

Streptokok İnfeksiyonu Sonucu Gelişen Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalıklar (PANDAS)

PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS
ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTIONS (PANDAS)

Dr.Devrim BEKTAŞ,^a Dr.Rahmet ÇAYLAN,^b Refik ÇAYLAN^a

^a KTÜ Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz AD, ^bİnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, TRABZON

Özet

Streptokokkal infeksiyonlara bağlı gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar olarak da tanımlanan PANDAS yeni saptanmış bir hastalıktır. PANDAS tıpkı Romatizmal ateşin (RA) bir varyantı olan Sydenham kore'si (SK) gibi bir A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) infeksiyon komplikasyonudur. PANDAS'lı çocuklarda AGBHS tonsillofarenjitini takiben günler-haftalar içerisinde şiddetli obsesif kompulsif hastalık (OKH) ve/veya tik atakları gelişir. Bu nöropsikiyatrik atakların, serolojik yöntemler veya bakteri kültürleriyle AGBHS infeksiyon ataklarıyla ilişkili olduklarının kanıtlanması tanı için şarttır. Bu yazıda PANDAS hakkında günümüze dek elde edilmiş bilgilerin bir derlemesi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pandas, A grubu beta hemolitik streptokoklar, tonsillofarenjit komplikasyonları, tik, obsesif kompulsif bozukluklar, çocuklar

Abstract

PANDAS is the acronym for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders related to streptococcal infections which is a newly defined disease. It is a complication of group A beta streptococcal infections just like Sydenham korea, a variant of rheumatic fever. In children with PANDAS, in a period of days to weeks following a GABHS infection, symptoms of tics and obsessive compulsive disorders appear. The relation of this episodic neuropsychiatric bouts' to the prior GABHS infection should be demonstrated by serology or bacteria culture. This is a review of current knowledge on PANDAS.

Key Words: Pandas, group A beta-hemolytic streptococci, tonsillopharyngitis complications, tics, obsessive-compulsive disorders, children

Türkiye Klinikleri J E N T 2004, 4:120-124

PANDAS kısaltmasıyla anılan "Streptokokkal infeksiyonlara bağlı gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar", 1998 yılında Swedo ve arkadaşları tarafından yeni bir sendrom olarak tanımlanmış ve o tarihten itibaren ilgi çekmeye başlamıştır.¹ Çocuklarda ortaya çıkan PANDAS, A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyon ataklarını takiben, bu infeksiyonların sebep olduğu immünolojik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan obsesif kompulsif hastalıklar (OKH) ve/veya tikler

olarak tanımlanmaktadır. Kulak Burun Boğaz hekimleri açısından PANDAS'ın önemi, bu nöropsikiyatrik şikayetlerin A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) oluşturduğu tonsillofarenjit ataklarından sonra belirmesi ve infeksiyonun gerilemesi veya kontrol altına alınmaya başlanmasıyla PANDAS semptomlarının da ortadan kalkmasıdır.

Patofizyoloji

AGBHS'lara bağlı tonsillofarenjit özellikle kış ve ilkbahar mevsimlerinde görülen, boğaz ağrısı, yüksek ateş, baş ağrısı, kırgınlık, yutkunma zorluğu, kas ve karın ağrısı, bulantı-kusma ve dehidratasyona sebep olan, fizik muayenede tonsiller eksudasyon ve servikal lenfadenopatinin saptandığı, sık görülen bir üst solunum yolu

Yazışma Adresi/Correspondence: Devrim BEKTAŞ
KTÜ Tıp Fakültesi
KBB AD, 61080, TRABZON
devrimbektas@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

infeksiyonudur. Tanının, boğaz kültürü ile etkeni izole ederek, boğaz sürüntüsünde lateks aglütinasyon veya ELISA yöntemi ile AGBHS antijenlerini araştırarak ve serolojik testlerle konulması mümkündür. Hastalığın inkubasyon süresi 1-4 gündür. Genellikle, antibiyotik tedavisi almayan hastalarda dahi, ilk 5 gün içerisinde bir komplikasyona yol açmadan gerilemeye başlar. AGBHS'lar konağı olumsuz olarak etkileyebilen en azından 20 ekstraselüler madde içerir. İnfeksiyon sonucu hastalarda antistreptolysin O (ASO) ve antideoxyribonuclease B (anti-DNAse B) gibi antikorlar oluşur. Oluşan bu antikorlar bazı hastalarda kalple (RA), böbrekle (AGBHS infeksiyonu sonrası gelişen glomerülonefrit) ve beyinle (SK) çapraz reaksiyona girerek doku hasarına neden olur.

