

Presentazione clinica della PANDAS presso il NIMH e nelle comunità di Hinsdale (IL) e Bethesda (MD)

Susan E. Swedo, MD,¹ Jakob Seidlitz, BS,¹ Miro Kovacevic, MD,^{2,4} M. Elizabeth Latimer, MD,^{3,4} Rebecca Hommer, MD,¹ Lorraine Lougee, LCSW-C,¹ and Paul Grant, MD¹

¹Pediatrics & Developmental Neuroscience Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda Maryland.

²Loyola University School of Medicine, Department of Pediatrics, Hinsdale, Illinois.

³Pediatrics and Neurology, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC.

⁴Drs. Kovacevic and Latimer are in private practice in pediatrics and child neurology, respectively.

Funding: The research was supported (in part) by the Intramural Research Program of the NIMH, including protocols 11-M-0058 (NCT01281969) and 13-M-0028 (NCT01778504).

Abstract

Contesto: I primi casi di PANDAS (disordini autoimmuni pediatrici neuropsichiatrici associati alle infezioni da streptococco) sono state descritte più di 15 anni fa. Da quel momento, la letteratura si è divisa tra studi che dimostrano con successo un rapporto eziologico tra streptococco di gruppo A (GAS), infezioni e ad esordio infantile e disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), e studi che non riescono a trovare tale associazione. Una possibile spiegazione per questi risultati così contrastanti è che i criteri diagnostici proposti per la PANDAS non sono sufficientemente specifici per descrivere un gruppo unico e omogeneo di pazienti. Per valutare la validità dei criteri PANDAS, abbiamo confrontato le caratteristiche cliniche di pazienti PANDAS in due comunità (Illinois e Maryland), con un campione di bambini che soddisfano completamente i criteri di ricerca per la PANDAS.

Metodi: Un'analisi sistematica delle cartelle cliniche è stata utilizzata per identificare la presenza o l'assenza di sintomi selezionati in bambini valutati per la PANDAS da medici di Hinsdale, Illinois (n = 52) e Bethesda, Maryland (n = 40). I risultati sono stati confrontati con i dati dei partecipanti alla ricerca per la PANDAS del *National Institute of Mental Health (NIMH)* (n = 48).

Risultati: Come descritto nel gruppo originale PANDAS, i maschi sono più numerosi delle femmine (95:45) da* 2: 1, ed i sintomi iniziano prima infanzia (7,3-2,7 anni). Le presentazioni cliniche si sono rivelate molto simili nei due siti selezionati, e in tutti i bambini è stata segnalata un'insorgenza acuta dei sintomi DOC e comorbidità multiple, tra cui ansia di separazione (86-92%), problemi scolastici (75-81%), sonno interrotto (71%), tic (60 -65%), sintomi urinari (42-81%), e altri. Venti dei casi presi in considerazione nelle due comunità (Illinois e Maryland) (22%) non hanno soddisfatto i criteri PANDAS a causa di una mancanza di documentazione di infezioni GAS.

Conclusioni: I criteri diagnostici per la PANDAS possono essere utilizzati dai medici per identificare con precisione i pazienti con caratteristiche cliniche comuni ed eziologia dei sintomi condivisa. Anche se la difficoltà nel documentare un'associazione tra infezione GAS e la comparsa di sintomi/esacerbazioni possa precludere una diagnosi di PANDAS in alcuni bambini con DOC ad esordio acuto, questi pazienti possono soddisfare i criteri per la PANS (Sindrome pediatrica neuropsichiatrica ad esordio acuto).

