

III° EDIZIONE
**INCONTRI DI PSICHIATRIA
DELL'ETÀ EVOLUTIVA**

**13/15 OTTOBRE 2025
FIRENZE**



FEDERICA GALLETTA

***Episodio psicotico in paziente con sospetta patologia
autoimmune ad esordio subacuto***



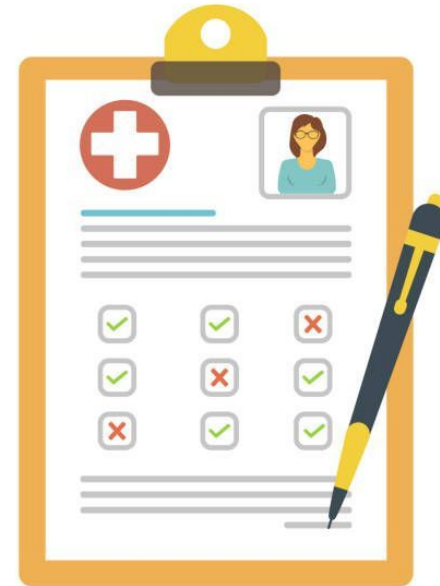
Università
degli Studi di
Messina

Paziente di sesso femminile, 17 anni al primo ricovero (Dicembre 2021).

Anamnesi familiare: gentilizio positivo per patologie NPI (M.di Alzheimer e M.di Parkinson, Depressione maggiore e Emicrania in linea materna) e per patologie autoimmuni (AR in linea materna).

Anamnesi fisiologica e patologica remota: Paziente terzogenita, storia prenatale complessa caratterizzata da gravidanza complicata al VII mese da riscontro di gestosi gravidica e IUGR. Gravidanza esitata alla 32esima settimana in TC d'urgenza. PN 1320 g, L.N. 35cm, CC 29.5 cm, Apgar 5, 7.

Ricoverata alla nascita in TIN per "RDS in pretermine". Riferite nella norma TSPM.



Non evidenza di disturbi psichiatrici e neurologici. Funzionamento sociale e scolastico nella norma.

Estate del 2015, insorgenza di **episodi di cefalea olocranica gravativa**, associata talora a **sensazione di instabilità**.

Effettuati approfondimenti diagnostici con riscontro di “**doppia eterozigosi per MTHFR**.”

Nel 2016 ha presentato episodio di colica addominale e vomito, riscontro di “**corpo luteo emorragico**”.

Ad approfondimento diagnostico successivo veniva posta diagnosi di **insulino-resistenza**.



A gennaio 2021 comparsa di malessere generalizzato **associato a cefalea in regione occipitale associata a foto e fonofobia, a dolori articolari diffusi, difficoltà alla deambulazione e importante astenia.**

Agli esami ematochimici effettuati riscontro di positività:
Ab-anticardiolipina, Ab- antib2glicoproteina. Esami virologici
debole positività **IgM Epstein-Bar.**
Da allora, la sintomatologia algica si è ripresentata in diverse
occasioni ed è **sempre regredita con terapia corticosteroidica.**



A maggio 2021 A. ha presentato episodio caratterizzato da difficoltà alla minzione per il quale si poneva diagnosi **di vescica neurologica, anche questa in regressione dopo terapia corticosteroidica.**

A fine novembre 2021 ripresentazione di **lombosciatalgia** a cui si aggiungevano i **sintomi vescicali e dolori addominali intensi associati a ematochezia, fistola sacrococcigea e aftosi orale** (che si presentava ad ogni peggioramento della sintomatologia clinica) che **regredivano con terapia corticosteroidica.**



