

Pediatric Bakış Açısıyla PANDAS

PANDAS with Pediatric Perspective

Tamer Çelik¹, Ümit Çelik²

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

PANDAS (Streptokok ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar; paediatric autoimmune neuro-psychiatric disorders associated with Streptococci) streptokok enfeksiyonu ile ilişkili epizodik seyirli prepubertal ve ani başlangıçlı obsesif-kompulsif semptomlar ve/veya hareket bozukluklarını ifade eden bir terimdir. Bu yazıda pediatrik bakış açısıyla PANDAS kliniği ve tanı tedavide son bulgular gözden geçirilmiştir. (*J Pediatr Inf 2012; 6: 101-5*)

Anahtar kelimeler: PANDAS, pediatri

Abstract

The disorder known as 'PANDAS syndrome' (paediatric autoimmune neuro-psychiatric disorders associated with Streptococci) consists of an abrupt onset of obsessive-compulsive symptoms and/or movement disorders, a pre-pubertal onset, and an episodic course. In this paper, the latest research findings on diagnosis and treatment in PANDAS were reviewed with a pediatric perspective.

(*J Pediatr Inf 2012; 6: 101-5*)

Key words: PANDAS, pediatric

Mikroorganizmalar çok uzun yıllardır insanlık tarihini etkilemekte ve sadece oluşturdukları enfeksiyon kliniği açısından değil aynı zamanda neden oldukları diğer klinik tablolar açısından da giderek artan önem kazanmaktadır. Enfeksiyon dışı oluşturduğu klinik tablolara tıbbi literatürde önemli bir yer tutan etkenlerin başında Grup A streptokoklar (GAS) gelmektedir. Birçok inflamatuvar hastalığın, streptokok enfeksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut romatizmal ateş (ARA), poststreptokokkal reaktif artrit, eritema nodosum, poststreptokokkal glomerülonefrit ve kutanöz poliarterit bunlardan bazılarıdır. Bu inflamatuvar klinik spektrum 1998'den sonra Grup A streptokokla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDAS) tanımlanması ile beraber daha da genişlemiştir. PANDAS grup A streptokok (GAS) enfeksiyonundan sonra ani başlayan obsesif kompulsif bozuklukları ve/veya tik hastalıkları olan bir grup çocuk hastayı tanımlamak üzere kullanılan bir terimdir (1, 2). İlk kez 1998'de Swedo ve ark. tarafından 50 PANDAS hastası tanımlanmıştır (1). PANDAS ile ilgili bilgilerin çoğu bilinen tik bozukluğu veya uzun süreli obsesif kompulsif bozukluğu olan hastaların

izlendiği merkezlerden elde edilmiştir (1-5). PANDAS'ın Swedo tarafından tanımlanan 5 tanısal kriteri şunlardır (1, 6):

1. Obsesif-kompulsif bozukluk ve/veya tik bozukluğu (Tourette, kronik motor veya lokal tik bozukluğu)
2. Pediatrik başlangıç (3 yaş-puberte başlangıcı dönemleri arası)
3. Ani başlangıç ve semptomların epizodik seyiri
4. GAS enfeksiyonu ve semptomların başlangıcı veya artışı arasında yakın ilişki
5. Alevlenmeler sırasında nörolojik anomaliler (motor hiperaktivite, koreiform hareketler veya tikler)

Epidemiyoloji

PANDAS'ın insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı araştırmacılar, PANDAS'ın çocukluk çağı başlangıçlı obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğunun %10 oranında nedeni olduğunu bildirmektedir (7, 8). Swedo'nun tanımladığı ilk orjinal seride ortalama yaş, tikli hastalarda 6.3 yıl ve obsesif kompulsif bozuklukta ise 7.4 yıl olarak belirtilmiştir (1). PANDAS erkeklerde kızlara oranla daha sık

Geliş Tarihi/ Received:

14.01.2012

Kabul Tarihi/Accepted:

26.02.2012

Yazışma Adresi:

Correspondence

Address:

Dr. Tamer Çelik
Antalya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Nöroloji Kliniği,
Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 44 00
E-posta:
tamerçelik33@gmail.com

©Telif Hakkı 2012
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.com
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available on-line at
www.cocukenfeksiyon.com

doi:10.5152/ced.2012.29

görülürken, ayrıca ailesinde ARA öyküsü olan çocuklarda daha fazla gözlenmektedir.