PANDAS'daki patolojinin de bir RA varyantı olan SK ile benzer olduğu düşünülmektedir.¹ AGBHS infeksiyonunun antinöronal antikorların ortaya çıkmasına neden olduğu ve bu antikorların bazal ganglionlarla çapraz reaksiyona reaksiyona girmeleri sonucu hareket ve davranışla ilgili anormalliklerin ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.² Tıpkı PANDAS gibi, SK'lı çocuklarda da hastalık atağı sırasında %70'e varan oranlarda ani başlangıçlı OKH görülmesi, bu mekanizmanın varlığını düşündürmüştür.³ OKH ve tikleri olan PANDAS'lı olmayan çocuklarda beyin görüntüleme metodları ile yapılan araştırmalarda bazal ganglionlar ve frontal subkortekste ileti mekanizmalarında anomaliler bulunmuştur. Otuz dört PANDAS'lı çocukta yapılan MRI volümetrik analizde, kontrol grubuna göre PANDAS'lı çocukların kaudat, putamen ve globus pallidus hacminde büyüme saptanmıştır.⁴

PANDAS'ın patofizyolojisinin aydınlatılmasında önemli olabilecek diğer bir bulgu da, RA'lı hastalarda yüksek düzeylerde saptanmış olan ve B lenfositlerin yüzeyinde bulunan polimorfik bir proteine karşı gelişen bir monoklonal antikor olan D8/17B ile ilgili yapılan araştırmalardır.⁵ Yapılan bir çalışmada, bu antikor sağlıklı çocuklarda %17 oranında bulunmasına rağmen, SK'lı çocuklarda %89, PANDAS'lı çocuklarda ise %85 olarak saptanmıştır.⁶ Bunun, RA veya SK'sı olmayan, otizm de dahil olmak üzere diğer nöropsikiyatrik çocuklarda da pozitifliği bildirilmiştir.^{7,8}

Semptomatoloji

Çocuklardaki OKH'ın prevalansı %2-3, tiklerin ise %1-4 arasında olarak bildirilmiştir.⁹ Bunların sıklıkla bir arada görüldüğü bilinmektedir. OKH'ta kişilerde obsesyonlar ve/veya kompulsiyonlar bulunur. Obsesyonlar subjektif olarak distrese neden olan tekrarlayan düşünceler veya görüntülerdir. Kompulsiyonlar ise distres duygusunu hafifletmek için tekrar tekrar yapılan hareketler veya mental düşüncelerdir. Tekrarlayıcı, ani ve amaçsız hareket ve vokalizasyonlar ise tik olarak adlandırılır.¹⁰ Tikler basit veya kompleks olabilir (Tablo 1). Birkaç hareketin birleşmesinden oluşan kompleks tikler bir amaca yönelik gibiymiş gibi görünebilir (örn. mimikler, dokunma). PANDAS'lı olmayan OKH/tikli çocuklarda yapılan birçok çalışmada kız çocuklarında daha çok yıkama ve hijyene yönelik OKH semptomları olmasına karşın, erkek çocuklarda kontrol etme, agresif davranışlar ve eşlik eden tiklerin daha sık olduğu bildirilmiştir.¹¹ Bu eğilim PANDAS'lılar için de geçerli olabilir.¹

PANDAS'ın tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bunlar;

1. Hastada OKH ve/veya tikler olmalıdır. Hastanın semptomları DSM-III-R veya DSM-IV sınıflamasına göre OKH veya tik kriterlerine uymalıdır. Bu çalışmada saptanan en sık obsesyon ve kompulsiyonlar Tablo 3'de gösterilmiştir. Swedo ve arkadaşlarının¹ çalışmasında subklinik/klinik OKH ile birlikte tiki olan vakalar %64, sadece OKH olan vakalar %20 ve sadece tiki olanlar ise %16 oranında olarak saptanmıştır. Swedo ve arkadaşlarının da belirttiği gibi vaka toplama yöntemlerinden ötürü, bu hastalığa sahip çocuklardaki tikleri olanların oranı olduğundan yüksek çıkmış olabilir (Vakalarının bir çoğu Tourette Sendromlular Derneği aracılığıyla araştırmacılara başvurmuştur). OKH/tiklere sahip çocukların ne kadarında PANDAS olduğu ise henüz belli değildir.