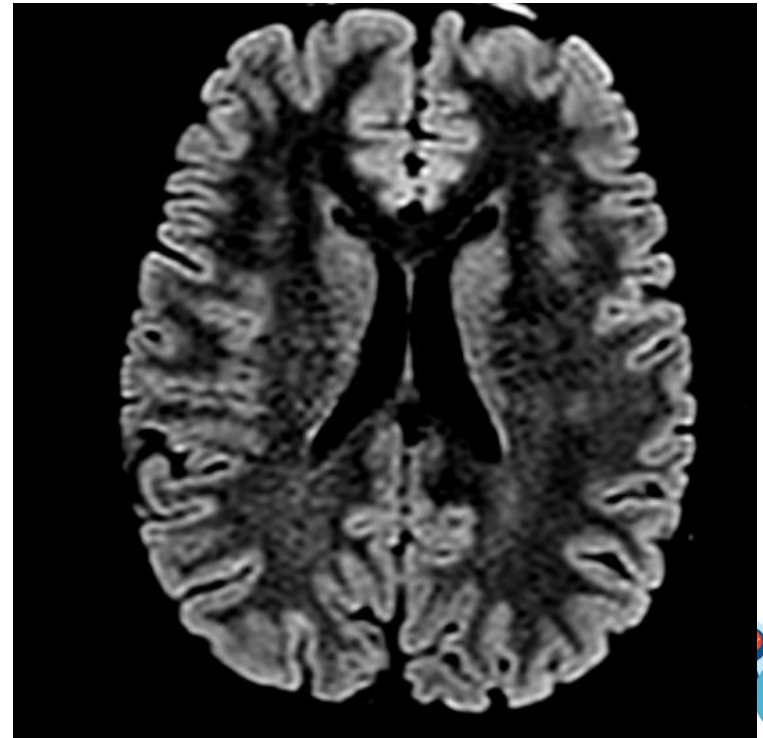
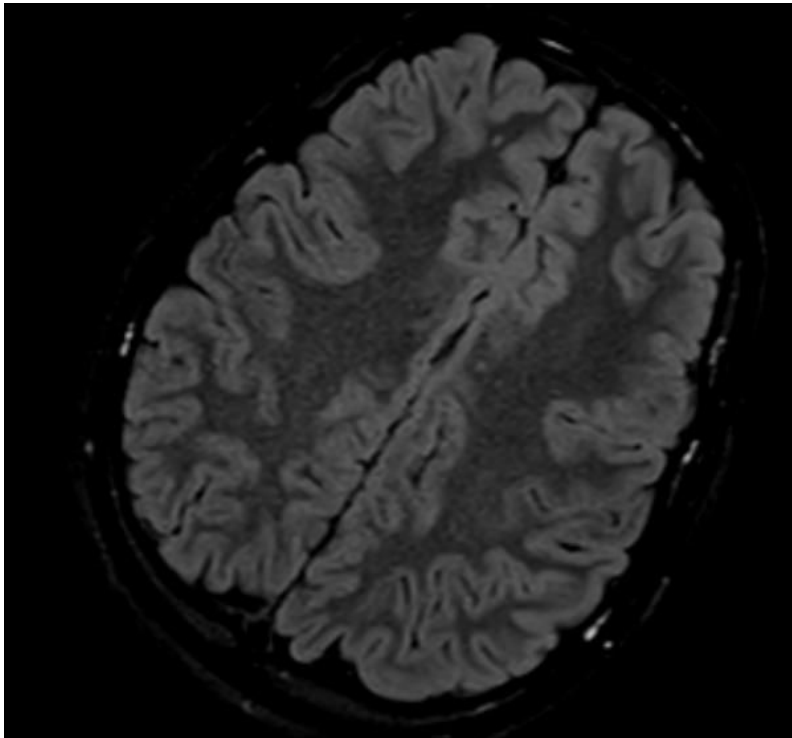


Dicembre 2021 ricomparsa di sintomatologia algica caratterizzata da algia al rachide e agli AAll, cefalea. Dopo qualche giorno la paziente ha iniziato a manifestare modifiche comportamentali caratterizzate da: **sorriso fatuo, difficoltà ad addormentarsi, difficoltà nei movimenti, progressiva riduzione dell'eloquio.**

La paziente accedeva pertanto presso il PS del nostro nosocomio per ulteriore peggioramento clinico: **disorganizzazione comportamentale, atteggiamento vacuo, stereotipie motorie, presenza di dispercezioni uditive e stato confusionale.**



Ripetuta RMN encefalo (23/12/2021) che **confermava presenza di millimetrici focolai iperintensi nella sostanza bianca prefrontale bilateralmente.**



Ricovero NPI

T.C cranio : nella norma ; EEG in veglia: aec nei limiti della norma; PEV (27/12/2021) (nella norma). Esame chimico-fisico LCR nella norma

