

PANS OCH IMMUNPSYKIATRI: VAD VET VI, HUR GÅR VI VIDARE?

SANES INTERNATIONELLA KONFERENS



INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Inledning	3
Definition av PANS/PANDAS: Symtom, svårighetsgrader och sjukdomsförlopp	4
Inflammation vid PANS – En reumatologs perspektiv	8
Stört ätande hos barn och ungdomar med PANS	15
Överlappning mellan affektiva störningar och PANS	18
Avvikande immunologiska och neuronala interaktioner vid postinfektiösa autoimmuna encefaliter	20
Immunpsykiatri – att studera inflammatorisk respons vid psykiatriska tillstånd	23
Akut insjuknande i förödande psykiatriskt tillstånd hos barn och ungdomar – PANS schizofreni eller vad?	25
PANS hos vuxna – finns det några gränser?	26
PANS och PANDAS – Biomarkörer och diagnostik	28
Autoimmun encefalit vid autism: Koppling till PANS och PANDAS	30
Autoimmunitet i CNS och infektion vid psykosjukdomar	34
PANS och arbetsterapi – vad vet vi?	38
Samband mellan PANS, POTS och hypermobilitetssyndrom (HSD)	40
Erfarenheter av intravenös immunoglobulinbehandling för PANS/PANDAS från Göteborg	43
Erfarenheter från ett svenskt specialiserat PANS-team	47
Immunpsykiatriska kliniken i Uppsala – kliniskt panorama, differentialdiagnostik och behandling med rituximab	49
Att utveckla en PANS-verksamhet – erfarenheter från Storbritannien	52
Paneldiskussion	53
Patient- och anhörigperspektiv	57
Diagnoskriterier	59
Index	60
Om Sane	62

PANS och immunpsykiatri – Vad vet vi, hur går vi vidare?

Sanes internationella konferens

Copyright © 2020 Sane – Förbundet autoimmuna encefaliter med psykiatrisk presentation och Gunilla Gerland

Sane

Erstagatan 1 C

116 28 Stockholm

www.sane.nu

info@forbundetsane.se

ISBN: 978-91-519-4474-6

Denna rapport är producerad som det sista ledet i ett treårigt projekt 2017–2020 som finansierats av Allmänna Arvsfonden



**ALLMÄNNA
ARVSFONDEN**

INLEDNING

I oktober 2019 anordnade Sane en internationell konferens med fokus på PANS och immunpsykiatri. Den skedde som sista delen av ett projekt finansierat av Arvsfonden. Konferensen kan inte beskrivas som något annat än en succé, vilket också utvärderingarna bekräftar. För att göra konferensens innehåll tillgängligare för en bredare grupp har jag skrivit denna rapport med sammanfattningar av föreläsningarna på svenska. Jag har lagt till förklaringar av begrepp som kanske inte är självklara för alla läsare. Det är Sanes förhoppning att den kunskap som förmedlades på konferensen därmed ska nå ännu fler och kunna leva vidare så länge den är aktuell.

Värt att notera är att alla svenska föreläsare har granskat och godkänt texterna om sina respektive föreläsningar och flera har varit behjälpliga i att faktagranska och redigera texter om de föreläsningar som hölls av icke svensktalande föreläsare. Därför vill jag rikta ett särskilt tack till dem som hjälpt till med granskning och redigering av dessa texter: professor Susanne Bejerot, biträdande lektor Daniel Eklund, professor Anders Fasth, arbetsterapeut Maria Melin, samt barn- och ungdomspsykiater Henrik Pelling. Den som vill gå direkt till källan kan se och lyssna på de filmade föreläsningarna som är på engelska och finns tillgängliga på Sanes webbplats.

Under konferensen fanns också både patient- och anhörigperspektivet representerat på flera olika sätt, något som många deltagare enligt utvärderingarna uppskattade mycket. Det är Sanes ambition att vara en brygga mellan vetenskap, klinisk verksamhet och patienter/anhöriga. Det är också vår fasta övertygelse att vi kan lära tillsammans och av varandra. Den här rapporten från konferensen är ett led i det arbetet.

Februari 2020,

Gunilla Gerland, författare och projektledare

Sane – Förbundet autoimmuna encefaliter med psykiatrisk presentation

Fotnot:

Föreläsningarna finns på sane.nu/sane-sweden-2019-pans-conference. Sammanställningen av konferensutvärderingarna finns att ladda ner på samma sida som föreläsningarna.

DEFINITION AV PANS/PANDAS: SYMPTOM, SVÅRIGHETSGRADER OCH SJUKDOMSFÖRLOPP

Föreläsning med Kiki Chang

Kiki Chang är barn- och ungdomspsykiater, tidigare professor i psykiatri och var med och startade den universitetsanknutna PANS-kliniken vid Stanford. Han har tidigare forskat på bipolär sjukdom hos barn och unga.

Chang inledde med att konstatera att PANS tycks vara spritt över världen. Som en bakgrund tog Chang upp en dansk studie (Orlovskaja et al, 2017) en populationsstudie som innefattar över en miljon barn. Studien visar att en streptokockinfektion i

halsen hos barn ger ökad risk för att få en psykiatrisk diagnos, då särskilt OCD. Även andra halsinfektioner var associerade med ökad risk, om än i lägre grad än just streptokockinfektion.

Bakgrund

En av de mest välkända neuropsykiatriska och streptokockutlösta sjukdomarna är Sydenhams korea, som först beskrevs 1696. Men det var först på 1800-talet, berättade Chang, som Sydenhams kunde kopplas samman med reumatisk feber och så småningom också med endokardit (inflammation i hjärtats klaffar). I slutet av 1800-talet beskrev William Osler också de psykiska symtom som man idag vet är vanliga vid Sydenhams korea, bland annat tvångsbeteenden. Enligt Chang bedömer man att 60–75% av fallen med Sydenhams korea också har OCD i symtombilden.

Sydenhams korea utgörs basalt av tre symtomområden: emotionell labilitet och psykiska förändringar; hypotoni (muskelsvaghet); samt korea som är ofrivilliga, oregelbundna rörelser i lemmar och ansikte och en ihållande rastlöshet. Denna definition av Sydenhams korea är helt accepterad i den medicinska världen, liksom det också är accepterat att detta är en neuropsykiatrisk sjukdom som utlöses av streptokockinfektion men kan uppstå en tid efter infektionen.

Diagnosen PANDAS beskrevs första gången 1998, efter att forskare vid *National Institute of Mental Health* (NIMH) hade lagt märke till att OCD kunde uppstå i kombination med koreiforma rörelser (mindre korealiknande rörelser, se sidan 9) efter streptokockinfektion. Andra vanliga symtom var humörsvängningar, uppmärksamhetsstörning, enures (sängvätning) och förändringar i handstil. Forskarna visste redan då att det inte bara var streptokocker som kunde utlösa de här symtomen, i själva verket kunde det orsakas av många olika infektioner, exempelvis mykoplasma, influensa och olika virus. Chang berättade att det ursprungliga namnet faktiskt var



KIKI CHANG

FAKTARUTA

Skillnaden mellan PANS och PANDAS är väsentlig att vid PANDAS ska det finnas en dokumenterad streptokockinfektion som utlöst tillståndet.

