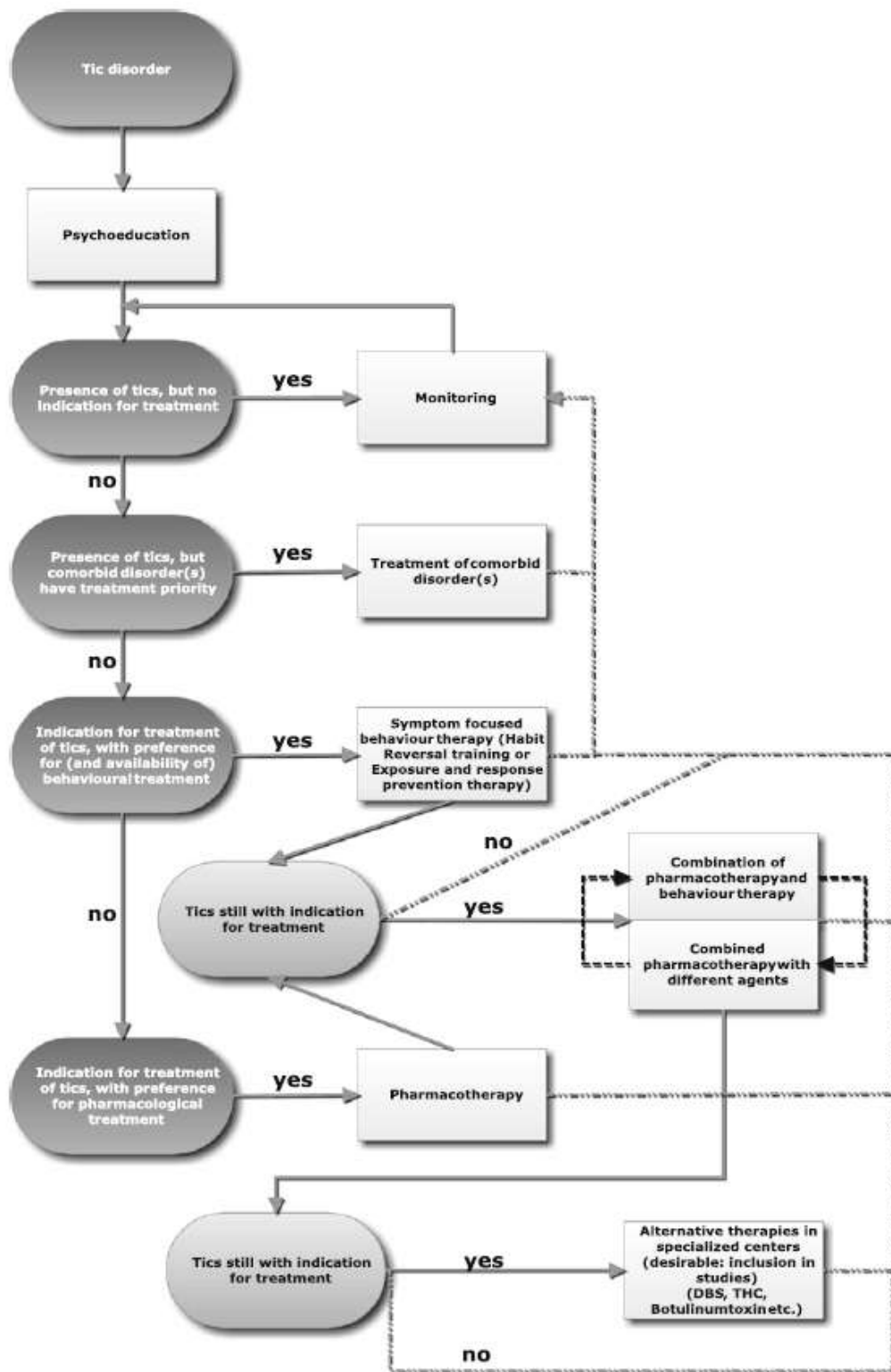
Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome

Julio Quezada¹ • Keith A. Coffman²

- Antipsicotico: farmaco più efficace
- In età evolutiva è poco utilizzato per numerosi effetti collaterali
- Efficacia di clonidine, guanfacine, baclofen, topiramate, botulinum toxin A, tetrabenazine e deutetabenazine

Disturbi da Tic: Quale trattamento?!

