

Rutiner för handläggning av barn med misstänkt PANS (inklusive PANDAS)

Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) är en deskriptiv symtomdiagnos med såväl psykiatriska som somatiska besvär som debuterar akut. Etiologin är okänd och sannolikt heterogen. En neuroinflammatorisk komponent kan inte uteslutas trots att objektiva fynd sällan stöder detta. Det finns idag inga biomarkörer som med god evidens kan bestyrka diagnosen hos barn med misstänkt PANS, men kan bidra till differentialdiagnostik.

PANS är en uteslutningsdiagnos och sannolikt relativt ovanligt. Enligt socialstyrelsen skall utredning och behandling endast ske inom ramen för forskning och utveckling. Detta dokument är gemensamt framtaget av somatisk barnsjukvård i Stockholm (Karolinska samt Sachsska Barnsjukhuset) och BUP för att uppdatera kunskapsläget på området (bygger på tidigare version från 2014) och för att skapa en vårdkedja för dessa barn. Det är önskvärt att en gemensam samsyn och likartad vårdkedja skapas nationellt så snart som möjligt.

Definition av PANS

PANS innebär akut insättande eller försämring av OCD (tvångssyndrom) och/eller ätstörning associerat med ångest, emotionell instabilitet, irritabilitet, regression, sensoriska och/eller motoriska avvikelser och somatiska sjukdomstecken. Symtomen kommer ofta i skov, men vare sig ett skovvis förlopp eller neuropsykiatriska symtom är inte specifikt för PANS utan tvärtom något som ses vid ett flertal olika sjukdomar. Förloppet kan också te sig kronisk-progressivt.

Begreppet PANDAS används ofta för en undergrupp av dessa med en tidmässig koppling till en streptokock-infektion. Skillnaden mellan PANS och PANDAS är svår att göra, och heller inte helt meningsfull eftersom vi saknar biomarkörer för endera tillstånd.

Tabell 1. PANS-kriterier (Swedo et al, 2012)

<p>I. Akut insättande OCD-symtom och/eller extrem ätstörning</p> <p>II. Samtidig och plötslig debut av andra, svåra neuropsykiatriska symtom; minst två från följande sju kategorier:</p> <ul style="list-style-type: none">(1) Påtagligt förhöjd ångestnivå(2) Emotionell labilitet och/eller depression(3) Irritabilitet, aggression och/eller svårt trotsbeteende(4) Tillbakagång i utvecklingsnivå/beteende(5) Försämring av skolprestationer(6) Sensoriska och motoriska avvikelser(7) Somatiska symtom inkluderande sömnstörning, enures eller täta trängningar till vattenkastning <p>III. Symtomen kan inte förklaras av annat neurologiskt/medicinskt tillstånd som exempelvis Sydenhams chorea, SLE, Tourettes syndrom</p>

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

I den samlade litteraturen, som huvudsakligen består av fallbeskrivningar och fallserier, ser man olika på hur ”nya” symtomen är: vissa kohorter är tidigare friska barn medan andra är barn med tidigare problem av olika slag som tydligt försämrats. Kriterierna för PANS (Tabell 1) innehåller inget krav på att barnet skall ha varit tidigare friskt, men detta skapar också ett problem i att det inte är möjligt att skilja ut de barn som har ett skov i en grundsjukdom kopplat till exempelvis en infektion, utan att infektionen *i sig* är orsakande. Denna heterogenicitet ligger sannolikt bakom svårigheterna i att bedriva studier på området, grupperna och barnen är sinsemellan alltför olika för att kunna få korrekta slutsatser.

Behandling av PANS

Evidensläget för behandling av PANS är mycket svagt och svårvärderat. Ytterst få studier av hög kvalitet finns i litteraturen som istället huvudsakligen består av fallrapporter/observationer. Det är därför svårt att få stöd för någon behandling och nedanstående algoritm baseras på befintlig litteratur och beprövad erfarenhet.

Behandlingen inriktas på att

1. eradikera verifierad infektion,
2. behandla en förmodad inflammatorisk komponent, samt
3. behandla psykiatriska symtom.

Barn med en mild/måttlig sjukdomsbild sköts inom öppenvården, i första hand vid *BUP OCD och relaterade tillstånd*, och vid behov i samarbete med BUMM.

Barn med svårare sjukdomsbild behöver utredas skyndsamt av högspecialiserad somatisk barnsjukvård och snar remiss skickas till *BUP OCD och relaterade tillstånd* för samarbete.