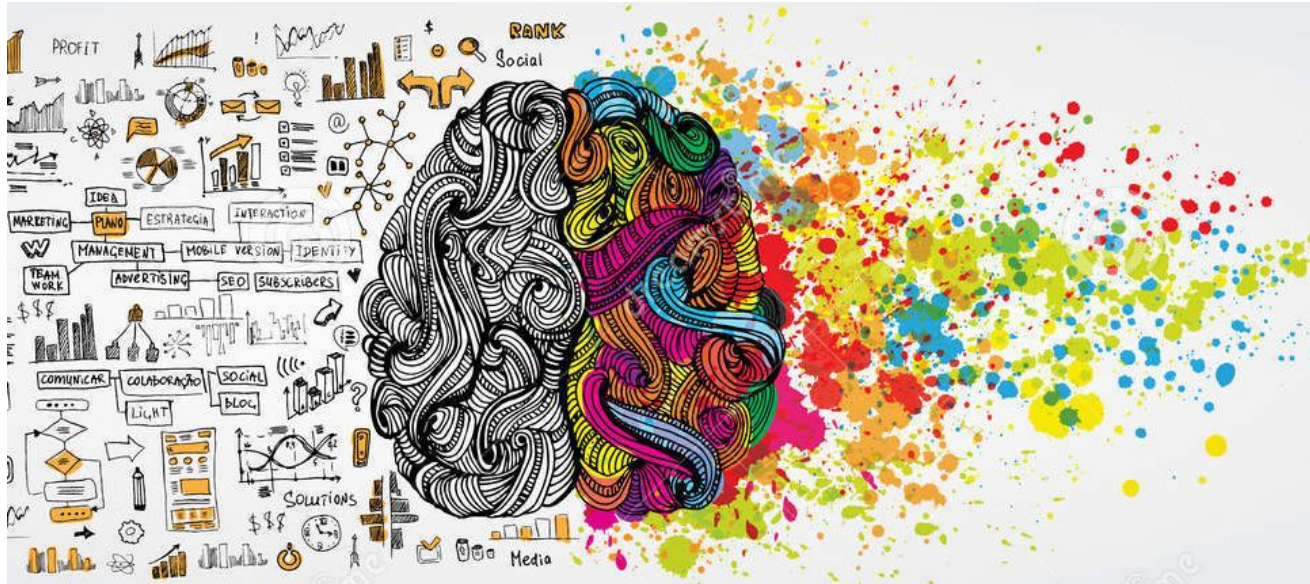
Effettuato screening anticorpi anti-antigeni onconeurali (GAD), Anticorpi anti-antigeni di superficie-encefaliti autoimmuni (NMDAR, CASPR2) risultato negativo.



Esami ematochimici: (29/12/2021): si segnala
**Anticorpi Antifosfolipidi IgM +, Beta 2
Glicoproteine IgG +**



Sono stati effettuati diversi tentativi di assesment neuropsicologico ma la paziente risultava non accessibile ed esame di realtà non integro. Dai dati clinici a nostra disposizione non emergeva comunque significativo rischio suicidario.



Gestione farmacologica



All'ingresso la pz assumeva **Olanzapina cpr da 5 mg 1 cpr/die** con scarso beneficio.

Per il persistere dei sintomi psicotici e per l'ipotesi di un'origine autoimmune si avviava ciclo di **Metilprednisolone ev 1gr/die** per i primi tre gg, con progressivo decalage. In un primo momento la pz presentava buona ripresa delle condizioni cliniche ma dopo qualche giorno **dalla sospensione della terapia steroidea** si assisteva in pochi giorni ad una successiva e repentina ricomparsa di **disorientamento spazio-temporale, eloquio poco organizzato ed impaccio motorio; segnalati, inoltre, episodi di agitazione psicomotoria, sbalzi umorali, riduzione delle ore di sonno ed enuresi**.

Per persistenza di disturbi del comportamento con **tratti psicotici e la presenza di posture catatoniche**, avviava terapia con **Aripiprazolo cpr da 5mg** con lenta ripresa delle condizioni generali: A. appariva più orientata nel tempo e nello spazio, pur persistendo sguardo fisso, lentezza nel rispondere e talora confabulazione.

Si segnalava tuttavia insorgenza durante il risveglio di episodi caratterizzati da improvvisa apertura degli occhi con sguardo fisso, agitazione psicomotoria, assunzione di posture catatoniche ed allucinazioni visive seguite da sonno post-critico.

