

PANS och PANDAS – diagnoser med stora kunskapsluckor

ANTIBIOTIKA OCH IMMUNMODULERANDE BEHANDLING FÅR INTE TRÄNGA UN DAN SEDVANLIGT PSYKIATRISKT OMHÄNDERTAGANDE

PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome) och undertillståndet **PANDAS** (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) är omdebatterade forskningsdiagnoser som inte är systematiskt utvärderade och ännu inte förekommer i vedertagna sjukdomsklassificeringssystem. Dessa tillstånd innefattar akut debuterande tvångssyndrom (OCD) eller ätstörning med dramatisk symtomutveckling och associerade neuropsykiatriska symtom och psykiska och/eller somatiska symtom med samtidig debut, där symtomen inte förklaras bättre av någon känd neurologisk eller annan somatisk sjukdom [1]. Prevalensen av PANS är okänd i dagsläget, vilket bland annat beror på att diagnoskriterierna är breda och svåravgränsade gentemot andra tillstånd och på att tillståndet saknar egen diagnoskod. I en klinisk population med OCD har man uppskattat att ca 5 procent uppfyllde kriterier för PANS [2]. På den specialiserade mottagningen för OCD inom BUP Region Stockholm som mellan 2014 och 2019 tog emot patienter med misstänkt PANS omfattade gruppen en mindre andel, ca 3 procent av patienterna på mottagningen [3].

En central hypotes kring PANS och PANDAS är att de beror på inflammatoriska



Selma Idring Nordström,

med dr, överläkare
 ● selma.idring-nordstrom@regionstockholm.se



Eva Heselmark,
 med dr,
 psykolog,

enhetschef, båda
 BUP-mottagningen
 för immunpsykiatri,
 Region Stockholm

mekanismer i delar av hjärnan, vilket präglat förslag till både diagnostik och behandling. Föreslagna behandlingar inkluderar antibiotika och inflammationsdämpande behandling såsom NSAID, kortison, immunoglobuliner och plasmaferes vid sidan av psykiatrisk behandling.

Dock saknas övertygande evidens för den förmodade neuroinflammatoriska patofysiologin. Vid PANDAS antas en streptokockinfektion kunna utlösa en autoimmun mekanism som bi-

drar till akut debut av tvångssyndrom och/eller tics [4]. Indirekt stöd för denna mekanism återfinns i en stor dansk registerstudie som visade på att barn med streptokockinfektioner i halsen hade ökad risk för OCD och tics. En mindre, men signifikant risk för OCD och tics observerades även bland barn med icke-streptokockrelaterade halsinfektioner, vilket ger visst stöd för det bredare PANS-konceptet [5]. Den senaste översiktsartikeln om immunologiska orsaksmekanismer vid OCD visar på att det ännu saknas biomarkörer som med god evidens kan bekräfta PANS eller PANDAS, trots att man hittat visst stöd för den förmodade autoimmuna orsaksmekanismen i djurstudier [6]. I en färsk systematisk översiktsartikel rörande behandling med antibiotika, inflammationsdämpande och immunmodulerande behandling vid PANS dras slutsatsen att det är osäkert om dessa behandlingar förbättrar symtom eller funktionsnivå, medan de visar sig medföra samma typer av biverkningar som i andra patientgrupper. Det vetenskapliga underlaget vad gäller dessa behandlingar beskrivs som begränsat och behäftat med stora risker för systematiska fel [7].

Även vad gäller psykiatriska behandlingar såsom KBT, SSRI och neuroleptika brister evidensen rörande behandlingseffekt vid PANS och PANDAS [8]. De kliniska studier som publicerats är gjorda på en begränsad mängd patienter med heterogen symtombild, och de behandlingsstudier

som gjorts har till största del inte omfattat randomiserad och dubbelblindad kontrollerad design. Den psykiatriska diagnosen OCD är däremot välstuderad, och det finns god vetenskaplig evidens för att KBT och SSRI är effektiva behandlingar [9].