PITANDS och då fokuserade på att det var post-infektiöst (det vill säga en reaktion som uppstår efter infektion) men utan att fästa vikt vid vilken infektion som var utlösande. De kom sedan att tänka att det var lite för brett och valde att fokusera på de fall som triggats av just streptokocker. Det var så det blev PANDAS.

På 2000-talet började man uppmärksamma att många barn hade samma syndrom men ingen dokumenterad streptokockinfektion – ibland hade tillståndet orsakats av andra infektioner och ibland fann man ingen infektion alls. Det var ett av skälen till att diagnosen PANS formulerades som nu är ett paraplybegrepp, där PANDAS ska ses som en underkategori (diagnoskriterierna finns på sidan 59).

Sedan 1998 har det många gånger beskrivits att det vi idag kallar PANS (det vill säga inklusive PANDAS) har många likheter med Sydenhams korea och att dessa sjukdomar är kopplade till varandra. (Se också Frankovichs föreläsning, sidan 9).

Diagnosen – symtom

Att formulera diagnosen PANS var ett försök att nå konsensus eftersom PANDAS tidigare hade varit omgärdat med debatt. Chang sade att såvitt han förstår var skälet till att man vid PANS uteslöt tics ur diagnoskriterierna att det i USA är främst neurologer som diagnostiserar och behandlar Tourettes syndrom och man tänkte att det var lättare att hålla området inom psykiatrin. Detta var kanske olyckligt, menade han, eftersom de som arbetar med PANS vet att tics i själva verket är vanligt förekommande hos dessa patienter.

Istället fokuserade man på att barnen noterades ha akut debut av tvångssyndrom (OCD) eller ett restriktivt födointag och minst två andra symtom.

Chang berättade att man lade till begränsat födointag därför att flera som arbetade med patienter med PANS hade noterat att barn kunde feldiagnostiseras med anorexia nervosa. Vid PANS kommer dock inte det begränsade födointaget så mycket från en förvrängd kroppsuppfattning som från rädsla. Det kan vara rädsla att äta, rädsla att svälja, eller någon typ av fobi med rädsla att kräkas. Det finns visserligen individer med PANS som är rädda att gå upp i vikt men då på ett atypiskt sätt om man jämför med ano-

rex. Eftersom de här patienterna också både hade ett plötsligt insjuknande och de associerade symtomen inkluderade man detta i PANS-diagnosen.

Hur skiljer man då PANS från exempelvis Tourettes syndrom? Chang sade att sådant som är till hjälp här är dels den relativt abrupta debuten av symtom, dels förekomsten av andra kroppsliga symtom, exempelvis de vid PANS mycket vanliga förändringarna i handstilen och förmågan att rita. Chang visade här en bild med exempel på detta, där man också kunde se att med behandling återfick patienten sina färdigheter.

När det gäller kriterierna förtydligade Chang att kriteriet ”försämrade skolprestationer” ofta handlar om problem med kognitionen eller adhd-liknande symtom. Kriteriet ”sensoriska eller motoriska avvikelser” kan vara sådant som sensorisk överkänslighet, exempelvis misofoni (att man upplever vissa ljud som plågsamma) och de motoriska symtomen kan vara tics eller korea (se sidan 9).

Enligt kriterierna ska symtomen komma snabbt. Chang berättade att de haft många diskussioner om *hur snabbt* snabbt är. Hur ska en akut debut av symtom definieras? Idag har man enats om att definitionen är inom 72 timmar, samt att det någonstans inom två till tre dagar efter det kommer ytterligare symtom och man ser en uppenbar förändring i beteendet. I PANS-diagnosen finns alla etiologier (orsaker), till skillnad från PANDAS där det finns en koppling till streptokockinfektion.

Enligt Chang är incidensen (förekomsten/hur många som har en sjukdom under en viss tid) okänd eftersom studier saknas, men man uppskattar den till 1 per 200.

Orsaker

Orsakerna är okända men det finns olika teorier, en teori är molekyllär imitation, vilket framför allt skulle gälla de fall där streptokockbakterien finns med i bilden. Streptokocker är bra på att gömma sig i människor och man tänker sig att de gör det genom proteiner som gör att de kan se ut som kroppsegna celler, och att i ett senare skede när immunförsvaret upptäcker infektionen så attackerar det även de kroppsegna cellerna. På något sätt tar de sig sedan igenom blod-hjärnbarriären där de korsreagerar med mänsklig hjärnvävnad (se Agallius föreläsning, sidan 20) där det tycks uppstå en inflammation i basala ganglierna.

Chang berättade att de vid studier av bipolära tillstånd (Changs tidigare forskningsområde), där man undersökt områden i hjärnan och hur dessa interagerade med affektiva störningar, fann att områdena

för basala ganglierna eller striatum var inblandade. Det tycks vara det område som står för finjustering av ett flertal funktioner, exempelvis motorik, humör och känslor, ångest och reaktion på rädsla. Om detta område störs av inflammation så kan man störa alla dessa kretsar.

Om teorin för PANDAS stämmer så gäller den inte för alla fall av PANS, eftersom streptokocker inte alltid finns med i bilden där. Chang sade att deras uppfattning är dock att även om mekanismen skulle se annorlunda ut vid PANS (än vid PANDAS) så är slutresultatet troligen också vid PANS ett inflammatoriskt tillstånd som liknar det vid encefalit. Chang föreslog här att man skulle kunna kalla det striatum-encefalit.

FAKTARUTA:

Affektiva störningar är benämningen på en grupp sjukdomar som påverkar känslor (affekter) eller stämningenslägen. Hit räknas depressionssjukdomar och bipolära tillstånd.

En neural krets är en grupp neuroner som är sammankopplade via synapser för en särskild funktion. Neurala kretsar är också kopplade till varandra i större nätverk i hjärnan.

Tecken på inflammation

En MRI-studie (magnetkamera) som gjorts på PANDAS jämförde 32 PANDAS-patienter med 86 friska kontroller och fann att det fanns ökad volym i basala ganglierna hos patienterna (Giedd et al, 2000). Chang berättade att de själva gjort en studie som de inte publicerat på grund av att de bara hade nio patienter i den, i denna såg de en ökad volym i nucleus caudatus (som är ett område i basala ganglierna) och att storleken korrelerade med hur allvarlig OCD man hade, det vill säga ju större volym, desto allvarligare OCD. När man ser en ökad volym kan det bero på olika saker, det kan exempelvis vara vätska eller så kallade stödjeceller, gliaceller, men oavsett vad det är menade Chang att det troligen är så att den ökade volymen har samband med inflammation.

En intressant observation är att hos vuxna med OCD ser man en minskad volym i samma område och att det kan tyda på att det med tiden sker en atrofi, det vill säga en förtvining av celler. Chang tog också upp att man vid Sydenhams korea gjort liknande fynd, en ökad volym av nucleus caudatus (Faustino et al, 2003).

Symtombild och demografi

I en enkät från 2017 (Calaprice et al, 2017) som involverade cirka 700 patienter fann man att den genomsnittliga åldern för insjuknande var 6–10 år, 65% var pojkar. Pojkar insjuknade i tidigare ålder och flickor senare. 92% hade ett mycket akut insjuknande. 65% rapporterade att infektion varit trigger för sjukdomen och för hälften av dessa var det grupp A-streptokockinfektion. 300 rapporterade att barnet fick ett återuppblossande av symtom, ett skov, vid vaccination.