2. Semptomlar 3 yaş ile puberte başlangıcı arasında ortaya çıkmalıdır. Swedo ve arkadaşlarının yaptıkları 50 vakalık çalışmada, tiklerin ortalama ortaya çıkış yaşı 6.3 ± 2.7 , OKH'ın ise 7.4 ± 2.7 olarak bildirilmiştir. Bu rakamlar PANDAS'lı olma-

Tablo 1. PANDAS'lı çocuklarda en sık görülen tikler

Motor tikler	Vokal Tikler
Göz kırpma	Öksürme
Göz hareketleri	Boğaz temizleme
Baş hareketleri	Burun çekme
Omuz silkme	Genizden horlama benzeri ses çıkarma
Mimikler	Kelime/cümle tekrarları

Tablo 2. PANDAS tanı kriterleri

1. OKH ve/veya tik varlığı
2. Semptomların 3 yaş-puberte arasında başlaması
3. Semptomların ani olarak başlaması ve hastalık seyrinin semptom alevlenmeleri şeklinde olması
4. Semptomların başlangıcı veya alevlenme dönemlerinin A grubu β hemolitik streptokok infeksiyonları ile ilişkili olması
5. Semptom alevlenmeleri esnasında anormal nörolojik muayene bulgularının varlığı (hiperaktivite, koreiform hareketler vs.)

Tablo 3. PANDAS'lı çocuklarda en sık görülen obsesyon/kompulsiyonlar

Obsesyonlar	Kompulsiyonlar
Kontaminasyon	El yıkama/silme
Kendine/başkalarına zarar verme	İşleri tekrar tekrar kontrol etme
Simetri/düzen	Düzenleme
Cinsel	Sayma
Dinsel düşünceler	Tekrarlama

yan sıradan OKH ve tik vakalarının ortalama çıkış yaşlarına göre ortalama olarak 3 yaş daha küçüktür. Yine aynı çalışmada vakaların %72'sini erkekler oluşturmaktadır. Dolayısı ile, veri eksikliği olmakla birlikte bu sendromun erkeklerde daha sık görülüyor olabilir.

3. OKH ve/veya tikler periyodik bir şekilde ve semptom alevlenmesi olarak tanımlanabilecek şekilde ani olarak ortaya çıkmalıdır. Sıklıkla şikayetlerin alevlenmesinin hangi gün başladığı saptanabilir.

Semptomlar, epizodlar arasında tamamen ortadan kaybolabilir veya hafif bir şekilde mevcut kalabilir. PANDAS'ta şikayetlerin ortaya çıkma dönemleri AGBHS infeksiyonlarının da sık olarak görüldüğü dönemle çakışma gösterir ve özellikle Eylül-Nisan döneminde gözlenir.¹² PANDAS ataklarının şiddetiyle doğrudan ilişkili olan tek faktör olarak da daha önce geçirilmiş AGBHS infeksiyon sayısı saptanmıştır.¹²

4. Boğaz kültürü veya anti-AGBHS antikorlar aracılığıyla, ortaya çıkmış olan nöropsikiyatrik semptomların bir AGBHS infeksiyonuna bağlı olduğunun gösterilmesi gereklidir. Ancak AGBHS infeksiyonları ile semptomların alevlenmesi arasındaki ilişki hastalığın seyri boyunca değişiklik gösterebilir. Akılda tutulması gereken en önemli durum semptomlardaki alevlenmenin AGBHS infeksiyonunun akut evresiyle aynı anda görülme-yebileceğidir. Tıpkı RA ve SK'da olduğu gibi, AGBHS infeksiyonu ile semptomlar arasında zaman farkı vardır. Ancak bu fark diğerlerinde olduğu gibi 6-9 ay değil birkaç gün-hafta kadardır. Murphy ve arkadaşlarının¹² çalışmasında tüm klinik şikayetler AGBHS infeksiyonunu takiben ilk 4 hafta içerisinde gerçekleşmiştir. Ayrıca tıpkı SK ve RA'da olduğu gibi bazı semptomların tekrarının bir AGBHS infeksiyonuna bağlı olup olmadığı saptanamayabilir. Bunların yanısıra ateş ve diğer stres yaratıcı faktörlerin OKH ve tiklerin şiddetini artırdıkları bilindiği için, semptom alevlenmeleri sadece akut AGBHS infeksiyonlarıyla aynı zamana rastlamamalıdır.