Introduzione

I primi 50 casi di PANDAS sono stati descritti nel 1998. (Swedo et al. 1998). Il sottogruppo PANDAS è stato distinto da altri casi di esordio infantile di disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) attraverso cinque criteri clinici: 1) presenza di DOC o disturbo da tic, 2) esordio prepuberale, 3) esordio acuto dei sintomi e corso episodico (recidivante-remittente), 4) presenza di anomalie neurologiche associate (in particolare movimenti coreiformi), e 5) associazione temporale con infezioni da streptococco gruppo A (GAS) (Swedo et al., 1998, 2004). I primi resoconti hanno dimostrato che la presentazione clinica unica del sottogruppo PANDAS era utile per determinare quali bambini avrebbero tratto beneficio dal trattamento con antibiotici (Murphy e Pichichero 2002) o terapie immunomodulanti (Garvey et al 1999; Perlmutter et al 1999; Snider et al 2005) come ad esempio immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) e plasmateresi (interventi che non sono utili per disordini da tic e OCD non-PANDAS) (Hoekstra 2004; Nicolson et al 2000). Inoltre, nel siero dei pazienti PANDAS in fase acuta sono stati trovati autoanticorpi cross-reattivi (Kirvan et al 2006, 2007; Swedo 1994); questi autoanticorpi non erano presenti nei campioni di siero dei pazienti convalescenti o dei pazienti con disturbo ossessivo compulsivo o disturbi da tic non-PANDAS (Singer et al. 2008). Anche se la prima letteratura ha fornito elementi di forte sostegno alla distintiva presentazione clinica e di laboratorio del sottogruppo PANDAS, una serie di editoriali ha etichettato la diagnosi come "controversa" e ha messo in discussione la natura, l'eziologia, e persino l'esistenza della PANDAS (Kurlan 1998; Kurlan e Kaplan 2004 Gilbert e Kurlan 2009; Singer et al

2012). Particolari critiche sono state mosse contro i seguenti requisiti: “*sintomi con esordio acuto e corso episodico*” e “*correlazione temporale con infezioni GAS*”: questi requisiti sono stati criticati perché si sostiene che sia difficile utilizzarli operativamente in contesti di comunità (Gabbay et al 2008). Tuttavia, coloro che hanno sistematicamente applicato i criteri PANDAS, hanno presentato campioni di pazienti con notevole somiglianza con la coorte iniziale presa in considerazione (ad esempio, Murphy et al. 2012). Per determinare se i criteri potrebbero essere applicati con successo in contesti clinici, abbiamo confrontato le caratteristiche dei pazienti valutati da due medici pediatrici (M.E.L., M.K.) con quelle di bambini che soddisfano i criteri di ricerca per la PANDAS del *National Institute of Mental Health [NIMH]*. Abbiamo ipotizzato che le caratteristiche cliniche dei tre campioni di pazienti sarebbero comparabili, e, quindi, che i criteri diagnostici PANDAS definiscono un gruppo di pazienti clinicamente distinto.

Metodi

Un’analisi sistematica della documentazione è stata condotta presso ciascuno dei siti (NIMH, Hinsdale, e Bethesda). I dati sono stati raccolti da tutte le fonti disponibili, compresa la documentazione relativa a conversazioni telefoniche, e-mail, annotazioni del medico, così come le cartelle cliniche e la documentazione relativa a ricerche scientifiche. Oltre a valutare le presentazioni cliniche e a verificare con dati che i casi soddisfacessero i criteri per la PANDAS, abbiamo esaminato anche se i casi soddisfacessero i criteri per la PANS (Swedo et al. 2012). La documentazione del NIMH è stata esaminata da uno psichiatra infantile (RH, PG), che aveva anche accesso alle banche dati di ricerca per le informazioni archiviate. La documentazione relativa alle comunità di Hinsdale e Bethesda è stata esaminata da un laureando assistente alla ricerca con la supervisione dei medici presenti (M.E.L., M.K.). Tutte le informazioni extra sono state mascherate (rese anonime) prima dell’analisi al NIMH. I casi qui presentati includono 48 partecipanti a studi clinici presso il NIMH, e 92 bambini che hanno ricevuto valutazioni cliniche e trattamento nelle comunità di Hinsdale e Bethesda. Questi ultimi sono stati valutati da un neurologo pediatrico (M.E.L.) a Bethesda (n = 40), e da un pediatra (M.K.) a Hinsdale (n = 52). Entrambi i medici hanno una vasta esperienza nella diagnosi e nel trattamento della PANDAS, e i bambini sono stati indirizzati da questi medici specificamente per la valutazione di sintomi compatibili con una diagnosi PANDAS. Il campione NIMH includeva bambini valutati per la partecipazione a uno studio (n = 42) sulle IVIG per il trattamento della PANDAS (protocollo 11-M-0058; NCT 01.281.969) o per disturbi neuropsichiatrici infantili (n=6) (Protocol 13-M- 0028; NCT 01.778.504). Entrambi gli studi sono stati approvati dalla *Central Nervous System Institutional Review Board (IRB CNS)* presso il *National Institutes of Health*. I genitori hanno firmato il consenso informato e i bambini hanno assentito a partecipare. Più di 200 potenziali partecipanti sono stati sottoposti a valutazione attraverso interviste telefoniche con i genitori, con i medici di riferimento e attraverso l’analisi delle cartelle cliniche complete, e 58 sono stati valutati di persona. Di questi, 2 soggetti hanno rifiutato di partecipare allo studio (impedendo la raccolta delle necessarie informazioni cliniche) e 8 non hanno soddisfatto i criteri per l’inclusione nella coorte di ricerca per la PANDAS: di questi 9, 3 non presentavano esordio acuto dei sintomi, 2 non avevano una diagnosi di OCD/tic (1 aveva disturbo d’ansia generalizzato, 1 aveva psicosi), e 3 non avevano prove documentate di infezione/esposizione da/a streptococco prima della comparsa dei sintomi (anche se avrebbero soddisfatto i criteri per le PANS). Pertanto, 48 bambini sono stati inclusi nel campione PANDAS del NIMH. Le analisi *Chi Squares (Yates)* sono state condotte per valutare le differenze significative tra i pazienti del NIMH e quelli delle comunità di Hinsdale e Bethesda.