Det finns många kliniska utmaningar kring PANS: gränsdragningen gentemot typiska psykiatriska tillstånd är otydlig och tillstånden saknar specifika diagnostiska markörer, samtidigt som det akuta förloppet motiverar differentialdiagnostik gentemot kända somatiska tillstånd, såsom verifierbar neuroinflammation, malignitet med mera, som del i en bred somatisk och psykiatrisk utredning. Det är också oklart om den rekommenderade behandlingen mot en förmodad men icke-verifierbar inflammation, eller vanliga psykiatriska behandlingar, har effekt vid PANS [7, 8]. Kunskapsluckorna kring

»Kunskapsluckorna kring patofysiologi, bedömning och behandling av PANS bidrar till att det i dagsläget saknas klinisk samsyn och likartad vårdkedja ...«

patofysiologi, bedömning och behandling av PANS bidrar till att det i dagsläget saknas klinisk samsyn och likartad vårdkedja, vilket bidrar till osäkerhet i vården samt risk för försenad eller felaktig behandling för den drabbade individen. Det råder inga tvivel om att den allvarliga symtombilden som ingår i PANS medför inskränkningar i individens och de närståendes liv. En nyligen utförd svensk undersökning visar på att föräldrar till barn som drabbats av PANS kan uppleva negativ påfrestning i samband med sjukvårdskontakter; till exempel beskrivs att samtliga intervju-

HUVUDBUDSKAP

- PANS och PANDAS är forskningsdiagnoser där evidensen för den föreslagna autoimmuna patofysiologin fortfarande bedöms otillräcklig.
- Patienter med misstänkt PANS/PANDAS bör bedömas både psykiatriskt och somatiskt.
- Behandling med antibiotika och immunmodulerande läkemedel kan komplettera, men får inte tränga undan sedvanligt barnpsykiatriskt omhändertagande.



Foto: Mospheos

Eftersom symtomkriterierna är breda och vagt definierade är det viktigt att diagnos och behandlingsförsök föregås av noggrann psykiatrisk och somatisk utredning för att utesluta annan möjlig orsak till besvären.

ade föräldrar upplevde oförutsägbarhet och bristande kontinuitet relaterat till behandling [10]. Patientföreningen Sane påpekar att många av deras medlemmar har erfarenheter av att bli ifrågasatta eller inte betrodda och att sjukvårdspersonal ofta har bristande kunskap om PANS.

Erfarenheter från BUP-mottagningen

Hur ska man som kliniker på bästa sätt hjälpa en individ och familj som drabbas av en symtombild behäftad med så mycket osäkerhet? Vi delar här med oss av våra erfarenheter från BUP-mottagningen för immunpsykiatri, som sedan 2019 arbetar med barn och ungdomar med misstänkt PANS inom ramen för forskning och utveckling. Verksamheten bygger på tidigare arbete med PANS inom ramen för OCD-mottagningen [3], men med mer utpräglat fokus på nätverkssjukvård, barnpsykiatri/somatik samt utveckling och forskning kring tillstånden.

Symtombilden vid PANS är i huvudsak psykiatrisk, men kan även omfatta somatiska symtom som medför att patienten söker vård utanför psykiatrin. Den akuta debuten föranleder relevant utredning för att utesluta kända medicinska eller neurologiska tillstånd. Samtidigt är det viktigt att bedöma de psykiska symtomen och ta ställning till huruvida patienten uppfyller kriterier för psykiatriska diagnoser. Vid utredning av PANS krävs därför tätt samarbete mellan barnpsykiatri (BUP) och barnmedicin, i bästa fall med möjlighet till gemensam differentialdiagnostisk diskussion och vårdplanering.

Vår erfarenhet är att det trots gediget diagnostiskt arbete kan vara problematiskt att ställa en PANS-diagnos, inte

minst eftersom gränsdragningen gentemot typiska psykiatriska tillstånd är otydlig. I oklara fall är ett förslag att under en avgränsad period komplettera sedvanlig psykiatrisk behandling med behandling för en misstänkt inflammatorisk komponent och utvärdera effekten. Här finns återigen fördelar av samarbete mellan BUP och barnmedicin, där ansvarsområden delas upp utifrån kompetens och med en gemensam behandlings- och utvärderingsplan. Enligt föreslagna riktlinjer [11, 12] finns inga kontraindikationer för att inleda barnpsykiatrisk behandling om symtombilden bedöms förenlig med psykiatrisk diagnos och kända somatiska tillstånd som kan förklara symtombilden uteslutits. Vi har flera gånger råkat på patienter med allvarliga och funktionshinderande psykiska symtom som under långa perioder behandlats inkom med antibiotika och/eller antiinflammatoriska preparat, och där BUP-kontakt etablerats först när dessa insatser - ibland mångåriga - inte visat sig ge önskad effekt. Det

»Det finns alltså en risk att barn med misstänkt PANS berövas vedertagen behandling till förmån för 'off-label'-behandling ...«

finns alltså en risk att barn med misstänkt PANS berövas vedertagen behandling till förmån för »off-label«-behandling och därmed löper risk för förlängt lidande. På samma sätt är det felaktigt att inte beakta somatiska orsaker till psykiska symtom hos barn som inte svarar som förväntat på psykiatrisk behandling.