Patogenez

PANDAS patogenezinde kabul edilen görüş, duyarlı bir konağın GAS enfeksiyonu sonrası santral sinir sistemi manifestasyonları ile sonuçlanan anormal immün cevabıdır. PANDAS patogenezinde önerilen model, Sydenham kore ve PANDAS arasındaki klinik benzerliğe dayandırılmıştır (1, 2). Sydenham kore ve ARA patogenezini tam olarak anlayamamakla beraber GAS farengiti ve ardından anormal immün cevap genellikle kabul edilen görüştür. Geniş çapta yapılan vaka-kontrol çalışmalarında, nöropsikiyatrik semptomlar ve GAS enfeksiyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (9). Araştırmacılar, obsesif-kompulsif bozukluk, Tourette sendromu ve tik bozukluğu olan 144 vakayı, kontrol grubu ile karşılaştırdığında, hastalık grubunda kontrol grubuna göre nörolojik hastalık başlamadan önceki 3 ay içinde daha fazla sayıda GAS enfeksiyonu geçirildiği ve nörolojik hastalıktan önceki 12 aylık dönem içinde de çok sayıda GAS enfeksiyonu geçirdiklerini göstermişlerdir (9).

PANDAS'da patogenez için öne sürülen bir diğer teori, otoimmünitedir. PANDAS için otoimmün mekanizma çeşitli hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir. PANDAS'lı hastalarda artmış antinöronal antikolar da gösterilmiş olsa da (10, 11), kontrol grubuyla bir fark bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (12, 13). Otoimmünitenin rolünü destekleyen görüşler, immün-modifiye tedavilere (glukokortikoid, IVIG ve plazma değişimi) olan cevaptır (5, 14, 15). GAS enfeksiyonunu takiben gelişen obsesif kompulsif bozukluk/veya tik bozukluğunda plazma değişimine cevap mevcutken, GAS enfeksiyonu ile ilişkili olmayan obsesif kompulsif bozukluk/veya tik bozukluğunda plazma değişiminin bir faydası yoktur (16).

B lenfosit hücre belirteçlerinden olan D8/17, ARA ve Sydenham kore prediktörü olarak tanımlanmıştır. Takip eden çalışmalarda, 31 obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğu olan hasta ile 21 kişiden oluşan kontrol grubu değerlendirilmiş ve hasta grubunun tamamında D8/17 ekspresyonu edilirken, kontrol grubunda sadece 1 hastada pozitiflik saptanmıştır (17). Yine, 29 PANDAS tanılı hasta, 9 Sydenham kore tanılı hasta ve 24 kişilik kontrol grubunun değerlendirildiği bir çalışmada, PANDAS'lı çocukların %85'inde, Sydenham kore vakalarının %89'unda D8/17 pozitifken, kontrol grubunun ise sadece %17'sinde D8/17 pozitif bulunmuş ve aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir (18).

Klinik

PANDAS'ın kabul gören 5 tanısıl kriteri şunlardır (1, 6):

1. Obsesif-kompulsif hastalık ve/veya tik bozukluğu (Tourette, kronik motor veya lokal tik bozukluğu)

2. Pediatrik başlangıç (3 yaş-puberte başlangıcı dönemleri arası)
3. Ani başlangıç ve semptomların epizodik seyiri
4. GAS enfeksiyonu ve semptomların başlangıcı veya artışı arasında ilişki. Orjinal vaka raporunda zaman ilişkisi net olarak tanımlanmamıştır. Akut enfeksiyondan sonraki aylar boyunca ASO ve DNase B seviyeleri yüksek olarak seyretmekte ve bu nedenle yüksek titrelere hastalığın değerlendirilmesinde uygulanabilirliği komplike olmaktadır (19).
5. Alevlenmeler sırasında nörolojik anomaliler (motor hiperaktivite, istirahatte olmayan ve stres durumlarında açığa çıkan koreiform hareketler veya tikler).