Tabella 1. Criteri diagnostici PANDAS per sito

	NIMH (n=48)		Hinsdale (n=52)		Bethesda (n=40)	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
1. Esordio dei sintomi in età prepuberale						
Età del primo episodio PANDAS	8.22	2.39	6.66	2.62	6.98	3.09
Età alla prima valutazione	8.58	2.38	9.19	2.96	8.48	2.43
	#	%	#	%	#	%
Maschi	29	60%	37	71%	29	73%
Femmine	19	40%	15	29%	11	27%
2. Presenza di DOC e/o tic	48	100%	52	100%	40	100%
3. Esordio acuto dei sintomi e corso episodico (recidivante - remittente)						
Esordio acuto dei sintomi	48	100%	52	100%	40	100%
4. Associazione con anomalie neurologiche	48	100%	52	100%	40	100%
5. Associazione temporale tra infezioni GABHS ed esordio/esacerbazione dei sintomi						
Prove documentate di esposizione	48	100%	42	81%	30	76%
a. Coltura GAS positiva	20	42%	6	12%	7	18%
b. Titoli ASO e/o DNase-B alti	22	46%	28	54%	16	40%
c. Altre prove di esposizione	6	12%	8	15%	7	18%
Nessuna prova di infezione GAS	-	-	4	8%	5	12%
I dati non si trovano nella tabella	-	-	6	11%	5	12%

PANDAS= Disordini autoimmuni pediatrici neuropsichiatrici associati con infezioni da streptococco; NIMH= National Institute of Mental Health; DOC= Disordine ossessivo-compulsivo; GABHS= Streptococco Beta-emolitico Gruppo A; GAS= Streptococco Gruppo A; ASO= antistreptolisina O; DNase-B= Deossiribonucleasi-B.

Risultati

La **tabella 1** mostra i criteri diagnostici PANDAS per sito. Tutti i soggetti, a Bethesda, Hinsdale e presso il NIMH, hanno soddisfatto almeno quattro dei cinque criteri PANDAS: Presenza di DOC e/o tic, insorgenza pre-puberale, insorgenza acuta e corso episodico, e presenza di anomalie motorie (Swedo et al 1998). Tutti i 48 pazienti del gruppo di ricerca NIMH hanno mostrato evidenze di un'infezione GAS o di esposizione ad essa nei 3 mesi precedenti la comparsa dei sintomi. A Bethesda, 5 dei 40 pazienti analizzati non ha mostrato alcuna evidenza di precedenti infezioni GAS, e per altri 5 l'informazione era incompleta; solo 30 dei pazienti di Bethesda (75%) quindi, hanno soddisfatto i cinque criteri PANDAS. 10 potenziali soggetti sono stati esclusi similmente a Hinsdale (4 non avevano infezioni GAS documentate, e 6 mancavano di dati clinici chiave); quindi a Hinsdale sono stati 42 i pazienti (82%) che hanno pienamente soddisfatto i criteri PANDAS.