Sjukdomsförlopp

Vid Stanfordkliniken har man undersökt sjukdomsförloppet hos de då 84 patienterna och delat in det i två grupper.

Skovvist förlopp

I denna grupp återfanns 80%, totalt 84 patienter, 65% av dessa hade antingen vid debuten eller vid ett skov (ett akut återuppblossande), en aktiv eller nyligen genomgången streptokockinfektion, 39% sinusit och 13% mykoplasma.

Kroniskt-statiskt eller progressivt (försämrande) förlopp

20% hade ett kroniskt-statiskt förlopp, totalt 36 patienter. Detta innebar att även om de förbättrades av behandling och med tiden, så kom de aldrig riktigt tillbaka till utgångsläget. De som hade ett progressivt förlopp blev aldrig särskilt mycket bättre, och med tiden försämrades de istället långsamt och gradvis.

I denna grupp tycktes fler, runt hälften, få en bättre behandlingseffekt med immunomodulerande behandling, snarare än med antibiotika. En fjärdedel förbättrades av profylaktisk (förebyggande) antibiotika och av att man testade alla familjemedlemmar och behandlade de familjemedlemmar som var symptomfria streptokockbärare. Chang menade att man behöver studera de här två grupperna närmare i framtiden, eftersom de har vissa olikheter.

Avslutningsvis hänvisade Chang till de behandlingsrekommendationer som *PANS Research Consortium*, PRC, publicerade i tre artiklar 2017 där man påpekar att behandling av PANS bör vila på tre ben – infektionsbekämpande behandling, immunomodulerande behandling och psykiatrisk behandling.

Under frågestunden tog Chang upp att även om den akuta debuten av symtom är det som skiljer ut

Diagnoskriterierna finns på sidan 59

PANS från exempelvis vanliga former av OCD, har de på Stanford sett vissa patienter som snarare har en subakut debut – där symtomen snarare utvecklas under två till tre veckor istället för två till tre dagar. Dessa patienter uppfyller då kriterier för PANS med undantag för det ska vara en akut debut. Chang framhöll att denna grupp svarar på samma behand-

ling men att det är svårt att ta med dem i forsknings-sammanhang eftersom det kan betyda att man då blandar en grupp som har olika etiologier.

I forskning måste man försöka ha en mycket tydligt definierad grupp, samtidigt som man också förstår att i den verkliga världen handlar PANS om ett spektrum, avslutade Chang.

REFERENSER:

- Orlovskas S, et al. Association of Streptococcal Throat Infection With Mental Disorders: Testing Key Aspects of the PANDAS Hypothesis in a Nationwide Study. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):740–746
- Giedd JN et al. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 157:281–283, 2000.
- Faustino et al. Clinical, laboratory, psychiatric and magnetic resonance findings in patients with Sydenham chorea. *Neuroradiology*. July 2003, Volume 45, Issue 7, pp 456–462
- Calaprice D et al. A Survey of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Characteristics and Course. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Sep;27(7):607–618.
- Thienemann M, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Volume 27, Number 7, 2017
- Frankovich J, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Volume 27, Number 7, 2017
- Cooperstock M S, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III—Treatment and Prevention of Infections. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Volume 27, Number 7, 2017



INFLAMMATION VID PANS – EN REUMATOLOGS PERSPEKTIV

Föreläsning med Jennifer Frankovich

Jennifer Frankovich är barnreumatolog och lektor vid Lucile Packard Children's Hospital Stanford, hon är också chef för PANS-kliniken vid Stanford Children's Health.

Frankovich inledde med att berätta att hon för ett tiotal år sedan upptäckte att en grupp barn hon såg på sin reumatologiska mottagning – barn med reumatism och andra inflammatoriska sjukdomar – också hade psykiska symtom. När hon behandlade den underliggande inflammatoriska sjukdomen hände det ofta att även de psykiska symtomen förbättrades. Det ledde sedan fram till att hon tillsammans med Kiki Chang och några andra läkare 2012 startade PANS-kliniken vid Stanford.

Länk mellan psykiska symtom och systemisk inflammation

SLE – systemisk lupus erythematosus

Frankovich har en bakgrund som SLE-forskare och pekade på att finns en länk mellan systemisk inflammation och psykiska symtom. Frankovich tog diagnosen SLE som exempel här. OCD är 10–15 gånger vanligare hos patienter med SLE än hos befolkningen i övrigt. (Slattery et al, 2004). 25% av barnen med SLE utvecklar psykiska symtom, vanligast är huvudvärk, psykos och kognitiv dysfunktion. SLE förekommer dessutom med psykiska symtom som primär presentation och få andra kliniska tecken.

Precis som vid PANS så är magnetkameraundersökning (MRI) och cerebrospinalvätska (CSV) helt normala eller visar ospecifika fynd, det finns alltså inte heller några markörer som är specifika för SLE.

FAKTARUTA

Systemisk inflammation – en sjukdom kallas systemisk om flera organ i kroppen inflammeras samtidigt.

Cerebrospinalvätska (kallas också likvor och ryggmärgsvätska) är den vätska som omger hjärnan och ryggmärgen och som tappas ut vid det som kallas lumbalpunktion (förkortas ofta LP, kallas också ryggvätskeprov).

SLE karaktäriseras också av att minst två organsystem påverkas, vanligast är ledinflammation (artrit), inflammation i små blodkärl (småkärlsvaskuliter), förhöjda nivåer av cirkulerande immunkomplex (och komplementaktivering som påvisas genom att mäta halter av komplementfaktorerna C3, C4 och C3d i blodet).

FAKTARUTA

Komplementsystemet är en del av vårt medfödda immunförsvar, det består av över 30 olika proteiner (C3 och C4 är sådana proteiner) Vissa komplementproteiner transporteras med blodet och "märker upp" bakterier, virus och annat som kan utgöra ett hot. Det gör att vita blodkroppar lättare kan finna och oskadliggöra dem.

Immunkomplex, kallas också antikropp-antigenkomplex, bildas när antigen (antigen är kroppsfrämmande eller kroppsegna ämnen som det bildats antikroppar mot, till exempel en bakterie) förenas med specifika antikroppar. Dessa immunkomplex cirkulerar i blodet (cirkulerande immunkomplex, CIC). Komplementproteiner binder också till cirkulerande immunkomplex så att de till slut kan brytas ned.

Spondylartrit

En annan reumatologisk sjukdom som länkats till psykiska symtom är spondylartrit (inflammatorisk ryggsjukdom). Den startar ofta hos unga vuxna men kan börja i barndomen. Symtomen har en smygande debut med smärta och stelhet på morgonen, när man till exempel ligger, sitter eller står i samma position en längre stund. Spondylartrit kan också påverka axlar, höfter, knän och vrist. Tillståndet förbättras av rörelse och träning och NSAID hjälper.

Vuxna med spondylartrit har hög grad av psykiska symtom som exempel ilska och fientlighet. Tvångssyndrom (OCD) är överrepresenterat och runt 40%

FAKTARUTA

NSAID (en förkortning av engelskans *Non-steroid Anti-inflammatory Drugs*) är en grupp antiinflammatoriska läkemedel. Idag används ofta beteckningen COX-hämmare som mer specifikt säger hur dessa läkemedel fungerar. (COX är förkortning för cyklooxygenas, ett enzym som är en del av inflammatoriska processer i kroppen och som hämmas av dessa läkemedel). Ibuprofen och naproxen är exempel på NSAID (COX-hämmare).

har depression med eller utan ångest. Sannolikheten för självskadebeteende är fördubblad hos vuxna med spondylartrit. Frankovich berättade att hon sett att flera Patienter med PANS och deras familjemedlemmar har symtom på spondylartrit.