Långtidsprofylax med antibiotika inte skall ges på PANS-indikation då detta enligt litteraturen saknar effekt och risken för biverkningar är stor. Befintliga studier av intravenösa immunoglobuliner (IVIG) visar inte någon säker effekt och motiverar inte risken med behandling. Behandling med IVIG bör därför endast ske inom ramen för behandlingsstudie. Detsamma gäller immunmodulering utöver NSAID och steroider.

COMPASSIONATE USE

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08



ALGORITM

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08



Kriterier för vilka patienter med psykiatriska/neuropsykiatriska symtom som skall utredas inom barnneurologin (med vårt nuvarande kunskapsläge)

Akut eller subakut insjuknande inom de senaste 3-6 månaderna hos tidigare friskt barn*
OCH

en symtombild som är av sådan art och grad att den inger oro för underliggande orsak såsom infektiös eller autoimmun encefalit, metabol sjukdom, stroke, tumör med något av följande:

- Encefalopati: somnolens, agitation, konfusion, psykos, påtaglig personlighetsförändring, kognitiva symtom (minne, språk, inläring), psykomotorisk regression, ”förlust av funktioner”
- OCD eller anorexi med ovanligt abrupt insjuknande och svår sjukdomsbild liksom psykos med atypisk bild
- Fokalneurologiska symtom: pares, ataxi, dystoni, chorea/atetos, myoklonier, sensoriska bortfall, parestesier, kranialnervpåverkan, sfincterpåverkan; även mer diskreta motoriska symtom som är nytillkomna, t.ex. försämrad förmåga att skriva
- Epilepsianfall
- Dysautonomi: hyper/hypotoni, taky/bradykardi, hypoventilation, rubbad temperaturreglering

*i enstaka fall kan utredning vara indicerad trots längre sjukdomshistoria och/eller flertal skov och/eller tidigare neuropsykiatrisk problematik men av mildare grad och art.

Misstanken om underliggande behandlingsbar orsak till neuropsykiatriska symtom stärks av:

- Infektions/feberrelaterat insjuknande (para- eller postinfektiöst)
- Huvudvärk, kräkning, nackstyvhet, nedsatt allmäntillstånd
- Progressivt förlopp med försämring eller tillkomst av nya symtom

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

Förhöjt CaM kinas II med eller utan antikroppar hos barn som inte uppfyller kriterierna ovan har för låg specificitet för att i nuläget motivera vidare utredning.

Barn med långvariga och monomorfa neuropsykiatriska symtom bör som regel handläggas inom barnpsykiatri.

Att neuropsykiatriska symtom fluktuerar i svårighetsgrad över tid är i sig ej skäl för neuropediatrik etiologisk utredning.

Utredning vid misstanke om autoimmun genes till neuropsykiatriska symtom

Utredning följer principerna för utredning vid misstänkt akut neuroinflammation, se PM. Undersökningar skall göras i anslutning till det akuta/subakuta insjuknandet och kan innefatta

- Blodprover: basal kemi, inflammation och autoimmunitet, infektioner, metabolt.
- Lumbalpunktion för likvoranalyser: inflammation och autoimmunitet, infektioner.
- Neuroradiologi: MR har högre sensitivitet än DT för såväl inflammatoriska som metabola tillstånd.
- EEG: tecken på epilepsi? Tecken på encefalit eller annan encefalopati?
- Infektionsprover från olika lokalisationer inkl vid streptokockmisstanke snabbtest och odling från svalg samt serologi.
- Fördjupad metabol utredning kan vara indicerad i vissa fall.

Behandling vid PANDAS/PANS/CANS

Om inte patienten redan har kontakt med barnpsykiatri behöver sådan kontakt etableras. En grundförutsättning för utredning och behandling av misstänkt neuroinflammation med neuropsykiatrisk symtombild är att patienten har fått en allsidig bedömning av barnpsykiatriker (gradering av OCD-symtom, förekomst av psykostecken m.m.) och att det finns en barnpsykiatrisk mottagning som tar ansvar för bedömning av behandlingseffekt och uppföljning på längre sikt.

Barnpsykiatrisk läkemedelsbehandling inkl SSRI-preparat

- Används symtomlindrande, ofta i försiktiga doser.