- Il trattamento farmacologico del Disturbo da Tic è particolarmente impegnativo rispetto ad una eziopatogenesi ancora in parte sconosciuta.
- La maggior parte dei dati per il trattamento indicano che i farmaci antipsicotici, sia tipici che atipici, sono più efficaci rispetto ad altri farmaci (come Clonidina, guanfacina, topiramato, baclofen, tossina botulinica A e tetrabenazina) in genere utilizzati per evitare i potenziali effetti collaterali del blocco della dopamina.
- Non vi è alcun farmaco che ha dimostrato efficacia per tutti gli individui con Tic → variabilità fenotipica degli individui con Tic.



Roessler V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ; ESSTS Guidelines Group.

European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.

Eur Child Adolesc Psychiatry. 2011 Apr;20(4):173-96.

Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome

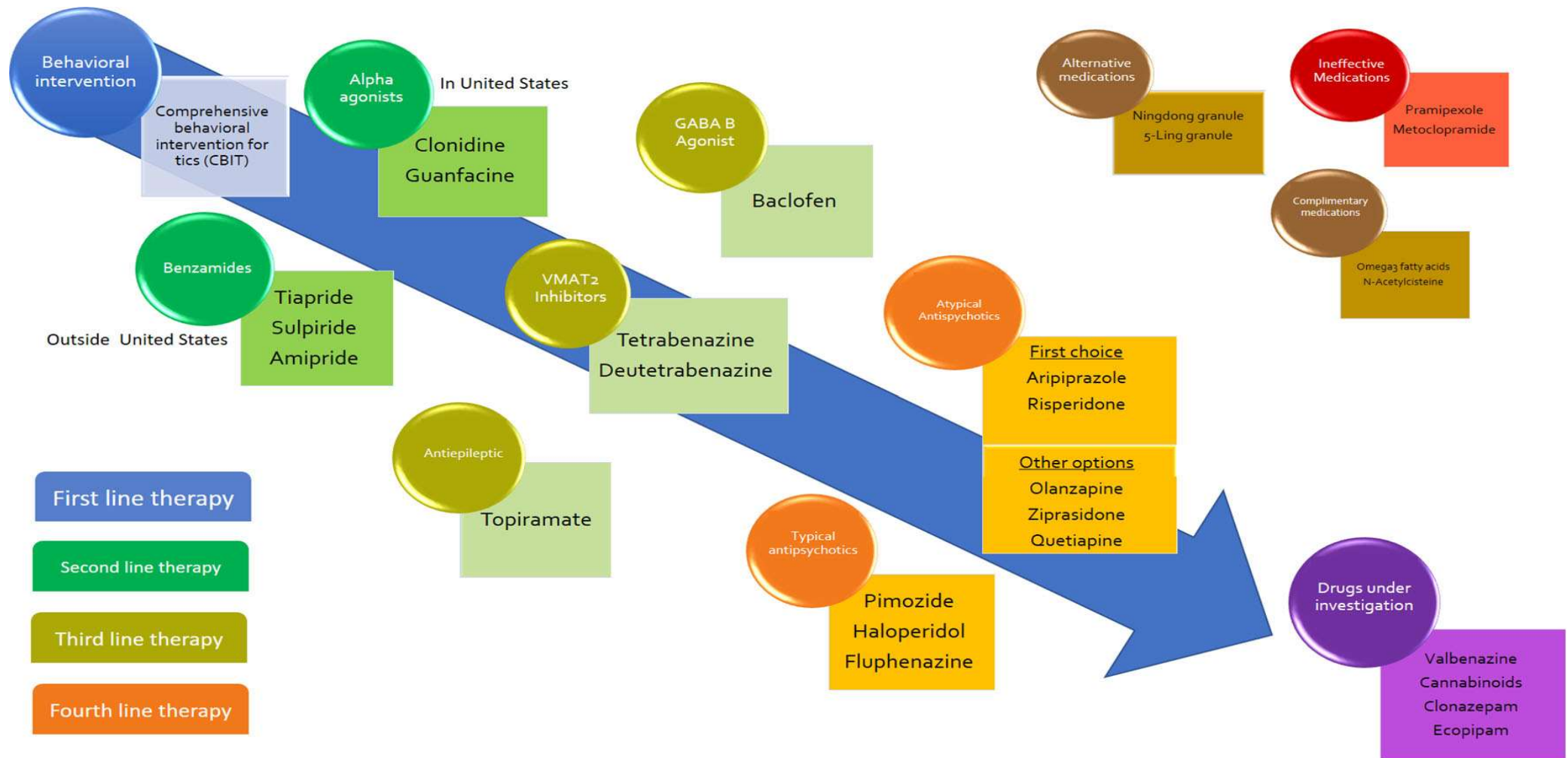
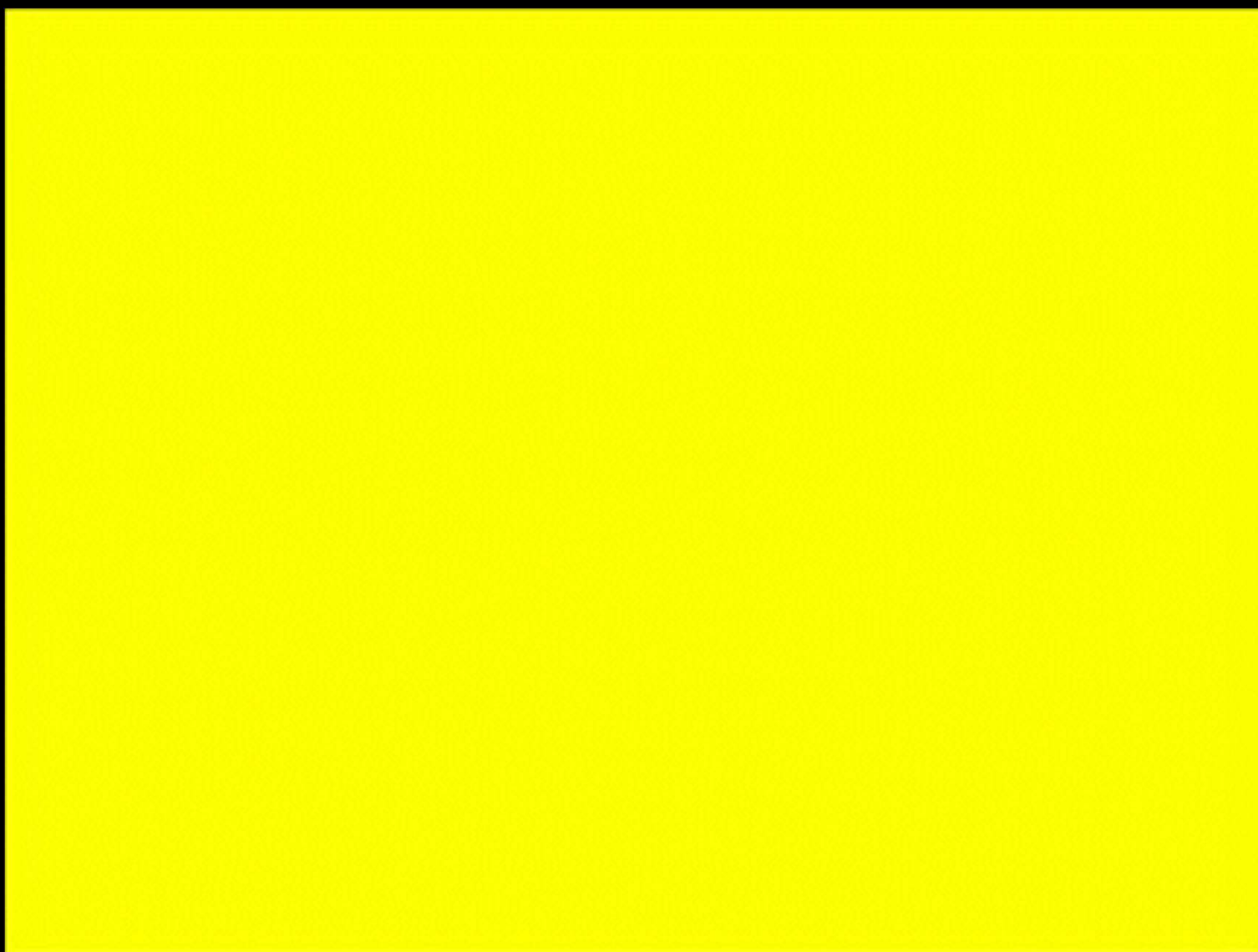
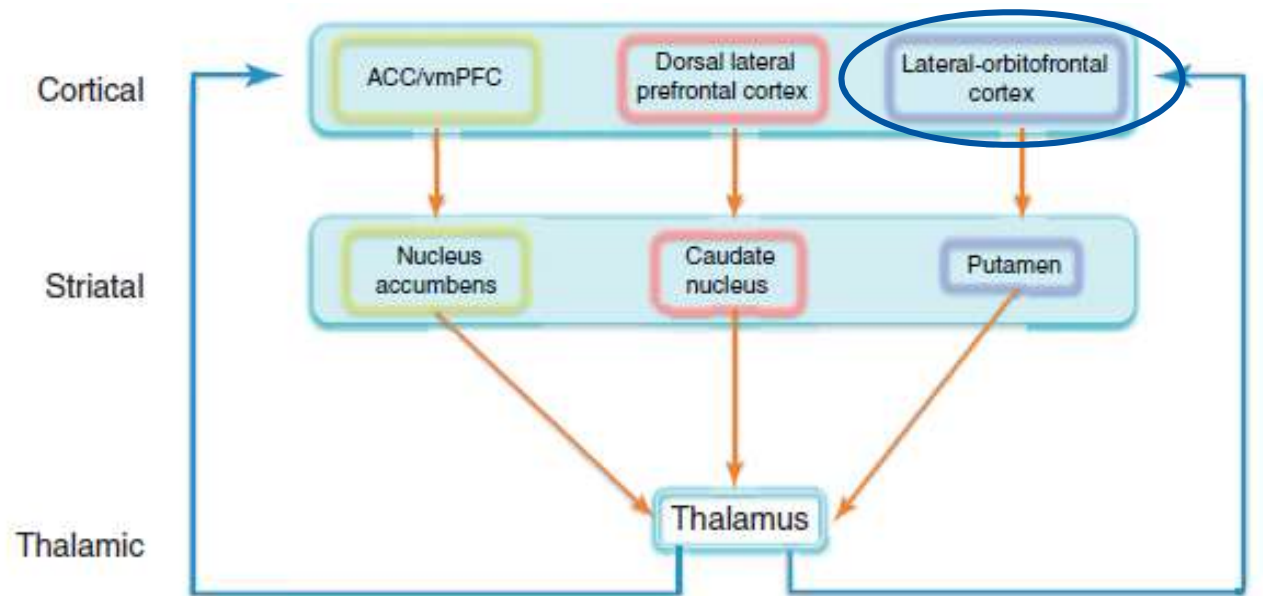
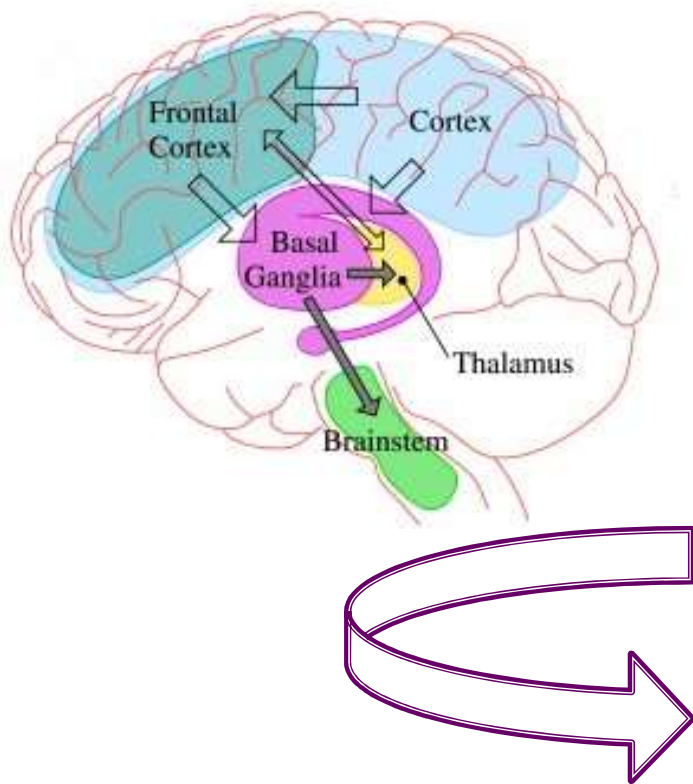