Sydenhams korea

Frankovich tog sedan upp Sydenhams korea, som är en manifestation av akut reumatisk feber och är den vanligaste typen av korea hos barn. Vanliga psykiska symtom vid Sydenhams korea är:

Ofrivilliga rörelser (korea)

Irritabilitet

Emotionell labilitet (exempelvis gråter lätt eller skrattar opassande)

Utbrott av opassande beteende

Irrationella rädslor (kan yttra sig som vanföreställningar)

OCD

Avledbarhet (lätt störd/distraherad)

Ångest

Personlighetsförändring

Nattskräck

Barn med Sydenhams korea beskrivs också ofta som "överkänsliga" och som att de har oförutsägbara förändringar i humör och sinnesstämningar samt att de får utbrott där de kan vara oförsämda eller kränkande mot andra.

Dessa symtom vid Sydenhams korea har man känt till mycket länge. Frankovich tog exempel på en artikel från 1926 i JAMA där det beskrevs att emotionell labilitet var den mest konstanta observationen vid Sydenhams korea. Andra exempel i artikeln var att barn som före insjuknandet var tysta och lätthan-

terliga plötsligt blev rastlösa, irriterade och extremt känsliga, några blev våldsamma.

Vid Sydenhams korea kan tvångssymtomen starta 1–2 veckor före korea och korea kan bryta ut mellan 1–8 månader efter streptokockinfektionen.

Halterna i blodet av ASO och DNase B (prover som påvisar antikroppar vid streptokockinfektion) kan vara helt normala när väl korea bryter ut, vilket gör att man kan missa att ställa diagnosen Sydenhams korea om man baserar den på att man ska finna tecken på streptokocksjukdom. Det är inte nödvändigt det finns tecken på streptokockinfektion för att ställa diagnosen. Andra manifestationer som kardit och valvulitis (två typer av inflammation i hjärtat) kan stödja diagnosen, men krävs inte.

Eftersom korea kan vara subtil eller maskerad måste läkaren aktivt titta efter korea, menade Frankovich. Hon demonstrerade sedan hur man testar för korea. Man ber patienten inta en "stående Romberg", vilket innebär att stå med fötterna ihop och sluta ögonen. Sedan ber man patienten sträcka ut armarna. Hos barn med korea kan armarna då röra sig lite böljande och även om inte armarna rör sig kan de ha svårt att hålla kroppen stilla. En annan variant vid korea är det så kallade "milkmaids grip", en "mjölkande" rörelse. Man ber patienten att hålla ens händer och trycka hårt och vid milkmaids grip uppstår en pumpande rörelse istället för att de håller ett jämnt tryck, det blir en "grepp-släpp"-rörelse som upprepas.

Konstanta rörelser med tungan, "darting tongue" på engelska, är också förknippat med Sydenhams korea och ses om man ber patienten sträcka ut tungan – de har svårt att hålla tungan utanför munnen. Eller så är de bättre på att hålla ut tungan men den liksom darrar, det kallas tungfascikulationer.

Milda fall av Sydenhams korea kan missas och tas för en beteendestörning, en emotionell störning, rastlöshet eller klumpighet. Frankovich påpekade att även vid Sydenhams korea finns ingen riktigt avgränsad definition. Även om korea är större rörelser så kan barn med PANS ha en del av dessa, eller små så kallade koreiforma rörelser, exempelvis "piano-spelande fingrar". Hon ställde här en fråga om hur man ska tänka med diagnostik, om ett barn har påtagliga psykiska symtom i kombination med bara tungfascikulationer eller bara milkmaids grip, ska man då kalla det Sydenhams korea eller PANS?

Ett annat symtom som kan förekomma vid både PANS och Sydenhams korea är något som på engelska kallas för "overflow dystonia". Det är ofrivilliga muskelsammandragningar som innebär att man till

exempel går på fötternas utsida och de kan ha stela rörelser i armarna när de går.

Frankovich berättade att ett annat tecken hon brukar undersöka är om det finns något som kallas "touchdown sign" inom neurologin, då man kan se om det finns dystoni i en av armarna. Här ber man patienten sträcka upp armarna rakt upp över huvudet med handflatorna vända mot varandra, vilket då kan resultera i att patienten böjer armbågen och pronerar handen (roterar handen inåt) på ett asymmetriskt sätt. En sak de ofta noterat hos sina patienter med PANS, och som också är vanlig vid Sydenhams korea, är att patienten vid en "stående Romberg" eller "touchdown sign" har svårt att orka hålla armarna uppe.

FAKTARUTA

Dystoni är en grupp tillstånd som innebär ofrivilliga rörelser. "Overflow dystonia" innebär att vid en rörelse sprids muskelspänningen till ett intilliggande område. I den filmade föreläsningen med Jennifer Frankovich på Sanes webbplats (sane.nu) kan du se detta (och även de motoriska symtomen vid Sydenhams korea) demonstreras.

Migrerande polyartrit

De har också sett ledinflammation i många leder som varierar i utbredning över tiden (migrerande polyartrit) hos en del av patienterna med PANS, precis som man kan se vid reumatisk feber. Polyartrit är associerat med autoimmuna sjukdomar. Frankovich framhöll att undersökande läkare måste fråga efter dessa symtom eftersom patienterna oftast inte nämner dem själva.

FAKTARUTA

Migrerande polyartrit. Migrerande betyder att smärta rör sig från en led till en annan, poly betyder att mer än fyra leder är påverkade samtidigt.

Huden

Om än ovanligt så har vissa av deras patienter subkutana noder, "knutor" under huden, och det hudutslag med avgränsade "vågiga" kanter som kallas erythema marginatum. Frankovich tryckte på vikten av noggranna undersökningar/frågor för att upptäcka detta. Om man bara frågar om utslag kan det hända att föräldrarna inte vet, men just erythema marginatum kan lättare upptäckas om barnet tar ett varmt bad eller ligger under en värmefilt, det

framträder när man värmer huden. Dessa utslag förekommer också vid reumatisk feber.

Frankovich sammanfattade denna del med att göra en koppling till Changs tidigare föreläsning (se sidan 6) och sade att dels har Chang antagligen rätt i att man skulle kunna kalla PANS för striatum-encefalit, dels är detta med ökad volym som senare följs av atrofi (förtvining) något som gäller för i stort sett alla reumatiska sjukdomar – att först ökar vävnaden och sedan krymper den ihop med tiden. Hon nämnde också att de basala ganglierna utövar en inhibitorisk (hämmande) effekt på system som har med motorik och beteende att göra. De kontrollerar/finjusterar också känslor och sinnesstämning/humör, kognition och procedurellt lärande. När detta område störs får man mycket svårare att kontrollera de här funktionerna.

FAKTARUTA

Procedurellt lärande är förmågan att lära sig procedurer, som till exempel att cykla eller simma, det vill säga att lära sig färdigheter, till skillnad från konceptuellt lärande som till exempel handlar om att lära sig fakta.