5. Semptom alevlenmeleri esnasında hastaların nörolojik muayenelerinde anormal bulgulara rastlanır. Emosyonel labilite, ayrılık anksiyetesi, yaşa uygun olmayan davranışlar ve gece yaşanan sıkıntılar da epizodik ve AGBHS infeksiyonuyla ilişkilidir. Motor hiperaktivite de özellikle sıktır. Ek bazı nöropsikiyatrik şikayetlerin oranları da; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu %40, afektif hastalıklar %42 ve anksiyete %32 olarak saptanmıştır.¹

AGBHS İnfeksiyon Varlığının Saptanması

Serolojik olarak akut streptokok infeksiyonunun ortaya konulması ASO seviyesinin ölçü-

mü ile yapılır. ASO titresindeki artış streptokok infeksiyonunu takibeden 1 hafta içerisinde ortaya çıkar ve 3-6 haftada en yüksek noktasına ulaşır. ASO titresinde düşüş ise genellikle 6-8 hafta içerisinde başlar ama bazen ASO aylarca yüksek seviyesini koruyabilir. ASO titresinin pozitifliği, ASO düzeyinin 2 katına çıkması veya çocuklarda 333 Todd ünitesinin üzerinde saptanması olarak kabul edilir. C ve G grubu Streptokokların Streptolysin O içermeleri, ASO titresinin yaşla birlikte değişmesi ve bazı antibiyotiklerin ASO cevabını bozabilecekleri ASO düzeyi değerlendirirken akılda bulunmalıdır.¹³

Boğaz kültürü alınmasının AGBHS infeksiyonları tanısında önemi büyüktür. Kültür alınırken infeksiyonun odağına göre mutlaka tonsiller, tonsiller kripler veya posterior farengeal duvar sürüntüsü yeterli şekilde yapılmalıdır. Boğaz sürüntüsünden elde edilen materyal %5 koyun kanı agarı ve basitrasın diski içeren plakalara konur. Bakteri üremesinin inhibisyonu AGBHS tanısında %95 oranında güvenilir sonuç verir. Boğaz kültürü özellikle adenopati, ateş ve tonsillofarenkste eksüda bulunan vakalarda pozitif olarak bulunur.¹⁴ PANDAS tanısı koyabilmek için tek bir testin (serolojik veya bakteri kültürü) yeterli olmadığı, uzun bir sürede laboratuvar sonuçlarıyla desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Tedavi

PANDAS tedavisi etyopatogenezi nedeniyle temel olarak eşlik ettiği AGBHS infeksiyonun tedavisine bağlı görünmektedir. PANDAS'lı 12 çocuğun takibi ile yapılan bir çalışmada antibiyotik tedavisine başlangıcı takiben OKH/tik semptomlarında dramatik bir düzelmeye görülmüş, ortalama 14 gün içerisinde bu şikayetler ortadan kaybolmuştur.¹² Yine aynı çalışmada ilk düzelen şikayetlerin yıkama/silme ritüelleri olduğu, obsesif düşüncelerin kaybolmasının daha uzun süre aldığı bildirilmiştir. Çalışmacılar sadece antibiyotik tedavisiyle bu denli yüz güldürücü sonuçların alınmasından dolayı bu hastalığın sanıldığı gibi otoimmün anti-kor aracılı bir olay olmayabileceği sonucunu çıkarmışlardır.

PANDAS'da antibiyotik profilaksinin yeri henüz tartışmalıdır. Penisilinin PANDAS'a karşı profilaktik etkisini araştıran bir çalışma, kullanılan penisilin enjeksiyonlarının infeksiyon gelişmesini baskılayamaması nedeniyle bir sonuç vermemiştir.¹⁵

Heubi ve Shott,² PANDAS tanısı konulmuş iki erkek kardeşin, uygulanan tonsillektomiye takiben şikayetlerinin düzelmesi üzerine cerrahinin PANDAS tedavi seçenekleri arasına girebileceğini bildirmiştir.

Perlmutter ve arkadaşları¹⁵ ise PANDAS'lı çocuklarda intravenöz immünoglobulin ve plazma değişimlerinin etkisini inceledikleri çalışmada, her iki tedavi yönteminin plaseboya göre anlamlı derecede faydalı bulunduğunu ve her iki yöntemle semptomlarda hızlı gerileme sağlandığını bildirmiştir.