Vi har inom vår kliniska verksamhet även träffat många patienter som beskriver en begynnande PANS-misstänkt symtombild som klingat av i samband med utredningen. Eftersom PANS har beskrivits kunna ha ett skovvist förlopp erbjuder vi i dessa fall regelbunden uppföljning under en tidsavgränsad period, vilket möjliggör snabb behandlingsinsats vid försämring. Likaså har det i vissa fall efter ett år av noggrant uppföljd behandling visat sig att patienten haft god effekt av sedvanlig barnpsykiatrisk behandling och ingen effekt av antibiotika eller immunmodulerande behandling, och i dessa fall kan misstanken om PANS avskrivas. Eftersom symtombil-

den vid PANS är komplex och ospecifik önskar vi slutligen lyfta fram värdet av utvärdering av behandlingsinsatser och, vid behov, förnyat differentialdiagnostiskt ställningstagande och vårdplanering.

Sammanfattningsvis är PANS och PANDAS forskningsdiagnoser där psykiska symtom ingår som huvudkriterium och där behandling med antibiotika och immunmodulerande läkemedel kan komplettera, men får under inga omständigheter tränga undan sedvanligt barnpsykiatriskt omhändertagande. Patienter som utreds för PANS och PANDAS lider ofta svårt, och patienterna och deras föräldrar har behov av barnpsykiatrisk vård som utöver psykologisk och/eller läkemedelsbehandling också innefattar samarbete med nätverk och skola, föräldrastöd och liknande stödjande insatser som är basen i ett gott barnpsykiatriskt omhändertagande. Eftersom symtomkriterierna vid PANS är breda och vagt definierade är det också viktigt att diagnos och behandlingsförsök föregås av noggrann psykiatrisk och somatisk utredning för att utesluta annan möjlig orsak till patientens besvär. Detta arbetssätt förutsätter nära samarbete mellan somatik och psykiatri. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2023;120:22107

REFERENSER

1. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatrics & Therapeutics*. 2012;2(2):1000113.
2. Jaspers-Fayer F, Han SHJ, Chan E, et al. Prevalence of acute-onset subtypes in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(4):332-41.
3. Gromark C, Harris RA, Wickström R, et al. Establishing a pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome clinic: baseline clinical features of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome cohort at Karolinska Institutet. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(8):625-33.
4. 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(2):264-71.
5. Orlovska S, Vestergaard CH, Bech BH, et al. Association of streptococcal throat infection with mental disorders: testing key aspects of the PANDAS hypothesis in a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):740-6.
6. Endres D, Pollak TA, Bechter K, et al. Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an »autoimmune OCD« subtype? *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):5.
7. Johnson M, Ehlers S, Fernell E, et al. Anti-inflammatory, antibacterial and immunomodulatory treatment in children with symptoms corresponding to the research condition PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome): a systematic review. *PLoS One*. 2021;16(7):e0253844.
8. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:51-65.
9. Öst LG, Riise EN, Wergeland GJ, et al. Cognitive behavioral and pharmacological treatments of OCD in children: a systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2016;43:58-69.
10. Ringer N, Roll-Pettersson L. Understanding parental stress among parents of children with paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS) in Sweden. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2022;17(1):2080906.
11. Pfeiffer HCV, Wickström R, Skov L, et al. Clinical guidance for diagnosis and management of suspected pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome in the Nordic countries. *Acta Paediatr*. 2021;110(12):3153-60.
12. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: part I - Psychiatric and behavioral interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):566-73.

SUMMARY

PANS and PANDAS – research diagnoses where psychiatric management is central

PANS and PANDAS are research diagnoses characterized by acute presentation of psychiatric and neuropsychiatric and/or somatic symptoms. A hypothetical neuroinflammatory pathogenesis has directed proposals for evaluation as well as treatment in PANS. However, confirmed evidence of such a mechanism is lacking, which contributes to uncertainty concerning clinical management. The symptom presentation of PANS/PANDAS warrants psychiatric as well as somatic evaluation. Treatment with antibiotics and/or immunomodulatory medication may augment, but should not push aside psychiatric care.