Tabella 2. Sintomi in comorbidità

	NIMH (n=48)		Hinsdale (n=42)		Bethesda (n=30)	
	#	%	#	%	#	%
1. Ansia	44	92%	40	95%	22	73%
2. Labilità emotiva e/o depressione	45	94%	28	66%	21	70%
3. Irritabilità, aggressività, e/o comportamento gravemente oppositivo	18	38%	11	26%	15	50%
4. Regressione comportamentale (dello sviluppo)	30	63%	29	69%	18	60%
5. Deterioramento delle performance scolastiche	36	75%	37	88%	24	80%
6. Anomalie motorie o sensoriali	37	77%	40	95%	29	97%
7. Segni o sintomi somatici inclusi disturbi del sonno, enuresi o frequenza urinaria aumentata	43	90%	41	98%	25	83%
Media dei pazienti per categoria		5.65		4.86		4.97

NIMH= National Institute of Mental Health.

Anche se le cartelle cliniche analizzate non contenevano informazioni sufficienti per stabilire se la diagnosi PANDAS si era basata sulla presenza di un disordine primario da tic o OCD, è risultato evidente che tutti i bambini avevano avuto una storia di esordio improvviso di ossessioni e/o compulsioni accompagnato da una varietà di sintomi neuropsichiatrici in comorbidità. Come mostrato nella **tabella 2**, in media, i bambini hanno avuto sintomi di comorbidità in cinque settori diversi, indicando che avrebbero facilmente soddisfatto i requisiti PANS per i sintomi concomitanti in almeno 2 di 7 domini (Swedo et al. 2012).

Il confronto tra i casi che soddisfano i criteri PANDAS delle comunità di Hinsdale e Bethesda (n = 72) e i soggetti PANDAS inseriti in vari studi di ricerca presso il NIMH (n = 48), ha rivelato analogie nei dati demografici tra cui: distribuzione per sesso (circa 2 maschi <vs> 1 femmina), età del primo episodio PANDAS (7,6-2,7, range, 1-14), ed età alla prima valutazione (8,9-2,6; range 3-17). Questi risultati sono paragonabili a quelli registrati nel primo gruppo di pazienti PANDAS analizzato (Swedo et al. 1998). Inoltre, la frequenza dei sintomi concomitanti era sorprendentemente simile tra i campioni, come indicato nella **tabella 3**. Differenze sono state osservate solo in 1 delle 14 categorie di sintomi: "iperattività/disattenzione". L' "ansia da separazione" è stato il sintomo in comorbidità più comune sia nel gruppo NIMH che nei campioni delle comunità di Hinsdale e Bethesda (92% e 86%, rispettivamente), seguito da vicino da "problemi scolastici" (81% e 75%), e "disturbi del sonno" (71% per entrambi). È interessante notare che il sintomo "assunzione ridotta di cibo" è stato riscontrato in quasi la metà del campione NIMH e in un quarto dei pazienti valutati dai medici delle due comunità. Inoltre, come noto, tutti i pazienti avevano sintomi di comorbidità sufficienti a soddisfare i criteri diagnostici PANS.