PANDAS'ın klinik seyiri (sawtooth-testere dişi) patern göstermekte, semptomlar ani başlamakta, alevlenmeler ve kademeli olarak semptomlarda azalma (haftalar-aylar) görülmektedir (1, 5, 9). Obsesif/kompulsif bozukluk/tik bozukluğunda ani başlangıçlar, PANDAS'lı olmayan hastalarda da not edilmiştir (20, 21). PANDAS'lı hastalarda nöropsikiyatrik şiddetlenmeler GAS enfeksiyonu sırasında veya GAS enfeksiyonundan sonraki bir-iki hafta içinde başlamaktadır (1, 6).

Ateş ve diğer stres faktörlerinin obsesif/kompulsif bozukluk ve tik hastalıklarını artırdığı bilindiği için, olası vaka PANDAS kriterlerini karşıladığında, alevlenmeler GAS enfeksiyonu ilişkili olabileceğinden, olası vakaları belirlemek için kültür ve seroloji bakılması önerilmektedir (1).

Laboratuvar

Hastalığın esas tanısı klinik olarak konulmakta ise de, hastalığın GAS ilişkili olduğunun gösterilmesi açısından boğaz kültürü ve antistreptokokkal antikoların istenmesi önemlidir. Ancak pediatrik popülasyonda bilinen önemli bir konu, GAS taşıyıcılığıdır (22, 23). PANDAS tanısı için GAS enfeksiyonu ile nöropsikiyatrik anomalilerin alevlenmeleri ve/veya başlangıcı arasında ilişki olduğunun gösterilmesi gereklidir (1, 6).

Amerikan Çocuk ve Adolesan Psikiyatri Akademisi, ani başlangıçlı veya alevlenmeler gösteren obsesif kompulsif bozukluk veya tik bozukluğunda boğaz kültürü alınmasını önermektedir. Eğer semptomlar 1 haftadan uzun süredir mevcutsa, seri ASO titrelere değerlendirilmelidir (23). Anti-DNase B ve ASO yüksekliklerinin gösterilmesi önemlidir. PANDAS vakalarının %80'inde anti-DNase B titrelere yükselirken, ASO titrelere %20-50 vakada yükselmektedir (24). PANDAS esas olarak klinik bir tanı olup ani başlangıçlı nöropsikiyatrik semptomlar ve yakınlarda geçirilen GAS enfeksiyonu ile alakalıdır. Obsesif kompulsif bozukluk /tik bozuklukları ve akut GAS enfeksiyonu mutlaka tedavi edilmelidir. PANDAS düşünülen hastalar, tekrarlayan nöropsikiyatrik semptomlar ve/veya GAS enfeksiyonu açısından yakın takip edilmelidir, çünkü vakaların %50'sinde ikinci epizod görülebilmektedir (24).

Ani gelişen obsesif kompulsif bozukluklar veya tikler GAS enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Remisyonadaki nöropsikiyatrik semptomlar sırasında negatif boğaz kültürü veya ASO titrelerindeki düşüşler GAS taşıyıcılığının ayrılmasında önemlidir (1, 6). Çoğu otör, PANDAS'lı hastalar için ARA riskinin belirlenmesini, GAS'ın uygun şekilde tedavi edilmesini, hafif semptomatik vakalar dahil olmak üzere nöropsikiyatrik semptomlar tek semptom olsa dahi tedaviyi önermektedirler. Ancak bu uygulama tüm uzmanların önerdiği bir uygulama değildir (25, 26). PANDAS ve GAS enfeksiyonu arasında neden sonuç ilişkisi onaylanana kadar Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA), Romatizmal Ateş, Endokardit ve Kawasaki Hastalığı Komitesi obsesif kompulsif bozukluk/tik bozukluğu olan çocuklardaki PANDAS tanısı için, GAS tanısında rutin olarak laboratuvar testlerini önermemektedir (25).

Şüphelenilen PANDAS vakalarında hastalıkla ilişkili olarak korelasyon kurmak için antinöronal antikörlerin ve romatik ateş ilişkili D8/17'nin değerlendirilmesinin gerçeği olmadığı gösterilmiştir (26-28).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları

Sydenham koreli hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların serebral MRG bulgularında bozukluk olduğu ve esas olarak kaudat nükleusda, putamen ve/veya globus pallidusda volüm artışı olduğu raporlanmıştır (29). Otuzdört PANDAS'lı çocuk hasta ve 82 kontrol vakasının MRG'lerinin değerlendirildiği bir çalışmada (hastalar yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş) hasta grubunda belirgin olarak bazal gangliyalarda genişleme saptanmıştır (30). Total beyin volümünde belirgin bir fark olmaması nedeniyle, lezyonun sadece bazal gangliyalarda sınırlı kaldığı düşünülmüştür. Ancak MRG'de gözlenen artmış volüm, PANDAS'lı hastalarda semptomun şiddeti ile orantılı bulunamamıştır.