Antibiotikabehandling

- Skall endast rekommenderas till individer som har en verifierad bakteriell infektion eller då den kliniska misstanken på sådan är hög. Antibiotikaval utifrån påvisad bakterie.
- Vid streptokockinfektion: Sedvanlig behandling med PcV 25-50mg/kg och dygn beroende på infektionens lokalisering och art. Behandlingstid 10-14 dagar. Längre behandlingstid med profylaxdos kan övervägas vid upprepade recidiv av infektion och neuropsykiatriska symtom.
- Endast undantagsvis finns indikation för antibiotikum med bredare spektrum (vid påvisad pc-resistens).
- Det förekommer att medicinering med antibiotikum redan är insatt när patienten remitteras

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

till neuropediatrik mottagning. Inte sällan beskrivs en förbättringsperiod och sedan varierande grad av bakslag. Även om indikationen bedöms som tveksam i det enskilda fallet kan det av psykologiska skäl vara svårt eller olämpligt att direkt avbryta behandlingen, speciellt om familjen har sett viss effekt. Det är viktigt att med familjen diskutera att vi saknar välgjorda och kontrollerade studier, svårigheterna att dra slutsatser från enskilda fall samt det kända inslaget av placeboeffekt vid all motsvarande behandling.

Immunmodulerande behandling

- Vid svår symtombild och då neuroinflammation är verifierad eller starkt misstänkt.
- NSAID beskrivs i enskilda fall kunna lindra de neuropsykiatriska symtomen, ibuprofen lär vara mest använt, det finns ingen studie som bekräftar effekten.
- För akut behandling av neuroinflammation är förstahands behandling oftast högdos steroider: Solu-Medrol 30 mg/kg (max 1000 mg) x 1 iv i 3-5 dagar. Alternativt kan högdos peroral behandling med tabletter Betapred, Deltison eller Prednisolon ges under 3-5 dagar. Vid god effekt av initiala högdosbehandlingen kan Prednisolon peroralt i nedtrappande dos övervägas för att minska recidivrisk.
- Vid utebliven/otillräcklig effekt av steroider: IVIG 1 g/kg x 1 i två dagar. Vid streptokock utlösta symtom kan IVIG övervägas som första behandling före steroider.
- Plasmaferes är ett alternativ för akut behandling av aggressiv neuroinflammation. Behandlingen är invasiv, kräver övervakning på intensivvårdsavdelning och är aktuell vid svår autoimmun encefalit. Barn behöver vanligen sederas relativt tungt för att tolerera behandlingen. Vid neuropsykiatriskt dominerad symtombild är plasmaferesbehandling ytterst sällan indicerad.
- Vid verifierad neuroinflammation och otillräcklig effekt av ovanstående kan tyngre immunsuppressiv behandling såsom cytostatika och nyare biologiska läkemedel övervägas.

Bakgrund: neuroinflammation hos barn

Det är ett väl förankrat faktum inom neuropediatriken att autoimmun neuroinflammation kan orsaka neurologiska sjukdomstillstånd hos barn. Särskilt vid akuta och subakuta insjuknanden skall autoimmun inflammation ingå som differentialdiagnos vid sidan om infektiösa, strukturella, cerebrovaskulära och metabola orsaker.

Exempel på sådana sjukdomstillstånd är akut disseminerad encefalomyelit (ADEM), transversell myelit, opsoklonus-myoklonus syndrom (OMS) och Guillain Barre's syndrom. Hos barn är ofta en föregående infektion provocerande faktor men autoimmuna tillstånd kan också uppträda paramalignt (=relaterat till/triggat av ockult eller påvisad neoplasi), efter vaccination eller utan att man kan påvisa en utlösande faktor. De patofysiologiska mekanismerna vid dessa tillstånd är ofullständigt kända. Ofta men inte alltid kan objektiva tecken på inflammation påvisas (i ryggmärgsvätska eller med neuroradiologi) och immunmodulerande behandling har ofta men inte alltid en god effekt. Som regel saknas randomiserade kontrollerade behandlingsstudier så terapin är erfarenhetsmässigt baserad. Neuroinflammation kan också uppstå som del i en systemisk reumatisk sjukdom eller kollagenos, ex CNS-engagemang vid SLE.

Under senare år har kunskapen om autoimmuna orsaker till neurologisk sjukdom ökat. Antalet

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

vetenskapliga publikationer avseende ”autoimmun encefalit” är stort [1, 2] och förekomsten av potentiellt sjukdomsorsakande antikroppar mot neuronala ytantigen rönar stort intresse [3, 4]. Symtombilden vid autoimmun encefalit kan innefatta medvetandepåverkan, dyskinesier eller annan motorikstörning, epilepsianfall, autonoma symtom men ofta också framträdande kognitiva och neuropsykiatriska symtom. Anti-NMDA receptor encefalit är exempel på ett nyligen beskrivet, väldefinierat kliniskt tillstånd där autoimmun patofysiologi klarlagts i form av antikroppar mot NMDA-receptorn och där immunmodulerande behandling är avgörande för prognosen [5].