Fig. 1 Tourette syndrome treatment algorithm. Therapies follow a progression that starts with the intervention that has no side effects and concludes with the medications that can have the most severe side effects. Medication selection should follow this progression. Note that there is more than one medication category in each progressive line of therapy, so more than one option is available in each tier. Complimentary medications are available and have evidence for their use as an add-on therapy and not as single agents. Alternative medications are available and have some evidence for their efficacy, but are not widely used and cannot yet be recommended. Drugs under investigation show promise in the treatment of tics, but still need further studies before their use can be recommended. VMAT₂ vesicular monoamine transporter-2



3. Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo

DOC: basi neurologiche



TRENDS in Cognitive Sciences

Atipie morfofunzionali dei circuiti fronto-striatali in adulti e bambini:
area critica corteccia orbito-frontale (OCF)

DOC: definizione

- ✓ Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo è definito dalla presenza di **ossessioni** e/o **compulsioni**
- ✓ Interferisce in maniera significativa con il funzionamento individuale nei contesti di vita familiare, scolastica e sociale
 - ✓ Compromissione del rendimento scolastico, in particolare nella concentrazione e nella capacità di sostenere prove e compiti (Piacentini et al., 2003)
 - ✓ Compromissione della qualità delle relazioni sociali e familiari (Koran, 2000; Moritz, 2008)



DOC: prevalenza

- Circa il 50% degli adulti con DOC affermano che i loro sintomi sono iniziati prima dei 18 anni (March et al., 2001)
- Presenza del disturbo in età pediatrica: 0.5-2 % di bambini e adolescenti (Zijlmans et al., 2017)
- La sintomatologia ossessiva spesso non è riconosciuta e quindi non viene trattata (Keeley et al., 2008)

Classificazione DSM 5

Disturbo ossessivo-compulsivo e disturbi correlati:

1. **Disturbo Ossessivo-Compulsivo**
2. Disturbo di dismorfismo corporeo
3. Disturbo da accumulo
4. Tricotillomania
5. Disturbo da escoriazione



Classificazione DSM 5: Criteri diagnostici DOC

A. Presenza di ossessioni, compulsioni o entrambe:

Ossessioni come definite da 1 e 2:

1. pensieri, impulsi o immagini ricorrenti e persistenti, vissuti, in qualche momento nel corso del disturbo, come intrusivi o inappropriati e che causano ansia o disagio marcati
2. la persona tenta di ignorare o di sopprimere tali pensieri, impulsi o immagini, o di neutralizzarli con altri pensieri o azioni.

Compulsioni come definite da 1 e 2:

1. comportamenti ripetitivi (per es., lavarsi le mani, riordinare, controllare) o azioni mentali (per es., pregare, contare, ripetere parole mentalmente) che la persona si sente obbligata a mettere in atto in risposta ad un'ossessione o secondo regole che devono essere applicate rigidamente
2. i comportamenti o le azioni mentali sono volti a prevenire o ridurre l'ansia o a prevenire alcuni eventi o situazioni temuti; comunque questi comportamenti o azioni mentali non sono collegati in modo realistico con ciò che sono designati a neutralizzare o a prevenire, oppure sono chiaramente eccessivi.

Classificazione DSM 5: Criteri diagnostici DOC

- B. Le ossessioni o compulsioni fanno consumare tempo (più di 1 ora al giorno) o interferiscono significativamente con le normali abitudini della persona, con il funzionamento lavorativo (o scolastico) o con le attività o relazioni sociali usuali.
- C. Il disturbo non è dovuto agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga di abuso, un farmaco) o di una condizione medica generale.
- C. D. Il disturbo non è meglio spiegato dai sintomi di un altro disordine mentale (per es., preoccupazione per il cibo in presenza di un **Disturbo dell'Alimentazione**; tirarsi i capelli in presenza di **Tricotillomania**; preoccupazione per il proprio aspetto nel **Disturbo da Dismorfismo Corporeo**; preoccupazione riguardante le sostanze nei **Disturbi Correlati a Sostanze**; preoccupazione di avere una grave malattia in presenza di **Ipocondria** ; preoccupazione riguardante desideri o fantasie sessuali in presenza di una **Parafilia**; o ruminazioni di colpa in presenza di un **Disturbo Depressivo Maggiore**, Episodio Singolo o Ricorrente).