Ayırıcı Tanı

PANDAS, Sydenham kore ve çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğundan ayırdedilmelidir. Ancak PANDAS ayırıcı tanısında esas kritik nokta, aynı anda GAS epizodu geçiren obsesif kompulsif bozukluk/tik bozukluğu olan çocuklar ve Sydenham koresi olup GAS taşıyıcılığına sahip olan çocuklardır (1, 6). Hem nöropsikiyatrik semptomların hem de GAS'ın prepubertal çocuklarda sık olduğu zaten bilinmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk, okul çağı çocuklarının yaklaşık %-1-2'sinde, geçici motor tikler ise çocukların %25'inde görülebilmektedir (31, 32). Ayrıca, prospektif surveyans çalışmalarında hasta olmayan çocukların %2.5'inde GAS taşıyıcılığı tespit edilmiştir (32). Bu nedenle, her iki grupta ayırıcı tanı yapmak hastaların yönetiminde ve tedavisinde oldukça önemlidir.

Tedavi

PANDAS hastalarının izlendiği merkezler, hem GAS'ın tedavi edilmesi gerektiğini, hem de obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğunun tedavi edilmesi gerektiğini bildirmektedir (6, 26).

Antibiyotik tedavisi

Boğaz kültürü ve/veya hızlı test sonucu pozitif akut streptokokkal enfeksiyonlarda nöropsikiyatrik semptomlar olsun veya olmasın antibiyotik tedavisi gereklidir (6). Ancak PANDAS olduğundan şüphe edilen çocuklarda antibiyotik tedavisi ile ilgili randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Ani nöropsikiyatrik semptomları ve yakın dönemde GAS enfeksiyonu olduğu bilinen 12 çocuğun değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada vakaların hepsine antistreptokokkal tedavi verilmiş ve vakaların tamamında semptomların hızla düzeldiği görülmüştür (24). Sefalosporin tedavisi alan çocuklarda, penisilin tedavisi alanlara göre daha kısa sürede nöropsikiyatrik semptomların düzeldiği görülmüştür (14 güne karşılık 5-6 gün gibi). Kullanılan sefalosporinler ve dozları Tablo 1'de verilmiştir (2).

PANDAS'lı 37 çocuğun profilaktik antibiyotik kullanımı açısından etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir pilot çalışmada, vakalara 8 ay boyunca oral penisilin verilmiş ve çalışma sonunda hastalarla kontrol grubu arasında enfeksiyonlar açısından fark bulunmadığı gibi, obsesif kompulsif bozukluk/tik bozukluklarının şiddetinde de bir değişiklik izlenmemiştir (33). Bunu takip eden bir çalışmada, penisilin ve azitromisin karşılaştırılmış ve daha önceki çalışmaların aksine, her iki ilaç da GAS enfeksiyonlarını ve nöropsikiyatrik alevlenmeleri azaltmada etkin olarak bulunmuştur (34). Bu nedenle otörler, PANDAS'lı çocukların yönetiminde antibiyotik profilaksisinin faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak genel olarak değerlendirildiğinde günümüzde elde edilen veriler ışığında profilaktik antibiyotik kullanımı etkili gibi görünmemektedir.