En encefalit, (exempelvis anti-NMDA receptor encefalit), ger ofta symtom från såväl kortikala som subkortikala områden i CNS, vilket inkluderar bl.a. medvetandepåverkan. Det finns också former av autoimmun encefalit som bara påverkar ett begränsat område i hjärnan. Vid en sådan regional encefalit med engagemang av basala ganglier kan man notera t.ex. isolerade motoriska symtom och/eller neuropsykiatriska symtom [6].

Vissa infektioner beskrivs oftare än andra kunna ge ”postinfektiösa” autoimmuna neurologiska komplikationer. Som exempel kan nämnas mykoplasma, bartonella, influensa, herpesfamiljens virus och mässling. Streptokockinfektion som orsak till Sydenhams chorea, ett tillstånd med motoriska och neuropsykiatriska symtom, är ytterligare ett exempel, men inte heller där är de exakta sjukdomsmekanismerna klarlagda. I beskrivningen av PANDAS dras ofta paralleller till de neuropsykiatriska symtomen och till behandlingen vid Sydenhams chorea.

Evidens för PANDAS

Jämfört med ett flertal autoimmuna sjukdomstillstånd såsom ADEM, transversell myelit, OMS och Anti-NMDA receptor encefalit så är evidensläget svagt för PANDAS som ett väldefinierat och avgränsbart sjukdomstillstånd [7]. 15 år har gått sedan begreppet lanserades med en presentation av 50 fall [8]. Sedan dess har två prospektiva studier inte kunnat påvisa ett samband mellan skov/försämring av neuropsykiatriska symtom och streptokockinfektion [9, 10]. Det är anmärkningsvärt att PANDAS inte nämns i den expanderande litteraturen om autoimmun encefalit. Streptokocker förekommer inte som betydande orsak i denna litteratur. Detta försvårar värderingen av PANDAS-forskningen som hittills levt tämligen isolerat bland en begränsad grupp forskare. Diagnoskriterierna är svårtillämpade. Vi anser det dock vara en rimlig hypotes att streptokocker, utöver klassisk Sydenham´s chorea, även kan utlösa andra autoimmuna neurologiska symtombilder i åtminstone ett mindre antal fall och att neuropsykiatriska symtom då kan vara dominerande i vissa fall.

Vad gäller behandling vid PANDAS så har en studie med betydande metodologiska brister (baseline data avseende skovfrekvens insamlades retrospektivt och studien är inte placebokontrollerad) visat att antibiotikaproylax reducerar skovfrekvens [11]. En placebokontrollerad studie på antibiotikaproylax pågår. För immunmodulerande behandling finns en enstaka studie som visar att plasmaferes respektive IVIG reducerar OCD-symtom och tics jämfört med placebo men studien är liten [12]. En ny studie på immunmodulerande behandling pågår.

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

Ur neuropediatrikt perspektiv och i väntan på resultat från ovanstående pågående och kommande studier bör streptokocker som potentiell orsak till neurologiska och/eller neuropsykiatriska symtom handläggas inom ramen för ”misstänkt autoimmun encefalit”. Detta gäller även patienter som faller inom ramen för de alternativa nyligen föreslagna begreppen PANS och CANS. Dessa begrepp har fördelen att inte a priori förutsätta en specifik etiologi men är å andra sidan vida och kräver i praktisk sjukvård ytterligare avgränsning vad gäller vilka patienter som det är indicerat att utreda och behandla.

Validitet av analyser i ”PANDAS-panel”

Wieslab, Malmö har bland sina analyser ett paket för ”[Pediatriska autoimmuna neuropsykiska syndrom \(PANS eller PANDAS\)](#)”. I ett första steg mäts förmågan hos patientsera att stimulera CaM kinas II aktivitet i cellkultur. Detta test indikerar att det kan finnas antikroppar som är riktade mot neuronala proteiner som funktionellt är uppströms av CaM kinas II. I ett andra steg mäts förekomsten i serum av cirkulerande antikroppar mot Lyso GM1, Dopamin R1, Dopamin R2 och beta-Tubulin. Förekomst av positiv CaM kinas II aktivitet bör tolkas med försiktighet. Denna aktivitet skulle kunna vara ospecifik, men skulle också kunna vara ett resultat av aktivering via icke ännu kända autoantikroppar, och av möjligt kliniskt intresse. Svarstiden uppgår nu till 8v, varför metoden inte lämpar sig för att följa behandlingssvar vid akut insatt terapi. Analyserna tas idag omhand av Wieslab för vidare transport till laboratorium i USA.