Specificare se:

- **Con Buon, Scarso o Assente Insight**
- **Tic-related**

Variazioni DSM 5

Nuova sottocategoria :

Variante **dell'OCD** che si associa a **Disturbi da tic**

Implicazioni cliniche:

- ✓ Prevalenza nella popolazione maschile
- ✓ Tassi di familiarità più elevata
- ✓ Esordio più precoce

RAZIONALE

- sottotipo utile per definire il trattamento

Compulsione/Tic: quando

COMPULSIONI

- *Precedute da una volontà o un'intenzione*
- *In età evolutiva alcune compulsioni sono talmente automatiche da essere molto simili ai tic*

TIC

- *Privi di componente mentale*
- *Molti tic complessi hanno, prima del fenomeno motorio, una componente cognitiva*

DOC : Comorbidità con Disturbo di Tourette

- Esordio più precoce, prevalenza in maschi
- Prevalenza di sintomi di **ordine/simmetria**
- **Scarso insight** sulle manifestazioni ossessivo-compulsive
- Frequenti **disturbi del comportamento**
- Minore sensibilità ai serotoninergici rispetto agli antipsicotici

Caratteristiche cliniche specifiche per l'età evolutiva

Le caratteristiche fenotipiche del DOC sono simili nei bambini, negli adolescenti e negli adulti, tuttavia alcune manifestazioni cliniche possono mostrare una specificità evolutiva

(Mancebo et al., 2008; March, Leonard e Swedo, 1995; Geller et al., 1998)

Infanzia → compulsioni senza ossessioni

Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i bambini hanno minore capacità di riferire i propri processi cognitivi interni e quindi i pensieri intrusivi e le ossessioni (Swedo e Rapaport, 1989)

Adolescenza → comparsa di ossessioni associate a compulsioni

Osessioni comuni in età evolutiva

- ✓ Timore di arrecare danni a cose e persone
- ✓ Presenza di pensieri catastrofici
- ✓ Contaminazione
- ✓ Simmetria

(Geller et al., 2001; Mancebo, et al., 2008)

Compulsioni comuni in età evolutiva

- ✓ Rituali di controllo
- ✓ Verifica
- ✓ Ordinamento
- ✓ Ripetizioni

(Geller et al., 2001; Mancebo, et al., 2008)

March e Mulle (1998) indicano una specifica **corrispondenza** fra le principali tipiche ossessioni e relative compulsioni nei bambini affetti da DOC

OSSESSIONI	COMPULSIONI
Temi di contaminazione	Lavaggio
Fare del male a sé o ad altri	Ripetizioni
Temi aggressivi	Controlli
Tematiche sessuali	Tocco
Scrupolosità/religiosità	Conteggio
Pensieri proibiti	Ordinamento/organizzazione
Urgenza nel disporre in modo simmetrico	Accumulo
Necessità di riferire, chiedere o confessare	Preghiere

Età di esordio

L'età di esordio è un fattore molto importante ai fini della prognosi e dell'indicazione di gravità del disturbo.

Nakatani et al. (2011) hanno evidenziato che i soggetti con esordio molto precoce (prima dei 10 anni di età) sono caratterizzati da:

- una più lunga durata della malattia
- hanno tassi più alti di comorbidità (in particolare Tic)
- un quantitativo maggiore di compulsioni
- maggiori difficoltà psicosociale segnalate dai genitori