Sjukdomsförlopp

Frankovich berättade att de tittat på sjukdomsförloppet hos sina patienter med PANS – 14% har bara en enstaka episod och tillfrisknar, 65 % har ett skovvist förlopp och 22% utvecklar ett kroniskt/statiskt tillstånd. Man kan nå det kroniska tillståndet på två sätt, antingen genom att det är primärt progressivt så att det direkt från den första episoden blir kroniskt, eller genom att det efter flera skov utvecklas ett kroniskt tillstånd. Distributionen här är lik den vi ser vid andra sjukdomar som till exempel multipel skleros (MS), menade Frankovich, där man också kan ha ett skovvist förlopp som sedan utvecklas till ett statiskt tillstånd. De misstänker att det kan vara så att de barn som har ett skovvist förlopp är en annan grupp än de som utvecklar ett kroniskt-statiskt tillstånd.

Symtom

Frankovich pekade på att även om det bara krävs två ytterligare symtom, utöver OCD eller restriktivt födointag så har de flesta av hennes patienter minst fem av de andra symtomen. Bland deras patienter fördelar sig symtomen så här:

OCD 97%

Restriktivt födointag 53%

Ångest 97%

Affektiv störning 92%

Irritabilitet/aggressivitet 90%

Beteendemässig regression 73%

Försämrade skolprestationer 72%

Sensoriska/motoriska avvikelser 94%

Somatiska symtom 97%

Problem med urinblåsan (66%) i form av enures, att kissa på sig, och polyuri (att kissa ofta) samt sömnsvårigheter (93%) är också vanliga och förekommer oftast direkt i samband med sjukdomsdebuten.

Sömnsvårigheter yttrar sig som:

Insomningssvårigheter

Mardrömmar

Rastlös sömn

Omvänd dygnsrytm

REM sömnbeteendestörning

REM sömnbeteendestörning innebär att under drömsömn så inhiberas inte motoriken som den ska, vilket gör att man rör sig när man drömmer. Hos vuxna kan REM sömnbeteendestörning vara ett tidigt tecken på neurologiska sjukdomar som exempelvis Parkinsons sjukdom, men Frankovich framhöll att det inte behöver betyda att barn med PANS utvecklar Parkinson, särskilt inte om de får behandling för sin PANS.

De ser ofta hallucinationer hos sina patienter (visuella och/eller auditiva) men de tenderar att vara kortvariga. 36% av patienterna har hallucinationer och hos 83% av dessa är de kortvariga. De är ofta icke hotfulla. 6 % har också vanföreställningar och 6% har tankestörningar. Hos dem som har psykotiska symtom är ofta funktionsnedsättningarna mer omfattande och här blir vårdnadshavares börda större.

De har också sett en omfattande överlappning till artrit (ledinflammation). Frankovich sade att hon själv förvånats hur många med PANS som faktiskt har någon form av artrit. 39% (av totalt 148 patienter) har någon muskuloskeletal störning:

Spondylartrit 16%

Entesitrelaterat artrit (inflammation i mjukdelsvävnadens fäste i ben) 22%

Kortvarig eller reaktiv artrit 6%

Psoriasisartrit 5%



JENNIFER FRANKOVICH

Frankovich berättade att de nu har börjat göra ultraljud på lederna på barn med PANS och de ofta finner att ledkapseln är förtjockad. Detta är något som inte tidigare rapporterats hos barn, men det har rapporterats hos vuxna med psoriasisartrit. Deras förhoppning är att ultraljudet ska hjälpa dem att bättre förstå barnens smärttillstånd.

Frankovich sade vidare att 16 % av deras patienter efter en tid utvecklar en annan autoimmun sjukdom. Den vanligaste är autoimmun tyreoidit, 11% och därefter är det celiaki (4%). Utöver detta har de enstaka patienter som utvecklat kronisk urticaria (näselsutslag), antifosfolipidsyndrom, samt typ 1-diabetes.

FAKTARUTA

Antifosfolipidsyndrom är en störning av blodkoaguleringen som orsakar blodproppar i både artärer och vener. Antifosfolipidsyndrom är associerat med SLE.

Genetik

På grund av kopplingen till autoimmunitet har de intresserat sig för genetiken och där tittat på HLA (brukar också kallas för vävnadstyper). Man såg en

överrepresentation av flera alleler (varianter av gener). De jämförde 113 barn med PANS med en kontrollgrupp på 1000 barn och fann att HLA-B*38, HLA-B*52, HLA-B*27 är signifikant associerade med PANS.

Att dessa alleler är associerade med PANS är inte förvånande, sade Frankovich, eftersom de ju sett både spondylartrit och småkärlsvaskulit hos sina patienter och man vet att HLA-B*27 är associerad med spondylartrit och HLA-B*52 är associerad med Behçets sjukdom (en vaskulitsjukdom som innebär inflammation i blodkärlen).

Frankovich nämnde också att gemensamt för dessa tre alleler (HLA-B*38, HLA-B*52, HLA-B*27) är att de alla har något som heter HLA-Bw4-motif. HLA-Bw4 har kopplats till andra inflammatoriska sjukdomar. Det här betyder, menade hon, att NK-celler (Natural killer-celler, en typ av lymfocyter i immunförsvaret) kan ha betydelse för PANS. Hon påpekade att det behövs mer forskning på detta område och att även deras egen studie måste upprepas för att man ska veta säkert att HLA-Bw4 är associerat med PANS.

FAKTARUTA

HLA står för *human leukocyte antigen*. HLA-genen sitter på kromosom nr 6 och påverkar sjukdomar som beror på autoantikroppar och immunologiska sjukdomar.

Avvikelse i provsvar

Precis som vid många andra inflammatoriska sjukdomar ser de en hög grad av avvikelser i blodet hos sina patienter. De vanligaste är leukopeni (minskning av antalet cirkulerande vita blodkroppar) och lymfopeni (lågt antal lymfocyter i blodet). Ett mindre antal har trombocytopeni (låga nivåer av trombocyter i blodet) och trombocytos (ökat antal trombocyter i blodet).

De har också sett en ökad förekomst av några icke-specifika autoantikroppar, till exempel är 26% av barnen positiva för ANA (AntiNukleära Antikroppar), 17% positiva för anti-histonantikroppar (en sorts ANA), 22% är positiva för anti-thyreoglobulinantikroppar och hos 15% påvisas anti-TPO (antikroppar mot tyreoidperoxidase). Dessutom har de också sett att flera av deras patienter har immunkomplex, som också är vanligt vid SLE.

Allt detta sammantaget, menade Frankovich, pekar mot att de här barnen har ett autoimmunt tillstånd.

Andra avvikelser

Petekier i gommen

Frankovichs team ser ofta petekier i gommen vid fysisk undersökning av patienten. Petekier i gommen har man annars ansett endast orsakas av streptokocker, men majoriteten av deras patienter som har detta symptom har inte streptokockinfektion.

Naglar

Flera patienter har en rodnad i nagelbanden, ett rött band tvärs över nagelplattan är också vanligt. Det senare är oftare förekommande i kroniska fall. Några patienter har också livedo reticularis, ytterligare en blodkärlsjukdom.

FAKTARUTA

Petekier är millimeterstora, punktformade blödningar från hudens minsta blodkärl, kapillärerna.