Discussione

Questo documento riassume le caratteristiche cliniche dei tre gruppi di bambini valutati e trattati per la PANDAS. I campioni analizzati includevano 92 pazienti di due comunità (valutati da un pediatra e da un neurologo pediatrico) e 48 bambini che partecipavano a studi di ricerca presso il NIMH. La durata media della malattia registrata presso il NIMH era di solo 6 mesi, mentre quella registrata nelle due comunità era maggiore di 2 anni. Inoltre, e non inaspettatamente, le procedure diagnostiche e di raccolta dati presso il NIMH erano molto diverse da quelle impiegate a Bethesda e Hinsdale. Nonostante queste differenze, i tre gruppi di pazienti avevano presentazioni cliniche molto simili, con differenze osservate solo nella frequenza di sintomi concomitanti di "iperattività/disattenzione". Il tasso più basso registrato nei pazienti delle due comunità può riflettere le limitazioni metodologiche di questo studio retrospettivo, poiché l' "iperattività motoria" sembra essere stata inclusa nella voce "sintomi neurologici associati", criterio necessario per la diagnosi PANDAS. Analogamente, non è stato possibile separare casi con DOC primario da quelli con un disturbo da tic primario, perché i criteri PANDAS richiedono la presenza di solo uno dei disturbi. Il nostro studio è stato ulteriormente limitato dalla mancanza di documentazione di infezioni GAS nel 22% dei pazienti delle due comunità. Spesso, questo è avvenuto perché episodi di esposizione e/o coltura con tampone faringeo, non sono

stati effettuati e registrati dal medico di base del bambino. Queste omissioni riguardano soprattutto una relazione di Murphy e Pichichero (2002) in cui si documenta che i sintomi DOC erano stati completamente curati in 8 dei 12 pazienti PANDAS che avevano ricevuto antibiotici entro pochi giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Table 3. Confronto tra le caratteristiche cliniche dei pazienti PANDAS della ricerca condotta al NIMH e i pazienti PANDAS delle comunità dell'Illinois e del Maryland.

	NIMH (n=48)		Comunità (n=72)		χ^2
	#	%	#	%	
Ansia da separazione	44	92%	62	86%	NS
Regressione comportamentale (capricci, voce infantile)	30	63%	47	65%	NS
Sintomi DOC	48	100%	72	100%	NS
Pensieri intrusivi	19	40%	53	74%	NS
Fobie, paure di contaminazioni	40	83%	40	56%	NS
Paure infondate	24	50%	48	67%	NS
Comportamenti ripetitivi	36	75%	39	54%	NS
Aggressività	20	42%	26	36%	NS
Iperattività o disattenzione	44	92%	34	47%	4.5 (p=0.03)
Allucinazioni o visioni di immagini violente	13	27%	10	14%	NS
Disgrafia	21	44%	46	64%	NS
Midriasi	16	33%	45	63%	NS
Tic	32	67%	43	60%	NS
Sintomi urinari	25	52%	58	81%	NS
Urgenza/aumentata frequenza	14	29%	40	56%	NS
Enuresi notturna o diurna	9	19%	33	46%	NS
Aumento della sensibilità sensoriale	21	44%	31	43%	NS
Problemi scolastici	39	81%	54	75%	NS
Incapacità a concentrarsi	38	79%	47	65%	NS
Problemi con la matematica	16	33%	30	42%	NS
Disturbi del sonno	34	71%	51	71%	NS
Assunzione ridotta di cibo	23	48%	17	24%	NS

PANDAS= Disturbi autoimmuni pediatrici neuropsichiatrici associati con infezioni da streptococco; NIMH= National Institute of Mental Health; DOC= Disturbi ossessivo-compulsivo.

I risultati di questo studio confermano l'utilità dei criteri diagnostici PANDAS nell'identificazione di un gruppo unico, clinicamente omogeneo di pazienti (Swedo et al. 1998). Le presentazioni cliniche distintive descritte in questa relazione non sono solo simili a quelle descritte nella coorte PANDAS iniziale (Swedo et al. 1998), ma sono anche paragonabili a campioni più recentemente acquisiti in contesti di ricerca (per esempio, Murphy et al. 2012). L'esordio acuto dei sintomi sembra essere particolarmente importante nella diagnosi PANDAS, come dimostrato da un confronto tra i casi diagnosticati nelle due comunità, quelli presi in esame presso il NIMH (Gabbay et al. 2008) e da indagini che non riescono a trovare differenze cliniche e di laboratorio tra casi PANDAS e non-PANDAS quando la PANDAS è definita da un "corso episodico", piuttosto che "esordio acuto e decorso dei sintomi recidivante-remittente" (ad esempio, Singer et al 2008; Leckman et al 2011.). L'importanza dell'esordio acuto dei sintomi è ulteriormente sottolineata dalla sua rilevanza nella nomenclatura e nei criteri diagnostici PANS i quali richiedono che i sintomi DOC (o le restrizioni alimentari) e i sintomi in comorbidità, raggiungano picchi di gravità entro 24-48 ore dall'esordio. La PANS viene concepita come "diagnosi ombrello" che comprende non solo la PANDAS e altri casi che prevedono come fattore scatenante un'infezione (Allen et al. 1995), ma anche i casi senza fattore scatenante di origine infettiva (Swedo et al. 2012). La relativa distribuzione di questi vari sottogruppi è attualmente sconosciuta, e può essere determinata solo con informazioni raccolte prospetticamente su infezioni ed esposizioni premorbose. È interessante notare che più dell' 80% dei casi che abbiamo analizzato che soddisfacevano i criteri PANS, mostravano prove di associazione temporale tra infezioni GAS ed esordio/esacerbazione dei sintomi. Pertanto, nei casi analizzati, 4 su 5 bambini con PANS soddisfacevano anche i criteri diagnostici per la PANDAS.