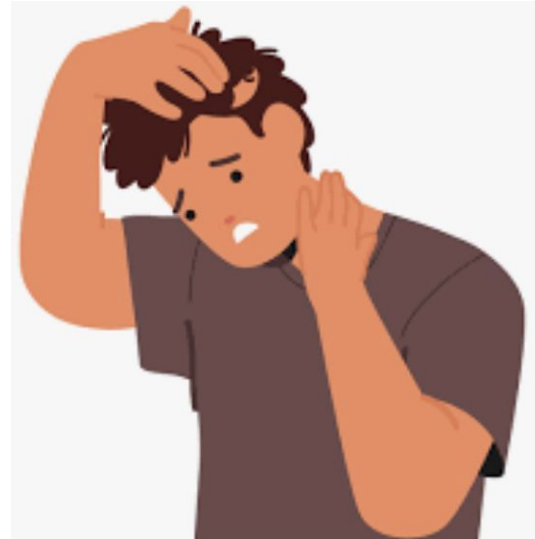
Per dubbia natura di detto episodi avviata ex adiuvantibus terapia farmacologica con **Oxcarbazepina alla posologia max di 600mg/die**.

Dal 26 /1 avviava pertanto ciclo di **IgG ev per 5 gg** con dubbio beneficio.

Infine si decideva di riavviare **Prednisone cpr 25 mg/die e con riscontro di** un graduale e progressivo miglioramento delle condizioni generali della paziente.



In corso di dimissione obiettivata presenza di **alopecia discoide**.



Al controllo post-dimissione del 28/02 riferiti sentimenti depressivi, pensieri di autosvalutazione.

Riferiva inoltre **spotting intermestruale**.

Obiettivata presenza di **rash cutaneo diffuso e la comparsa di afte periorali**.



Condotta autolesiva non suicidaria

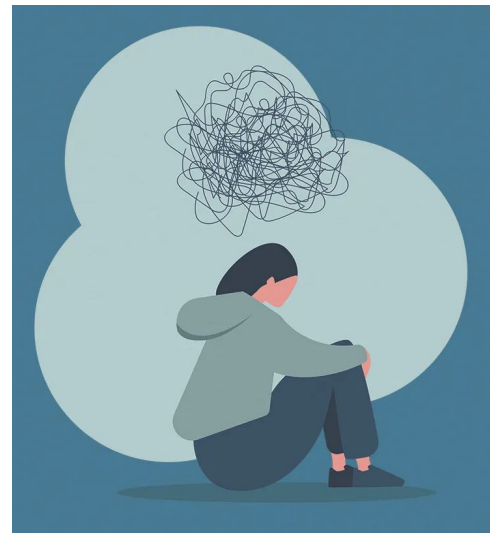
A Marzo 2022 la paziente accedeva presso la nostra UOC in regime di ricovero d'urgenza per **condotta autolesiva non suicidaria** (la ragazza giungeva con lesioni escoriativie e contusive al torace e sul collo, procuratesi in stato di dormi-veglia in seguito ad **allucinazione uditiva**).

In corso di ricovero si assisteva a persistenza di **rallentamento ideo-motorio, tono dell'umore deflesso e importante sonnolenza**.

Da segnalare **amenorrea** da Gennaio 2022, e **calo ponderale di circa 5kg** negli ultimi due mesi.

Agli esami ematochimici si riscontrava ancora **positività** agli anticorpi **Antifosfolipidi IgM+** e positivizzazione **IgG+**.

Si procedeva con avvio di terapia farmacologica con **Litio cpr 150mg** a posologia crescente fino al dosaggio di **600mg/die** e graduale **sospensione di Oxcarbazepina** e **mantenimento dell'Aripiprazolo 5mg/die**.



*“Dalla somministrazione del **questionario MMPI-2**, utilizzato per l'assessment della personalità, non si rilevano **resistenze all'esternalizzazione della percezione del proprio modo di essere** che risulterebbe instabile ed inquieto in linea con presenza di psicopatologia di media gravità (atteggiamento difensivo Punti F:59), di contro, si rilevava però una **tendenza a dare di Sé un'immagine eccessivamente virtuosa che ha reso il test di dubbia validità** (scala L: 73), associato ad una incoerenza nelle risposte interpretabile come crisi di identità adolescenziale, stato confusionale o richiesta d'aiuto (scala Vrin punti T :78). **La soglia di tolleranza alla frustrazione è risultata bassa, tanto che le reazioni aggressive risultavano fuori contesto assumendo però una vettorialità autodiretta. Emergeva un'esagerazione di qualunque disagio psicofisico correlato ad un'ansia fluttuante. Rilevata una lieve tendenza a non accettare una o più parti del proprio corpo.**”*