Livedo reticularis är fläckvisa, violettstiftande, sammanlänkade ringar i ett nätliknande mönster på huden. Fenomenet uppkommer för att blodflödet till hudens blodådror avstannar. Det drabbar oftast ben, händer och fötter.

Smärttillstånd

Utöver smärta från leder ser de också andra smärttillstånd hos sina patienter, nära hälften har förstärkt smärta av något slag. Det kan exempelvis vara huvudvärk, magsmärtor eller en utbredd kroppssmärta. Frankovich tryckte på att det är viktigt att förstå att detta inte är något som patienten hittar på – det handlar om allvarlig smärta som orsakar verkligt lidande. Hos dessa patienter med PANS tycks smärtsignalerna vara förstärkta så att de upplever smärta som är oproportionerlig i förhållande till det fysiska problemet. Smärta kan vara ett av skälen till att barnen inte vill gå till skolan eller slutar med fysiska aktiviteter, påpekade hon.

Frankovich nämnde att också 15% av deras patienter uppfyllde diagnoskriterierna för fibromyalgi. Även här är det viktigt att ställa frågor om detta, annars kanske inte patienten nämner det. De gör också ett fibromyalgitest på patienterna.

FAKTARUTA

Fibromyalgi är ett kroniskt smärtsyndrom som kännetecknas av långvarig, utbredd smärta, ömhet, sömnstörning och trötthet. Vid fibromyalgi finns 18 punkter på kroppen, så kallade tender points, som brukar vara särskilt ömma.

Precis som hos vuxna med smärttillstånd är dessa barn ofta mycket utmattade, sade Frankovich. 41% av deras patienter med PANS känner sig inte utvilade när de vaknar. Trötthet under dagtid och kognitiva symtom är nästan lika vanligt och 28% kan inte uthärda fysisk träning.

Immunbrist

De har också sett en ökad förekomst av immunbrist vid PANS. Primär immunbrist (PID) finns hos 3,7% av patienterna (att jämföra med en förekomst på 0,2 % hos barn generellt). De barnen har också haft upprepade bakteriella infektioner i övre och nedre luftvägar. Frankovichs slutsats är att hos barn med PANS som haft upprepade bakteriella infektioner bör man undersöka om immunbrist föreligger. De patienter som har både PANS och PID har också ofta andra autoimmuna sjukdomar.

Behandling

Frankovich gick kortfattat igenom behandlingsrekommendationerna som de publicerade 2017 (Thienemann et al, 2017; Frankovich et al, 2017; Cooperstock et al, 2017) och tillade att de självklart varit begränsade av att det knappt finns några randomiserade studier på området.

1. Identifiera och behandla aktiva infektioner och överväg antibiotikaprofylax i vissa fall:

Grupp A-streptokocker (exempelvis halsfluss, impetigo och perianal strep ”stjärtfluss). Har barnet grupp A-streptokocker testar de alla som bor i hushållet.

Sinuit, otit, tåinfektion, abcesser

Mykoplasma

Annat?

2. Därefter är nästa mål att behandla den postinfektiösa inflammationen. För vissa barn räcker det att bara behandla infektionen men andra behöver till exempel:

NSAID

Kortikosteroider

IVIG och annat

3. Det är också viktigt att behandla de psykiska symtomen med sådant som SSRI och KBT, och i vissa fall klonidin, guanfacin och antipsykotika.

Deras erfarenhet är att barn med PANS inte tål SSRI i det akuta skedet men att de tål det bra senare, men då i en mycket lägre dos än den man brukar ge.

FAKTARUTA

Kortikosteroider/Kortison är både immunosuppressivt och antiinflammatoriskt. Immunosuppressivt betyder att man nedreglerar immunförsvaret eftersom immunförsvaret vid autoimmuna tillstånd attackerar den egna kroppen.

IVIG står för intravenöst immunoglobulin. Immunglobulin är ett koncentrat av antikroppar från blodgivare.

Frankovich fick frågan om hur sjukdomslängden påverkar behandlingen, på detta svarade hon att för alla inflammatoriska sjukdomar gäller att ju längre man haft sjukdomen desto svårare blir det att få den under kontroll. Skälet till det är att immunrespon- sen utvecklas och blir starkare över tid. Det betyder att vid alla inflammatoriska sjukdomar vill man be- handla tidigt och aggressivt.

Hon menade att även om det fortfarande finns en diskussion kring huruvida PANS verkligen är en inflammatorisk sjukdom, försöker de behandla barn med PANS så tidigt som möjligt. Hon tillade att man dock inte vill börja med immunmodulerande behandling innan man behandlat infektionen.

Frankovich berättade också att de analyserat grupper av barn med utgångspunkt från vilken be- handling de fått, bland annat för att se hur deras eget förskrivningsmönster såg ut. Det som stod ut som intressant var att barnen som endast fått ett peni- cillinbaserat antibiotikum, samt lite NSAID initialt, hade en gradvis förbättring på den globala funk- tionsskattningsskalan. Samtidigt ser man gradvis för- bättring på Caregiver Burden Inventory, CBI (en skala som mäter anhörigas börda). Men när penicil- linet satts ut går båda kurvorna upp, barnets funktion försämras och föräldrarnas börda ökar. Frankovich sammanfattade att även om denna grupp inte är stor, kanske det finns något att lära av den?

Frankovich framhöll att det inte det finns någon ”magisk” behandling som fungerar för alla med PANS, alla svarar inte på samma behandling. Hon menade att det nog kommer att visa sig vara som vid andra inflammatoriska sjukdomar, som exempel- vis SLE, att det finns flera varianter av sjukdomen. Man behöver kategorisera PANS, kanske är det så att de som har immunkomplex, jämfört med dem som har artrit svarar på olika behandlingar. Det kan också vara så att de psykiska symtomen är något som egentligen kommer mycket senare i sjukdomspro- cessen. Vi behöver förstå vad det är som händer från början, hur det startar, sade Frankovich.

Anhörigbörda

Frankovich tog avslutningsvis upp hur svårt hela familjen drabbas när ett barn insjuknar i PANS. När familjer kommer till kliniken är de förtvivlade, ”de lever verkligen i helvetet”, sade hon.

Familjerna är mycket ensamma och ibland blir de också misstrodda av släktingar och andra i omgivningen. Det är väldigt svårt att ha omvårdnad om dessa barn och detta har man också kunnat se när

man har mätt anhörigas börda vid PANS. Frankovich berättade att genomsnittlig anhörigbörda mätt med CBI vid PANS-debuten var 37 vilket är högre än vid Alzheimers sjukdom och på samma nivå som vid Retts syndrom.

Retts syndrom är en erkänt mycket svår neurologisk sjukdom och föräldrar till barn med Retts får en hel del stöd från samhället som PANS-familjer inte får.

REFERENSER:

- Slattery MJ et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychiatry*. 2004Mar;65(3):301-6.
- Thienemann M, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Volume 27, Number 7, 2017
- Frankovich J, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Volume 27, Number 7, 2017
- Cooperstock M S, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III—Treatment and Prevention of Infections. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Volume 27, Number 7, 2017
-



STÖRT ÄTANDE HOS BARN OCH UNGDOMAR MED PANS

Föreläsning med Cynthia Kapphahn

Cynthia Kapphahn är läkare och klinisk professor vid avdelningen för ungdomsmedicin, Stanford University och medicinskt ansvarig för ätstörningsverksamheten vid Lucile Packard Children's Hospital.