La comparabilità delle presentazioni cliniche tra i casi analizzati nelle due comunità e quelli inseriti nel gruppo di ricerca del NIMH, conferma l'utilità dei criteri PANDAS nella definizione di un gruppo unico, clinicamente distintivo di pazienti. I risultati sottolineano anche l'importanza di valutare l'acutezza dei sintomi sia nella PANDAS che nella PANS. Stabilire un quadro più chiaramente delineato e universalmente disponibile per valutare i bambini con sintomi neuropsichiatrici ad esordio acuto, è un importante passo per confermare questi risultati e per informare la ricerca futura.

Informativa

Non esistono interessi finanziari in competizione. I dr. Swedo, Hommer, e Grant e il signor Seidlitze la signora Lougee sono dipendenti del *Intramural Research Program of the National Institute of Mental Health (NIMH)*.

References

- 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* 34:307–311, 1995.
- Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, Meyer L, Wachtel C, Anam S, Rabinovitz B: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics* 122:273–278, 2008.
- Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, Witowski ME, Dubbert B, Swedo SE: A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 45:1564–1571, 1999.
- Gilbert DL, Kurlan R: PANDAS: Horse or zebra? *Neurology* 73:1252–1253, 2009.
- Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CG: Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 65:537–542, 2004.
- Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW: Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *J Immunol* 178:7412–7421, 2007.
- Kirvan CA, Swedo SE, Siner LA, Cunningham MW: Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 179:173–179, 2006.
- Kurlan R: Tourette's syndrome and 'PANDAS': Will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Neurology* 50:1530–1534, 1998.
- 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* 113:883–886, 2004.
- Leckman JF, King RA, Gilbert DL, Coffey BJ, Singer HS, Dure LS 4th, Grantz H, Katsovich L, Lin H, Lombroso PJ, Kawikova I, Johnson DR, Kurlan RM, Kaplan EL: Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:108–118.e.3, 2011.
- 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* 156:356–361, 2002.
- Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK: Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatrics* 160:314–319, 2012.
- Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, Bedwell J, Wudarsky M, Gochman P, Hamburger SD, Rapoport JL: An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1313–1315, 2000.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE: Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 354:1153–1158, 1999.
- Singer HS, Gause C, Morris C, Lopez P, Tourette Syndrome Study Group: Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics* 121:1198–1205, 2008.
- Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, Mink JW, Kurlan R: Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr* 160:725–731, 2012. Erratum in *J Pediatr* 160:888, 2012.
- Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE: Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 57:788–792, 2005.
- Swedo SE. Sydenham's chorea: A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 272:1788–1791, 1994.
- Swedo SE, Leckman JF, Rose NR: From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut* 2:2, 2012.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:264–271, 1998. Erratum in *Am J Psychiatry* 155:578, 1998.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL: The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: Separating fact from fiction. *Pediatrics* 113:907–911, 2004.

Address correspondence to:

Susan Swedo, MD

Pediatrics & Developmental Neuroscience Branch

National Institute of Mental Health

10 Center Drive – MSC 1255

Bethesda, MD 20892-1255

E-mail: swedos@mail.nih.gov