Yorum

PANDAS'ın tanı kriterlerinin ve hatta varlığının tartışmalı olduğunu ileri sürenler olmuştur. Singer ve Loiselle¹⁶ bir çok PANDAS vakasında OKH/tiklerin ilk ortaya çıkışının bir AGBHS infeksiyonu sonrasında olmadığını belirtmiş ve tespit edilebilmiş bir AGBHS infeksiyonundan önce başlayan şikayetleri olan vakaların PANDAS sayılmamaları gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bildirilmiş bir erişkin vaka (25 yaş-erkek) PANDAS'ın yaş hariç diğer tüm kriterleriyle uyumluluk göstermiş, ve yaş kriterinin geçerliliğini tartışmaya açmıştır.¹⁷ Tamamen farklı iki bozukluk olan OKH ve tiklerin tanı kriterlerinden aynı maddede yer alması da eleştiri toplamıştır.¹⁸ Hastalığın tanı kriterlerinden biri olan "hastalığın periyodik bir şekilde ve ani olarak ortaya çıkması" ise tüm tiklerin seyrinde özellikle stres, anksiyete ve yorgunluk sonucu görülebilen bir durumdur. PANDAS'ın ilk tanımlandığı Swedo ve arkadaşlarının çalışmasında da tüm semptom alevlenmelerinin bir AGBHS infeksiyonunu takiben gelişmediği, viral infeksiyon ve diğer hastalıkların da buna yol açabildiği bildirilmiş, tercihen en az iki kez AGBHS infeksiyon atağıyla ilişkilendirilmiş şikayet alevlenmesi periyodunun tanı için gerekli ve yeterli olduğu ileri sürülmüştür.¹

OKH/tiklerin, AGBHS infeksiyonlarından sonra ortaya çıkış süresinin göreceli olarak belirsiz olması sebebiyle, şikayetlerin ortaya çıktığında gerek serolojik gerekse bakteri kültürü aracılığıyla AGBHS infeksiyonu tanısının ortaya konmasının güçlüğü de başka bir sorunu yansıtmaktadır.

Sonuç olarak, PANDAS, çocuklarda AGBHS infeksiyonlarına bağlı olarak gelişen epizodik OKH/tiklerle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalığın SK'ya benzer bir mekanizmayla geliştiği düşünülmektedir. KBB hekimleri, AGBHS tonsillofarenjiti geçirdiği düşünülen çocuklarda hastaların nöropsikiyatrik anamnezlerini de sorgulamalıdır. PANDAS olduğundan şüphelenilen hastalar, KBB, Nöroloji ve Psikiyatri klinikleri tarafından izlenmeli, eğer varsa pozitif seroloji ve boğaz kültür sonuçları ile nöropsikiyatrik semptomatoloji arasındaki ilişki ortaya konulmalıdır. PANDAS'lı vakaların tedavisi henüz tartışmalıdır. Günümüze dek önerilen tedavi seçenekleri arasında, antibiyotik tedavisi, cerrahi (tonsillektomi), intravenöz immünglobulin ve plazma değişimi vardır.

KAYNAKLAR

- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155(2):264-71.
- Heubi C, Shott SR. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections--an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67(8):837-40.
- Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DM, da Paz JA, Marques-Dias MJ et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *Am J Psychiatry* 1998; 155(8):1122-24.
- 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(2):281-3.
- Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RC, Jr., Fu SM, Yeadon CA, Fotino M et al. Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985; 28(9):1047-51.
- Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP 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(1):110-2.
- Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, Williams RC, Jr., Ayoub EM, Dalal M 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(3):402-7.
- Hollander E, DelGiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cartwright C, DeCaria CM et al. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2):317-20.
- Orvidas LJ, Slattery MJ. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist. *Laryngoscope* 2001; 111(9):1515-19.
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000; 456-63.
- Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999; 8(3):445-60.
- 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(4):356-61.
- Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(5):420-6.
- Kline JA, Runge JW. Streptococcal pharyngitis: a review of pathophysiology, diagnosis, and management. *J Emerg Med* 1994; 12(5):665-80.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354(9185):1153-58.
- Singer HS, Loiselle C. PANDAS: a commentary. *J Psychosom Res* 2003; 55(1):31-9.
- Bodner SM, Morshed SA, Peterson BS. The question of PANDAS in adults. *Biol Psychiatry* 2001; 49(9):807-10.
- Hoekstra PJ, Kallenberg CG, Korf J, Minderaa RB. Is Tourette's syndrome an autoimmune disease? *Mol Psychiatry* 2002; 7(5):437-45.