Kapphahn berättade att hon tog en tid ledigt från sitt arbete för att gå bredvid reumatologen Jennifer Frankovich och lära sig om PANS. Genom tidigare kontakt med Frankovich (se föregående kapitel) hade hon börjat tänka tillbaka på patienter hon tidigare mött på sin ätstörningsklinik, där var till exempel ett barn som varken kunde svälja sin saliv eller ta ett djupt andetag av rädsla för att öka i vikt och en flicka med anorexi som hade så svåra tvång att det tog henne evigheter att komma fram till klinikens dörr.

En annan patient var en pojke som behandlades för ätstörning och där behandlingen lyckats bra, men efter en tid ringde hans pappa upp och berättade att nu satt pojken i källaren och "väntade på att aliens skulle komma tillbaka med hans riktiga pappa".

Det här var alla patienter som skilde sig från de "vanliga" patienterna med ätstörning och Kapphahn menade att det är en anledning att misstänka PANS – att något sticker ut som bisarrt. Andra anledningar kan vara att en patient med ätstörning inte svarar på behandling som förväntat eller att det finns en historia av OCD. Det gör att det kan finnas flera oidentifierade fall av PANS på ätstörningskliniker. Samarbetet med Frankovich har lett till att Kapphahn förändrat sin praktik så att hon nu vid undersökning av nya patienter tittar efter reumatologiska tecken och korea. Dessutom tar hon reda på hur familjens historia av reumatiska och psykiska sjukdomar ser ut.

Skillnader mellan patienter som har eller inte har begränsat födointag

Restriktivt födointag är ett av två möjliga huvudsymtom vid PANS, alla med PANS har alltså inte det symtomet. Kapphahn och Frankovich har tillsammans med kollegor tittat på det restriktiva födointaget hos patienterna på Stanfordkliniken, som alla

uppfyller kriterier för PANS. Det är 213 patienter totalt, i åldern 4–18 år. Av dessa har 47% symtomet restriktivt födointag, alltså nästan hälften.

När de jämförde den gruppen med gruppen som inte har restriktivt ätande som symtom, fanns det signifikanta skillnader mellan grupperna. De med restriktivt ätande hade fler somatiska symtom och mer omfattande försämring av skolprestationer. Flera i gruppen med restriktivt födointag – jämfört med gruppen utan detta symtom – hade också perceptionsstörningar och beteenderegession samt, inte förvånande, också oftare viktnedgång.

Typer av begränsat födointag

Kapphahn gick igenom olika typer av begränsat födointag vid PANS som hon delade in i olika grupper.

Selektivt ätande. Detta är den vanligaste gruppen och det handlar om sådant som tvång kring att bara äta en viss typ av mat eller aversion mot viss mat/födoämnen. Det kan också vara att barnet måste ha en särskild ordning eller ett mönster i ätandet, och om matens textur, smak eller färg, alternativt ett generellt selektivt ätande.

Smitta. I den här gruppen finns barn och unga som har rädsla för att maten är kontaminerad på något sätt, till exempel förgiftad. Det kan också vara en rädsla att maten innehåller en allergen och att man ska få en allergisk reaktion eller rädsla för att den innehåller bakterier, och att man ska bli sjuk av maten.

Aptit. I denna grupp tycks det vara någon slags störning av hunger- och mättnadssignaler. Här finns de som bara inte har intresse av mat, som inte känner hunger eller har nedsatt aptit, alternativt blir mätta mycket snabbt.

Svälja/kräkning. Här handlar det om att man begränsar födointaget på grund av en rädsla att kräkas eller att sätta maten i halsen/kvävas. Det kan också vara sväljsvårigheter, uppstötningar och ett tvång att spotta ut maten.



CYNTHIA KAPPAHN

Kroppsuppfattning. Det är inte särskilt vanligt men förekommer att patienter med PANS har en stark rädsla för att gå upp (eller ned) i vikt.

Kan man ha både en ätstörning och PANS, det vill säga kan man uppfylla regelrätta kriterier för en specifik ätstörning när man också har PANS?

Ja, sade Cynthia Kapphan, även om långtifrån alla med PANS och begränsat födointag gör det. Det är vanligast att man i så fall uppfyller kriterier för ARFID, en relativt ny ätstörning som kom in i diagnosmanualen DSM 2013.

ARFID skiljer sig från andra ätstörningar i det att det att patienterna ofta är yngre, det drabbar pojkar oftare (även om flickor är vanligast också här), patienterna har mer ångest och oftare andra medicinska problem.

FAKTARUTA

DSM står för *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* och är en manual för psykiatrin. Den innehåller diagnoser för psykiska sjukdomstillstånd och störningar. Den ges ut av *American Psychiatric Association* (APA) och är brett använd över hela världen.

ARFID står för *Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder* och kännetecknas av undvikande av mat som leder till undervikt, undernäring eller behov av närings-tillförsel via sond. Det beror inte som vid anorexi på uppfattningar om kropp och vikt.

Vissa patienter med PANS uppfyller också regelrätta kriterier för anorexia nervosa. Även om det finns patienter med PANS som äter tvångsmässigt mycket ansåg Kapphahn att det är osannolikt att de skulle uppfylla kriterierna för hetsättningsdiagnos enligt DSM-5.

Det är viktigt att känna till att man kan uppfylla regelrätta kriterier för ätstörningar, menade Kapphahn, eftersom det alltså kan finnas patienter som har PANS som får ätstörningsdiagnos. Även om dessa patienter behöver behandling på en ätstörningsklinik så behöver de också adekvat behandling för sin PANS.

Kapphahn påpekade också att även hos de patienter med PANS som inte uppfyller de regelrätta kriterierna för en ätstörning så kan det begränsade födointaget ändå utgöra ett omfattande problem.

Behandling

När PANS förekommer tillsammans med ett restriktivt ätande menade Kapphahn att man behöver både en läkare som är kunnig på PANS och en behandlare som har erfarenhet av ätstörningar.

Första steget är alltid att behandla infektion och inflammation, därefter – om ätstörningen kvarstår – behandlar man denna. Andra psykiska symtom ska givetvis också behandlas, men Kapphahn och hennes kollegor har erfarenhet av att hos patienter som har näringsbrist är sådan medicinering ofta inte effektiv förrän patienten ökat i vikt. Generellt är de också ganska sparsamma med psykiatrisk medicinering för patienter med ätstörning.

Själva ätstörningsbehandlingen handlar om att hjälpa patienten med avslappning och biofeedback, till exempel vid ångest, illamående och rädsla för att kräkas. Det kan också vara att arbeta med hållningen och andningen. Det är inte ovanligt om man till exempel är rädd att kräkas att man också förändrar kroppshållningen (exempelvis lutar sig fram, kryper ihop som att kroppen liksom förbereder sig på att kräkas). Då tränar man på att bryta cirkeln och på att sitta och äta avslappnat.

Akupressurpunkter för illamående på handlederna kan också vara hjälpsamt, på kliniken har de ett armband som kan stimulera dessa punkter elektriskt.

FAKTARUTA

Biofeedback är en teknik där man ger verbal eller visuell feedback som hjälper patienten att ta kontroll över sina kroppsfunktioner.

Det är mycket olika vad man tycker om det, vissa patienter älskar det och andra står inte ut med det, berättade Kapphahn.