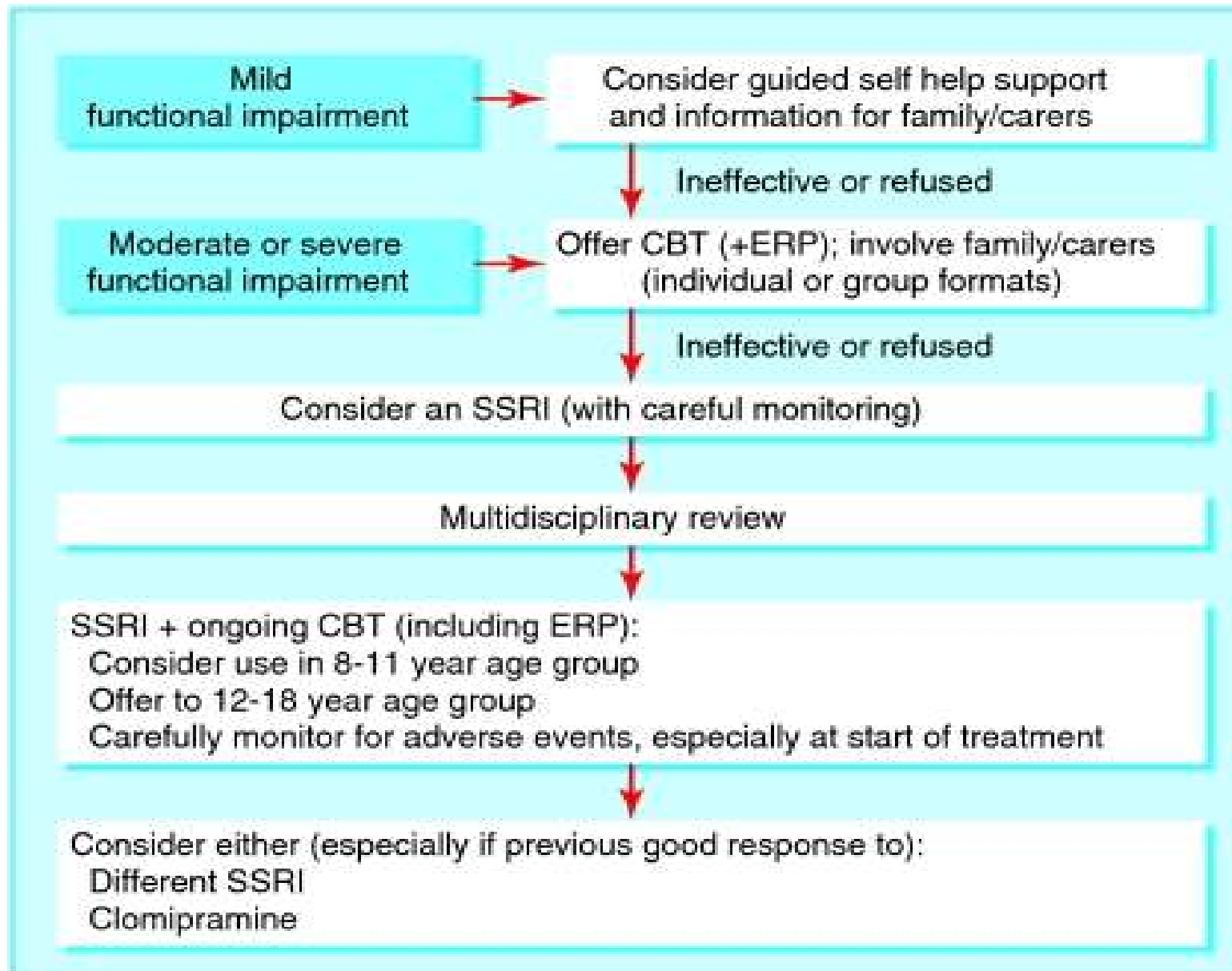
La presenza di sintomi di **hoarding** (accumulo) nell'infanzia sono correlati ad un rischio di persistenza del DOC in età adulta ma anche ad una maggiore probabilità di bassa qualità di vita (Palermo et al., 2011)

DOC: linee guida NICE

Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha pubblicato nel 2005, aggiornate nel 2014, le linee guida per il trattamento evidence-based per il Doc (e il Disturbo di Dismorfismo Corporeo) nell'infanzia/adolescenza e nell'età adulta.

Stepped care model

DOC: linee guida NICE – infanzia e adolescenza



DOC: trattamento farmacologico

Fluvoxamina (Luvox®) → fino a 300mg/die *

Fluoxetina (Prozac®) → 40-80mg/die *

Sertralina (Zoloft®) → fino a 200 mg/die *

Paroxetina (Paxil®) → 40-60 mg/die *

Citalopram (Celexa®) → fino a 80 mg/die *

Clomipramina (Anafranil®) → fino a 250 mg/die

Escitalopram (Lexapro®) → fino a 40mg/die

Venlafaxina (Effexor®) → fino a 375 mg/die

*** Maggiore efficacia in età infantile**

DOC: resistenza al trattamento farmacologico

Nei DOC che non rispondono ad una somministrazione iniziale di SSRI (almeno 12 settimane alla dose massima tollerata) combinata ad un tempo significativo di trattamento CBT e Esposizione con Prevenzione della Risposta (ERP): la persona viene esposta gradualmente e consapevolmente agli stessi stimoli che attivano normalmente disagio (ossessioni) decidendo però di non attuare i rituali (compulsioni) che vengono attuate di solito.