Tentativo di suicidio



A distanza di qualche settimana, il 17 marzo 2022, al risveglio da riposo pomeridiano la paziente veniva sorpresa dal padre in stato confusionale sul ciglio del balcone della propria camera in procinto di buttarsi, in corso stato dissociativo. La paziente effettua agito di **defenestrazione** esitato in “frattura delle branche ischiopubiche, ematomi diffusi all’arto sup. sn e lussazione interfalangea prossimale V dito mano dx”. Dopo la stabilizzazione delle condizioni generali, all’osservazione comportamentale si segnalava “**rallentamento ideo-motorio con tempi di latenza aumentati**. Tono dell’umore **deflesso, con frequente tendenza all’autosvalutazione**. **Presenti sentimenti di colpa e di inadeguatezza.**”



Effettuata transition con l'equipe di Psichiatria dell'adulto dove veniva posta diagnosi **Disturbo Schizofreniforme** e si poneva indicazione a terapia farmacologica con **Aripiprazolo 10mg die e Litio 600mg die**.

A Novembre 2022 per stabilità clinica si procedeva a graduale sospensione del Litio mantenendo la terapia con Aripiprazolo.

Al controllo di Gennaio 2023 per ulteriore miglioramento clinico si procedeva a graduale sospensione Aripiprazolo a fino allo **svezzamento completo a Marzo 2023** con recupero di un funzionamento adeguato in tutte le attività della vita quotidiana.



Follow-up reumatologico



Paziente contestualmente seguita presso la **Reumatologia** dell'azienda ospedaliera universitaria di Pisa dal 2022.

Alla prima visita eseguito ciclo terapeutico con **Colchicina** per presenza di alcune **afte orali** e **positività agli ACLA**, poi sospesa per discomfort addominale.

Ultimo controllo clinico effettuato a Febbraio 2025, la paziente riferiva miglioramento della sintomatologia in assenza di terapia farmacologica, segnalate:

1. **Mialgie a livello dei polpacci a insorgenza serotina** soprattutto in occasione di episodi febbrili.
2. Persistenza degli **episodi cefalalgici** che risultavano però ridotti in frequenza.
3. **Tender points per fibromialgia** diffusamente positivi.

Esami **ematochimici per autoimmunità nella norma**.
Non più obiettabili **afte orali o genitali**.



In sintesi

Il caso presentato riguarda un'adolescente con **disturbo del comportamento di tipo psicotico ad esordio subacuto e sospetta eziologia autoimmune**, caratterizzato da sintomi neurologici, psichiatrici e sistemici. L'andamento clinico, con regressione completa della sintomatologia psichiatrica agli ultimi controlli e sospensione della terapia farmacologica (marzo 2023), depone per una remissione stabile, in assenza di trattamento specifico in atto.

Dal punto di vista diagnostico il quadro mostra elementi compatibili con **neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE)** e **neuro-Behçet (NBD)**.

Il caso illustra la **complessità diagnostica** delle manifestazioni neuropsichiatriche autoimmuni, l'importanza di un follow-up multidisciplinare e la **necessità di individuare biomarcatori** affidabili per guidare terapia e prognosi.



Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review

Tyler E. Rice-Canetto ^{1,2}, Sonali J. Joshi ^{1,2}, Katie A. Ryan ^{1,2}, Javed Siddiqi ^{3,4,2,1}

1. Neurosurgery, California University of Science and Medicine, Colton, USA 2. Neurosurgery, Arrowhead Regional Medical Center, Colton, USA 3. Neurosurgery, Desert Regional Medical Center, Palm Springs, USA 4. Neurosurgery, Riverside University Health System Medical Center, Moreno Valley, USA

Corresponding author: Tyler E. Rice-Canetto, tyler.canetto@md.cusm.edu

Abstract

Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) refers to the neurological and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE), which remain poorly understood yet often have a profound effect on the lives of afflicted patients. The aim of this study is to synthesize the available information on the pathogenesis, diagnostics, management, and prognosis of this disease. Our hope is to increase awareness and call for further investigations that may optimize NPSLE patient outcomes and quality of life. We performed a literature review following the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses guidelines, resulting in 11 studies of inclusion. Within each study, we extracted data on epidemiologic factors, diagnostics, therapeutic modalities, and prognosis for each neuropsychiatric condition. The most widely discussed neuropsychiatric manifestations of SLE based on the American College of Rheumatology (ACR) classifications included status epilepticus (SE) and seizures, transverse myelitis (TM), and cognitive dysfunction. SE and TM had a prevalence of 1-2%, while cognitive dysfunction was nearly 38%. Diagnostics varied depending on symptom presentation but often included brain magnetic resonance imaging (MRI) and antibody testing. Treatment for NPSLE is still widely understudied, but concurrent treatment with immunosuppressants and anti-inflammatories for symptom control and more targeted immunotherapies based on the specific condition is often effective. Prognosis is highly symptom dependent, ranging from a 12.5% one-year mortality in SE and seizure patients to near resolution of symptoms in certain presentations including idiopathic intracranial hypertension and cerebellar ataxia. Further studies are needed to better understand the pathophysiology, diagnostics, and effective therapeutic measures for NPSLE. The severity of these manifestations and generally poor prognosis highlight the need for more research to accurately diagnose and treat this disease. While there is still little data available, this literature review serves to provide updated context on this condition.