Det finns visst evidens för att CaM kinas II aktivitet är högre i akutsera från barn med misstänkt PANDAS jämfört med kontroll barn [13]. Denna skillnad normaliseras vid analys av konvalescentsera från barn med misstänkt PANDAS. En eventuell provtagning bör därför alltid ske i anslutning till akut försämring/akut insjuknande.

Evidensen för autoantikroppars roll vid diagnostik av PANDAS är svag och publicerade resultat motstridiga [3, 13-17], både vad det gäller antikroppar mot dopaminreceptorer och beta-Tubulin, men även vad det gäller andra autoantikroppar som tex anti-GFAP och anti-MAP2.

Sammanfattningsvis är i dagsläget data avseende sensitivitet och specificitet för CaM kinas II och antikroppsanalyserna inte tillräckliga för att veta hur resultaten skall tolkas och användas vid kliniska beslut om diagnos och behandling.

Fortsatt utvärdering av kunskapsläget samt forskning

- Rapporter från pågående studier i USA är att förvänta.
- Det vore önskvärt att på likartat sätt utreda och följa upp de patienter som blir aktuella inom barnneurologi och barnpsykiatri; ett inofficiellt nätverk finns för samråd mellan klinikerna.
- En studie planeras av de patienter som idag är utredda i Sverige med misstanke på PANDAS och där prover är analyserade på Wieslab; framför allt lär detta bli en retrospektiv genomgång (ansvarig: Susanne Bejerot, docent, öl Norra Stockholms Psykiatri).

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

Stockholm Child and Adolescent Psychosis Study (SCAPS) som är led i nordiskt projekt har inlett samarbete med Barnforskningscentrum på KI/SÖS och Sachsska barn- och ungdomssjukhuset; en samtidig klinisk utredning kommer att anpassas till riktlinjerna i PM för neuroinflammation (dvs samma som ovan).

Mats Eriksson, Överläkare, ALB
Vivianne Nordin Överläkare, Sachsska
Tommy Stödberg Bitr.överläkare, ALB
Ronny Wickström Överläkare, ALB
Sofia Ygberg , ST pediatrik, PhD

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

Referenser

1. Hacothen, Y., et al., *Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(7): p. 748-55.
2. Ramanathan, S., et al., *Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(5): p. 722-30.
3. Dale, R.C., et al., *Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders*. Brain, 2012. **135**(Pt 11): p. 3453-68.
4. Zuliani, L., et al., *Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(6): p. 638-45.
5. Dalmau, J., et al., *Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies*. Lancet Neurol, 2008. **7**(12): p. 1091-8.
6. Dale, R.C. and F. Brilot, *Autoimmune basal ganglia disorders*. J Child Neurol, 2012. **27**(11): p. 1470-81.
7. Macerollo, A. and D. Martino, *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2013. **3**.
8. Swedo, S.E., et al., *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(2): p. 264-71.
9. Kurlan, R., et al., *Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. 1188-97.
10. Leckman, J.F., et al., *Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. **50**(2): p. 108-118 e3.
11. Snider, L.A., et al., *Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(7): p. 788-92.
12. Perlmutter, S.J., et al., *Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood*. Lancet, 1999. **354**(9185): p. 1153-8.
13. Kirvan, C.A., et al., *Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders*. J Neuroimmunol, 2006. **179**(1-2): p. 173-9.
14. Brimberg, L., et al., *Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders*. Neuropsychopharmacology, 2012. **37**(9): p. 2076-87.
15. Gause, C., et al., *Antineuronal antibodies in OCD: comparisons in children with OCD-only, OCD+chronic tics and OCD+PANDAS*. J Neuroimmunol, 2009. **214**(1-2): p. 118-24.
16. Singer, H.S., *[PANDAS--Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: is it a specific clinical disorder?]*. Rev Bras Psiquiatr, 2004. **26**(4): p. 220-1.
17. Morris, C.M., et al., *Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm*

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. J Neurol Sci, 2009. 276(1-2): p. 45-8.