Nöropsikiyatrik Tedavi

Obsesif kompulsif bozukluk/tik bozukluğu olan hastalar, GAS enfeksiyonu bulgusu olsun ya da olmasın nöropsikiyatrik semptomlar açısından mutlaka tedavi edilmelidir

Tablo 1. PANDAS tedavisinde kullanılan sefalosporinler ve uygulama şekilleri (2)

Antibiyotik	Doz	Gün
Sefadroksil	30 mg/kg/gün, tek doz	10 gün
Sefaleksim	30 mg/kg/gün, 2'e bölünmüş dozda	10 gün
Sefuroksim	30 mg/kg/gün, 2'e bölünmüş dozda	10 gün
Sefpodoksim	10 mg/kg/gün, 2'e bölünmüş dozda	5 gün
Sefdinir	14 mg/kg/gün, 2'e bölünmüş dozda	5 gün

(10, 12). Nöropsikiyatrik semptomların tedavisi için, hastanın PANDAS olup olmadığının aydınlatılması için geçen süre beklenmemeli ve nöropsikiyatrik tedaviye hemen başlanmalıdır. PANDAS'lı hastalar standart farmakolojik tedavisi ve davranış terapisine iyi yanıt vermektedirler (6). Obsesif kompulsif bozukluk semptomları genellikle farmakoterapi (selektif serotonin reuptake inhibitörü) ve kognitif davranış tedavisine iyi yanıt vermektedir.

İmmünmodülatör tedavi

"PANDAS bir otoimmün hastalıkta immünmodülatör tedaviden fayda görebilir" düşüncesine dayanarak immünomodülatör tedavi gündeme getirilmiştir. İmmünomodülatör tedavi seçenekleri glukokortikoid, plazma değişimi ve intravenöz immünglobülinidir. Ancak genellikle refere merkezler dışında verilmesi önerilmemektedir (6). İmmünomodülatör tedavi, standart tedavilere yanıt vermeyen ağır vakalar için alternatif olabilir. Plazma değişimi veya IVIG tedavisinin potansiyel yararları PANDAS kriterlerini karşılayan 29 hastalık bir randomize çalışmada değerlendirilmiştir (14). Semptomların şiddeti başlangıç anında, tedaviden sonraki birinci ayda ve onikinci ayda değerlendirilmiştir. Tedavi grubunda bir ay sonra semptomlarda belirgin düzelme görülmüş ve iyilik periyodu 1 yıla yakın devam etmiştir. Vakaların 2/3'ünde bulantı, kusma, başağrısı gibi yan etkiler gözlenmiştir. Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönleri, plazma değişimi grubunda kontrol grubu olmayışı, tedavi cevabı ile uzaklaşan antikör düzeyi arasında ilişkinin kurulamayışıdır. PANDAS kriterlerini karşılamayan obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklarda plazma değişiminin değerlendirildiği bir çalışmada, plazma değişiminden fayda bulunamamıştır (16).

Genişleyen PANDAS spektrumu

Son birkaç yılda, obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluklarına ek olarak, tam kabul görmese de anoreksia nervosa, dikkat eksikliği- hiperaktivite bozukluğu ve otizm PANDAS tanı şemsiyesi altında incelenmeye alınmıştır. Enfeksiyonun tetiklediği anoreksia nervosanın bir otoimmün subtipi tanımlanmıştır (35). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; tik bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluklara oldukça sık olarak eşlik etmektedir (36).

Son yapılan çalışmaların birinde, tik bozukluğu veya obsesif kompulsif bozukluğu olmayan dikkat eksikliği hiperaktivite vakalarının PANDAS spektrumunun bir parçası olduğu öne sürülmüştür. Peterson ve ark. (37) tekrarlayan streptokokkal enfeksiyonu ve dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu olan bir hastada bazal gangliyonlarda volüm artışı olduğunu göstermişlerdir. Otizmin PANDAS'ın bir parçası olduğu fikri halen tartışmalıdır. Bir çalışmada otizmlili 18 çocuk ve kontrol grubu D8/17 pozitifliği açısından değerlendirilmiş ve D8/17 pozitif B hücrelerine sahip olanların kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (38).

Prognoz

PANDAS'lı çocukların uzun dönem prognozu bilinmemektedir. Bugüne kadar karditli bir vaka rapor edilmemiştir. PANDAS tanısı almış 60 çocuğun ekokardiyografik incelemelerinde, çocukların hiçbirinde belirgin bir mitral veya aortik kapak regurjitasyonu görülmemiştir (39).

Tanı almamış PANDAS ve tedavi edilmemiş PANDAS ömür boyu obsesif kompulsif bozukluk /tik hastalığına dönüşme açısından yüksek risklidir (40).