Imaging e diagnostica: Tecniche avanzate (MRI funzionale, PET, perfusione, metaboliti cerebrali) più sensibili della MRI convenzionale. EEG può mostrare attività lenta diffusa e focal slowing.

Terapia: Approcci terapeutici tradizionali includono corticosteroidi, immunosoppressori (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamide, ecc.). **Sono in studio nuovi approcci terapeutici basati su l'immunomodulazione, in particolare modulazione di vie come BTK, TWEAK/Fn14, possibili targeting dei microRNA**

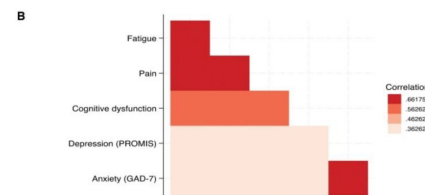
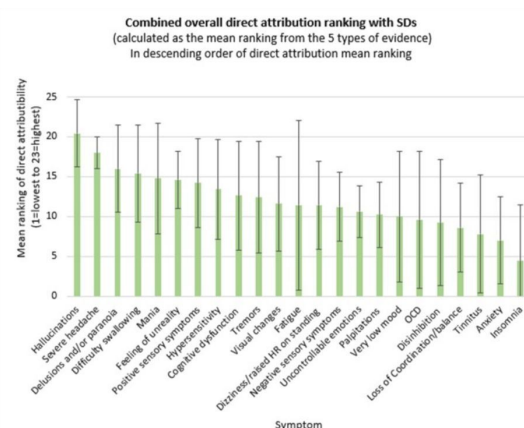
Neurolupus (NPSLE)

Ampia eterogeneità di presentazione clinica: cefalea, deterioramento cognitivo, psicosi, crisi epilettiche, ictus, miopatia, neuropatia, encefalopatia.

Patogenesi multifattoriale: Disfunzione della barriera emato-encefalica (BBB) che permette l'ingresso nel SNC di autoanticorpi, citochine, ecc.; vasculopatia.

Autoanticorpi implicati: anti-NMDA receptor (sottounità NR2), anti-ribosomial P, anticorpi antifosfolipidi. Questi possono causare danno neuronale diretto, apoptosi, disfunzione sinaptica.

Ruolo dell'infiammazione del SNC: microglia attivata, interferone- α , attivazione di nuove vie infiammatorie (es. TWEAK/Fn14, BTK, Nogo-a, attività dell'ACE).

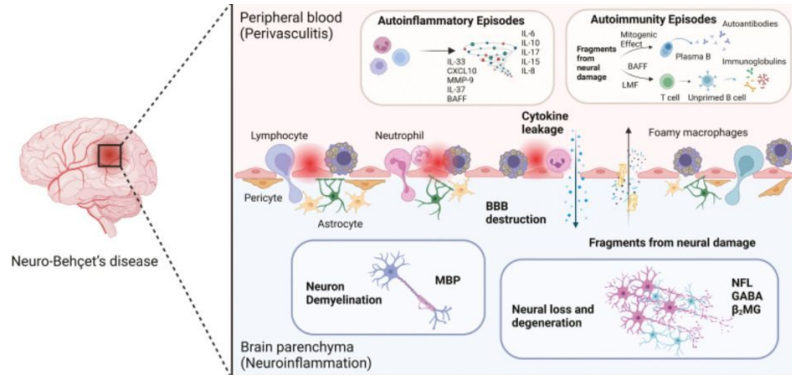


Neuropsychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: mixed methods analysis of patient-derived attributional evidence in the international INSPIRE project Melanie Sloan et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2025.