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

BILAGA: Definitioner

Olika definitioner – PANDAS, PANS och CANS

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)

Vid longitudinella studier av barn med OCD beskrev 1998 en forskargrupp vid NIMH en subgrupp med ovanligt abrupt debut och ett förlopp med försämringsperioder samt signifikant neuropsykiatrisk komorbiditet (Swedo 1998). Ofta föregicks OCD-symtom av en infektion, exempelvis en streptokockinfektion men också andra infektioner beskrevs. En grupp på 50 fall identifierades vilka hade anknytning till infektioner med grupp A beta-hemolytiska streptokocker (GABHS) och namnet PANDAS skapades. Samma forskargrupp studerade också Sydenhams chorea (SC) och uppfattade att PANDAS kunde vara ett parallellt fenomen till de neuropsykiatriska symtom man såg vid SC.

Definitionen av PANDAS (se Tabell 1) innefattar debut av OCD och/eller tillstånd med tics från 3 års ålder till puberteten och sedan återkommande skovvis försämring. Skoven skall vara tidsmässigt relaterade till infektioner med GABHS. Till sjukdomsbilden hör ofta avvikande fynd neurologiskt (t.ex. choreiforma rörelser) och affektiva symtom som ångest. Tydliga symtom på SC som chorea och andra tecken på reumatisk feber som endokardit utesluter diagnosen PANDAS.

Pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome (PANS):

Begreppet PANS har skapats i ett försök att hitta en mer preciserad och kliniskt relevant definition som också inkluderar reaktion på andra infektioner än de med GABHS och även andra typer av provocerande faktorer (Swedo 2012). PANS (se Tabell 1) beskriver den samlade kliniska erfarenheten av akut insättande OCD-symtom eller svår anorexi oberoende av potentiell orsak. Akut och dramatisk symtomdebut är primärt kriterium (även om det tidigare kan ha funnits lindriga OCD-symtom). Eftersom det visade sig vara relativt vanligt med debut i tonåren inkluderas även personer med debut efter puberteten. Hos barn/ungdomar med plötslig debut av anorexi finns ofta tvångsmässig preoccupation med sensoriska aspekter på maten och rädsla för att t.ex. kvävas, kräkas eller bli förgiftad av mat. Det är stor variation vad gäller övriga neuropsykiatriska symtom. Sensoriska avvikelser kan inkludera plötslig överkänslighet för ljus, ljud, lukt, smak eller konsistensen på mat eller omvänt ett onormalt sökande efter sinnesstimuli. Visuella hallucinationer kan förekomma, ibland är dessa skrämmande och ihållande. Motoriska avvikelser kan bestå av exempelvis plötslig försämring i förmågan att skriva, klumpighet, motorisk hyperaktivitet, tics och choreiforma rörelser. Ett ytterligare huvudkriterium anger att symtomen inte kan förklaras av annat neurologiskt tillstånd. Det krävs därför utredning av varierande omfattning för att utesluta andra tillstånd (som t.ex. ADEM). Målsättningen för gruppen som skapat PANS är att ange kriterierna för en grupp med tydliga symtom att använda som en bas eller arbetsredskap för fortsatta studier. Författarna är klara över att lindriga och atypiska fall inte inkluderas i definitionen.

Childhood Acute Neuropsychiatric Syndromes (CANS):

Begreppet CANS inkluderar alla neuropsykiatriska symptom med akut debut/fulminant

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

förlopp i barndomen (Singer 2012). Anorexi anges vara ett primärt kriterium förutom OCD medan tics liksom vid PANS enbart beskrivs som ett av de neuropsykiatriska och motoriska symtom som kan finnas (se Tabell 1). Det betonas att ett stort antal olika tillstånd som debutsymtom kan ha akut insättande OCD och andra neuropsykiatriska symtom. Därför är den etiologiska diagnostiken viktig, s.k. idiopatisk CANS kvarstår när orsaken fortfarande är oklar. Singer och medarbetare anger att denna definition kan vara bas för att fortsatta studier, exempelvis för att försöka särskilja en variant av CANS efter streptokockinfektion.

Tabell 1. Definition av PANS

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08

Versionshistorik

Varje dokument bör innehålla en historik som för varje version talar om vad som ändrats, vem som gjort ändringen och när ändringen gjordes.

Version	Datum	Förändring och kommentar	Ansvarig
1	140616		Tommy Stödberg
1	140616	Dokumentet är utformat i samarbete med Sascha Barnsjukhuset.	

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637
Version: 2
Giltig fr o m: 2015-11-06
Utskriftsdatum: 2018-06-08