Sonuç

Hem günlük pediatri pratiğinde hem de çocuk psikiyatri pratiğinde, tikler ve obsesif kompulsif bozukluklarla başvuran hastalar siktir. Pediatriye, sıkça karşılaşılan hastalıklardan birisi de GAS farengitidir. Yakın dönemde geçirilen farengit öyküsünden sonra gelişen obsesif kompulsif bozukluklar/tik bozuklukları PANDAS açısından çocuk uzmanını daha dikkatli kılmalıdır. Ayrıca yeni gelişen nöropsikiyatrik semptomların varlığında farengit öyküsü daha dikkatli sorgulanmalı ve PANDAS şüpheli hastalar zaman geçirmeden uygun merkezlere yönlendirilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-71.
2. Pichichero ME. PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococci. www.uptodate.com.
3. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994; 272: 1788-91. [\[CrossRef\]](#)
4. Snider LA, Lougee L, Slatery M, et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 788-92. [\[CrossRef\]](#)
5. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 307-11. [\[CrossRef\]](#)
6. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004; 113: 907-11. [\[CrossRef\]](#)
7. Giuliano JD, Zimmerman A, Walkup JT, Singer HS. Prevalence of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection by history in a consecutive series of community referred children evaluated for tics. *Ann Neurol* 1998; 44: 556.
8. Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr* 2001; 138: 71-5. [\[CrossRef\]](#)

9. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 2005; 116: 56-60. [\[CrossRef\]](#)
10. Tucker DM, Leckman JF, Scahill L, et al. A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1684-91. [\[CrossRef\]](#)
11. Pavone P, Bianchini R, Parano E, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 107-10. [\[CrossRef\]](#)
12. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 2005; 65: 1701-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Brilot F, Merheb V, Ding A, et al. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome. *Neurology* 2011; 76: 1508-13. [\[CrossRef\]](#)
14. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354: 1153-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Tucker DM, Leckman JF, Scahill L, et al. A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1684-91. [\[CrossRef\]](#)
16. Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, et al. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1313-5. [\[CrossRef\]](#)
17. Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, et al. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 402-7.
18. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 110-2.
19. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 481-90. [\[CrossRef\]](#)
20. Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 127-30. [\[CrossRef\]](#)
21. Singer HS, Giuliano JD, Zimmerman AM, Walkup JT. Infection: a stimulus for tic disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 380-3. [\[CrossRef\]](#)
22. Kurlan R, Kaplan EL. The Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection (PANDAS) Etiology for Tics and Obsessive-Compulsive Symptoms: Hypothesis or Entity? Practical Considerations for the Clinician. *Pediatrics* 2004; 113: 883. [\[CrossRef\]](#)
23. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. AACAP. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 499-500.
24. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 356-61.
25. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541-51. [\[CrossRef\]](#)
26. Kurlan R, Kaplan EL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. *Pediatrics* 2004; 113: 883. [\[CrossRef\]](#)
27. Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RC, et al. Rheumatic fever associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 1047-51. [\[CrossRef\]](#)
28. Singer HS, Loiselle C. PANDAS: a commentary. *J Psychosom Res.* 2003;55: 31-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology* 1995; 45: 2199-202. [\[CrossRef\]](#)
30. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 281-3. [\[CrossRef\]](#)
31. Snider LA, Swedo SE. Pediatric obsessive-compulsive disorder. *JAMA* 2000; 284: 3104-6. [\[CrossRef\]](#)
32. Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, et al. Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics* 2002; 110: 331-6. [\[CrossRef\]](#)
33. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1564-71. [\[CrossRef\]](#)
34. Snider LA, Lougee L, Slattey M, Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 788-92. [\[CrossRef\]](#)
35. Sokol MS. Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 133-45. [\[CrossRef\]](#)
36. Waldrep DA. Two cases of ADHD following GABHS infection: a PANDAS subgroup? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1273-4. [\[CrossRef\]](#)
37. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 364-72. [\[CrossRef\]](#)
38. Hollander E, DelGiudice-Asch G, Simon L, et al. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 317-20. [\[CrossRef\]](#)
39. Snider LA, Sachdev V, MaCkaronis JE, St Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics* 2004; 114: 748-51. [\[CrossRef\]](#)
40. Dale RC, Heyman I, Giovannoni G, Church AW. Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 314-9. [\[CrossRef\]](#)