Neuro-Behçet (NBD)

Distinzione tra NBD parenchimale (coinvolgimento diretto del tessuto cerebrale, tronco cerebrale, midollo con manifestazioni cliniche caratterizzate da sintomi piramidali, deficit oculari, coinvolgimento del tronco cerebrale) **vs non-parenchimale** (trombosi venosa cerebrale, aumento di pressione intracranica, manifestazioni vascolari e sintomatologia clinica caratterizzata da cefalea, papilledema, coinvolgimento vascolare). **NBD “pseudotumorale”**, ossia masse cerebrali pseudotumorali che all'imaging risultano in lesioni capsulo-talamiche, al tronco cerebrale, lesioni necrotiche perivascolari con buona risposta ai corticosteroidi/immunosoppressori. ^[ORJID]
Terapia: Uso di corticosteroidi, immunosoppressori classici in fasi acute e per mantenimento. ^[ORJID]
^[ORJID] Ruolo sempre più rilevante degli **anti-TNF (infliximab)** per casi refrattari o gravi. Risposta terapeutica migliore se l'intervento è tempestivo; ma mancano studi prospettici randomizzati su agenti biologici in NBD.



Neuro-Behçet's disease: an update of clinical diagnosis, biomarkers, and immunopathogenesis
 Haoting Zhan et al.

Neuro-Behçet's disease: A review

Nabil Belfeki ^a  , Nouha Ghriss ^a, Montasar Fourati ^b,
 Delphine Leclercq ^c, David Saadoun ^{d e}

Long-term outcomes of infliximab treatment in neuro-Behcet syndrome: A single-center retrospective study

Koc Emine Rabia et al. Clin Rheumatol. 2024 Oct.

Biomarcatori e immunopatogenesi: Marker infiammatori nel CSF: IL-6, migrazione di macrofagi, attivazione del sistema immune sia innato che adattativo, squilibrio Th1/Th2 e Th17/Treg. ^[ORJID]

Marcatori di danno neuronale (ad esempio NFL, β2 microglobulina, MBP) aumentati nel CSF nei pazienti con NBD attivo. ^[ORJID]

Indagini sugli **autoanticorpi:** anti-STIP-1, anti-Mtch1, anti-B-Crystallin, anti-m-Hsp65 sono riportati come possibili marcatori autoimmuni nella malattia.

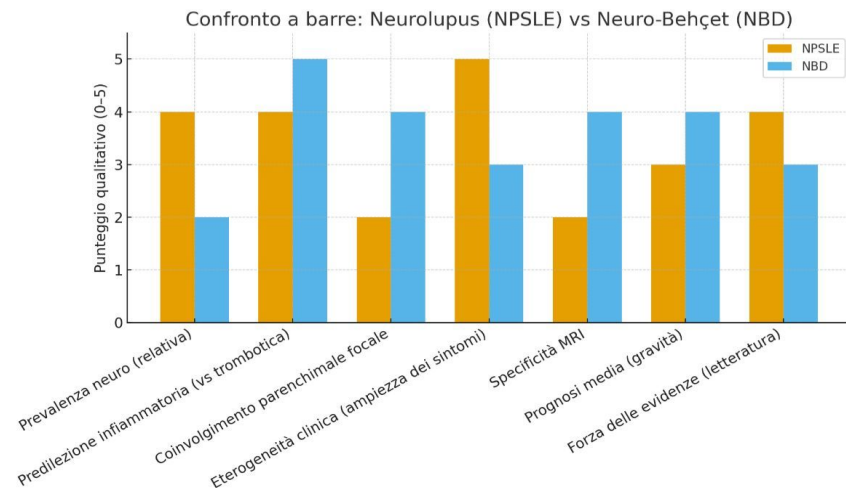
EEG può essere normale o mostrare lievi rallentamenti.



Analogie: **NPSLE** che **NBD** hanno in comune infiammazione del SNC, disfunzione della barriera emato-encefalica, coinvolgimento immunitario sia innato che adattativo.

Diversità nelle manifestazioni cliniche: **NPSLE** ha un spettro più ampio di sintomi (cognitivi, umore, psicosi, convulsioni) e varia frequenza di anticorpi specifici, MRI più aspecifica, patogenesi sostenuta da meccanismi multipli; **NBD** tende più a manifestazioni focali, con MRI più caratteristica (lesioni del tronco encefalico e dei gangli della base) e la patogenesi è sostenuta da vasculite/perivasculite. La prognosi risulta più severa quando c'è coinvolgimento del SNC.

Terapie biologiche emergenti sono più ben studiate in NBD (anti-TNF) rispetto a NPSLE, dove gli approcci innovativi sono ancora in fase di sperimentazione.



DISCUSSIONE

A favore di **NPSLE**: psicosi e sintomi neuropsichiatrici acuti, alopecia discoide, positività per APAIgM, risposta parziale ai corticosteroidi e lesioni aspecifiche della sostanza bianca alla RMN.