Consigliabile:

- Rivalutazione sulla presenza di comorbidità
- Provare almeno un altro SSRI
- Considerare l'utilizzo di Clomipramina e/o utilizzo di antipsicotici quale blocco dopaminergico per compensare la (possibile) iperfunzione dopaminergica nigrostriatale: risperidone/aripirazolo, pimozide/aloperidolo.

DOC: Trattamento

Evidence Base Update for Psychosocial Treatments for Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder

Jennifer Freeman^{1,*}, Abbe Garcia¹, Hannah Frank¹, Kristen Benito¹, Christine Conelea¹, Michael Walther¹, and Julie Edmunds¹

¹Alpert Medical School of Brown University, Bradley/Hasbro Children's Research Center, CORO West Building, Suite 204, 1 Hoppin St., Providence, RI, 02903, USA

J Clin Child Adolesc Psychol. 2014 ; 43(1)

Quale terapia?

- I dati convergono a supporto della CBT come trattamento d'elezione per bambini e adolescenti con DOC
- Possibile associazione con il trattamento farmacologico.

The Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. “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. 2004;292(16):1969-1976

112 pazienti con OCD (7-17 anni)

50% maschi - durata 12 settimane:

- trattamento cognitivo comportamentale (CBT)
- trattamento sertralina
- trattamento combinato
- trattamento con placebo

Remissione:

- trattamento combinato al 53.6%
- CBT 39,3%
- sertralina 21.4%
- placebo 3.6%

Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents

Georgina Krebs,^{1,2} Isobel Heyman^{3,4}

ADC

Arch Dis Child 2015 100: 495-499 originally published online November 14, 2014

ABSTRACT

Obsessive-compulsive disorder (OCD) in childhood and adolescence is an impairing condition, associated with a specific set of distressing symptoms incorporating repetitive, intrusive thoughts (obsessions) and distressing, time-consuming rituals (compulsions). This review considers current knowledge of causes and mechanisms underlying OCD, as well as assessment and treatment. Issues relating to differential diagnosis are summarised, including the challenges of distinguishing OCD from autism spectrum disorders and tic disorders in youth. The recommended treatments, namely cognitive behaviour therapy and serotonin reuptake inhibiting/selective serotonin reuptake inhibitor medications, are outlined along with the existing evidence-based and factors associated with treatment resistance. Finally, novel clinical developments that are emerging in the field and future directions for research are discussed.

Box 2 Short obsessive-compulsive disorder screener

1. Do you wash or clean a lot?
2. Do you check things a lot?
3. Is there any thought that keeps bothering you that you would like to get rid of but cannot?
4. Do your daily activities take a long time to finish? (eg, getting ready for school)
5. Are you concerned about putting things in a special order or are you very upset by mess?
6. Do these problems trouble you?

Aripiprazole Augmentation in 39 Adolescents With Medication-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder

Gabriele Masi, MD, Chiara Pfanner, MD, Stefania Millepiedi, MD, and Stefano Berloffà, MD

Journal of Clinical Psychopharmacology • Volume 30, Number 6, December 2010

- 39 adolescenti (età media 14.6 ± 1.2 anni) che non rispondevano al trattamento con solo SSRI
- Aggiunta di Aripiprazolo alla dose media di 12.2 ± 3.4 mg/d
- **Follow up a 6 mesi:** miglioramento della sintomatologia OC e del funzionamento globale

A Promising Preliminary Study of Aripiprazole for Treatment-Resistant Childhood Obsessive-Compulsive Disorder

Eyup Sabri Ercan,¹ Ulku Akyol Ardic,¹ Elif Ercan,² Deniz Yuce,³ and Sibel Durak⁴

- 16 adolescenti (età media 10.9 ± 2.9 anni) che non rispondevano al trattamento con almeno due SSRI + CBT
- 12 settimane di trattamento con Aripiprazolo alla dose media di 4.75 mg/d
- **Follow up a 12 settimane:** miglioramento della sintomatologia OC e del funzionamento alla CGI – Clinical Global Impression

I DISTURBI DA TIC

Stefano Vicari

Professore Ordinario Università Cattolica

Primario di Neuropsichiatria Infantile

www.istitutorete.it
www.specchioriflesso.net