A favore di **NBD**: storia di afte orali e genitali, sintomi sistemici articolari e mucocutanei, episodi cefalalgici.

Poiché le due ipotesi non sono mutuamente esclusive, potrebbe essere utile **mantenere un follow-up multidisciplinare (reumatologico, neurologico, psichiatrico)** volto a identificare precocemente eventuali segni di riattivazione di malattia e a prevenire possibili ricadute.

Sarà importante valutare in equipe, **l'avvio di terapia immunosoppressiva preventiva** non solo delle flares immunologiche ma anche alla luce del rischio di recidive psichiatriche



Lacune e questioni aperte

Standardizzazione diagnostica: mancanza di definizione precisa dei criteri per NPSLE, distinguere le manifestazioni causate direttamente da lupus da quelle secondarie (farmaci, comorbidità, infezioni).

Biomarcatori validi: servono biomarcatori sensibili e specifici per diagnosi precoce, per monitoraggio e per guidare terapia/risposta.

Imaging avanzato e correlazione clinica: serve integrare imaging strutturale, funzionale, biomarcatori per capire meglio fenotipi, sottotipi, e predire risposta terapeutica.

Terapie mirate: benché esistano molti casi clinici ed evidenze retrospettive, manca un numero sufficiente di studi clinici randomizzati.

Mancanza di Linee guida standardizzate sul territorio nazionale che guidino il percorso diagnostico e terapeutico.



Conclusioni e take-home messages

1. In adolescenti con esordio subacuto di psicosi associata a segni neurologici o sintomi sistemici, sospettare eziologia autoimmune e **attivare percorso multidisciplinare (NPI, neurologia, reumatologia, immunologia)**.

2. **L'assenza di marcatori specifici** rende fondamentale una diagnosi clinico-strumentale integrata (RM, EEG, CSF, pannelli autoanticorpali, valutazione neuropsicologica).

3. **Trattamento precoce** con immunoterapia può migliorare outcome neurologico e psichiatrico; la scelta dell'agente (steroidi, immunosoppressori, anti-TNF) deve essere guidata da fenotipo clinico, gravità e valutazione del rischio/beneficio.

4. Necessario **follow-up prolungato** per identificare riattivazioni, gestire sequele psichiatriche e valutare la necessità di terapia immunosoppressiva preventiva.



1. Rice-Canetto TE, et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus*. 2024. [\[OBJ\]](#)
2. Patel V, et al. The challenge of Neuropsychiatric Systemic Lupus: clinical features and diagnostic challenges. *Diagnostics (Basel)*. 2024.
3. Weissman-Tsukamoto R, et al. Diffuse neuropsychiatric lupus: Clinical evidence, immune mechanisms and biomarkers. *Neuroimmunol Rev*. 2025. [\[OBJ\]](#)
4. Wójcicka-Frankiewicz A, Pawlak MA, Kalinowska A. Clinical, immunological and neuroimaging spectrum of CNS lupus: can we reliably differentiate it from MS? *Neurol Neurochir Pol*. 2024. (citato nella PPT). [\[OBJ\]](#)
5. Belfeki N. Neuro-Behçet's disease: A review. *Neurol Sci*. 2024.
6. Wang X, et al. Infliximab for parenchymal neuro-Behçet's syndrome: efficacy and safety. *Clin Exp Rheumatol*. 2024. [\[OBJ\]](#)
7. Koc ER, et al. Long-term outcomes of infliximab treatment in neuro-Behçet syndrome patients. *Clin Rheumatol*. 2024.
8. Talarico R, et al. Efficacy and safety of infliximab or adalimumab in severe Behçet's: multicentre data. *Ann Rheum Dis (online)*. 2024. [\[OBJ\]](#)
9. Kvam KA, et al. Outcome and Sequelae of Autoimmune Encephalitis: a narrative review. *J Clin Neurol*. 2024. [\[OBJ\]](#)
10. Bean P, et al. Psychiatric manifestations of encephalitis. *BMJ Open Neurol Neuropsychiatry (PMC)*. 2025. [\[OBJ\]](#)
11. Reynolds J, et al. Constitutive knockout of IL-6 ameliorates memory deficits: mechanistic insights into NPSLE. *J Neuroinflamm*. 2024. [\[OBJ\]](#)
12. Van Elst LT, et al. The Neuropsychiatric Checklist for Autoimmune Psychosis. *Brain Behav Immun* (2025).

Bibliografia



Thank you for your
attention!