Aromaterapi med pepparmyntsolja är en annan sak som kan hjälpa patienter som känner illamående i matsituationer. En beteendeförändringsplan med specifika mål och belöningar fungerar bra för en del patienter och hjälper dem att se att de klarar att äta alltmer.

Vid restriktivt intag av vätska kan man behöva ge vätska intravenöst för att förhindra uttorkning. I enstaka fall har patienter behövt sondmatas, och väldigt sällan behöver de ge parenteral nutrition, det vill säga vätska och näring intravenöst.

Erfarenheter från flera länder visar att behandling för ätstörning fungerar bättre om familjen är involverad, det handlar om att ge föräldrar verktyg att ta kommando över matsituationen.

Vid PANS kan det dessutom vara nödvändigt att ha familjen med eftersom patienten kan ha separationsångest. Kapphahn framhöll att på grund av att belastningen på föräldrar är stor vid PANS och be-

gränsat födointag så behöver föräldrar tänka på att också ta hand om sig själva.

Bemötande

De börjar alltid med "säker mat" (sådan patienten kan äta) och näringstillägg för att sedan gradvis exponera patienten för ny mat. De förklarar för patienten att hen inte kan välja att *inte* äta, men att det är ok att dricka sin mat.

Det är en poäng att externalisera sjukdomen, det vill säga att lägga skulden på sjukdomen, inte på barnet/ungdomen. "Det är sjukdomen som gör att det är svårt att äta." Kapphahn förordade också en pragmatisk approach: "Vi behöver inte veta varför du inte äter, det viktiga är att du äter."

Kapphahn tryckte extra på att vid ätstörning i kombination med PANS måste man vara beredd att kontinuerligt göra nya bedömningar av hur man kan utvidga och anpassa metoderna, detta eftersom tillståndet kan förändras och symtom komma och gå från en dag till en annan och ibland till och med från en timme till en annan.



ÖVERLAPPNING MELLAN AFFEKTIVA STÖRNINGAR OCH PANS

Föreläsning med Kiki Chang

Kiki Chang är barn- och ungdomspsykiater, tidigare professor i psykiatri och var med och startade den universitetsanknutna PANS-kliniken vid Stanford. Han har tidigare forskat på bipolär sjukdom hos barn och unga.

Kiki Chang berättade att han kom in på PANS genom sin bakgrund som forskare inom bipolära tillstånd hos barn och unga. Då på 90-talet var det kontroversiellt att påstå att man kunde få bipolär sjukdom före 16 års ålder och barn fick ofta istället diagnosen trotssyndrom eller adhd. Numera är det accepterat att barn kan ha bipolära tillstånd, man räknar med att 1–2% har bipolär sjukdom och att den ofta börjar i barndomen. Det de lärde sig var att bipolär sjukdom ofta ser annorlunda ut hos barn, att till exempel mani inte har samma uttryck hos barn som hos vuxna.

Chang lade märke till att vissa patienter med affektiva symtom var annorlunda, de svarade inte som förväntat på behandling, hade ofta fysiska symtom som exempelvis smärta, sömnstörningar och symtom som rörde urinblåsan. De hade också ofta en samsjuklighet med andra tillstånd, eller andra symtom som debuterat före den affektiva störningen. Det ledde till intresse för PANS och att han senare kom att starta den första universitetsanknutna PANS-kliniken vid Stanford tillsammans med reumatologen Jennifer Frankovich (se sidan 8).

Chang menade att det kan finnas många patienter där det ser ut som om de har depression eller bipolär sjukdom men som i själva verket har PANS. OCD kan lätt kan förbises eller tas för symtom på något annat, som till exempel mani. Påträngande tankar eller bilder är exempelvis ett symtom på OCD och OCD förekommer i många olika varianter, påpekade han. Man måste aktivt leta efter PANS genom att ställa frågor.

Chang gick igenom ett patientfall där sedvanlig medicinering för psykos och mani inte alls påverkade symtomen. En av nycklarna till att förstå att det kunde handla om något annat var att patientens

mamma hade bipolär sjukdom typ 2 som tycktes utlöst av en autoimmun tyreoidit. Med bland annat immunmodulerade medicinering blev patienten mycket förbättrad och kunde återgå till skola och vänner.

Här tog Chang upp klorazapin (som var det enda som hjälpte mot de psykotiska symtomen hos ovan nämnda patient). Enligt Chang använder man sällan klorazapin inom psykiatrien på grund av att det har en visserligen mycket ovanlig men farlig biverkning, det kan orsaka agranulocytos, en allvarlig sjukdom som innebär att man har för få vita blodkroppar. Därför måste patienter som får klorazapin ta regelbundna blodprover som kontrollerar detta (så att man kan avbryta behandlingen om patienten visar tecken på denna biverkan). Klorazapin används normalt endast för så kallade terapieresistenta fall av psykosjukdom, det vill säga patienter där annan medicinering inte har effekt.

Chang ställde sig frågan varför klorazapin fungerar så bra på dessa fall, samtidigt som det potentiellt kan orsaka en brist på vita blodkroppar (som är infektionsbekämpande och alltså en del av immunförsvaret) – det bör betyda att klorazapin har en immunologisk effekt. Här behövs mera forskning menade Chang och nämnde att det kommer rapporter som den där en patient vid benmärgstransplantation också plötsligt blev frisk från sin schizofreni. ”Vi måste vara mycket noggranna när vi använder klorazapin”, sade Chang, men menade att det ändå har en plats i behandlingen av en del av de svåra fallen av PANS som inte svarar på annan behandling. Ett annat preparat som Chang framhöll var litium (som också har

FAKTARUTA

Affektiva störningar är benämningen på en grupp sjukdomar som påverkar känslor (affekter) eller stämningslägen. Hit räknas depressionssjukdomar och bipolär sjukdom.

risker) men som de sett kunnat ha stor betydelse för vissa patienter med mani och depression.

Allmänna principer för psykofarmaka vid PANS

När det gäller behandling av PANS generellt tog Chang, liksom tidigare föreläsare, upp att det är viktigt att först behandla infektion och inflammation, eftersom det för en del är tillräckligt för att symtomen ska försvinna. Kvarstående symtom bör behandlas med psykofarmaka och/eller psykoterapi.

Anhörig- och patientbördan är ofta omfattande vid PANS och att behandla symtom innebär att minska lidande, även om det varken botar tillståndet eller behandlar orsaken. Psykofarmaka ska därför alltid övervägas, men det ska inte ta den medicinska behandlingens plats.

Chang påpekade här att vi också faktiskt saknar evidens för att använda psykofarmaka på en patientgrupp som har ett inflammatoriskt tillstånd, några omfattande sådana studier har knappast gjorts. Dock är psykofarmaka användbart när symtom kvarstår och vid det här laget har han och andra som arbetar med PANS en gedigen erfarenhet av vad som fungerar. Det är så man måste börja, med att samla erfarenhet. Dessa erfarenheter är också sammanställda i artiklar som publicerades 2017 (se Frankovichs föreläsning, sidan 8). Bland annat visar erfarenheten att dessa patienter med inflammatoriska tillstånd ofta inte har en typisk respons på psykofarmaka.

Psykoterapeutiska behandlingar anpassade för symtom, som exempelvis KBT eller ERP (exponering och responsprevention) för tvång, HRT (habit reversal training) för tics, KBT för ångest och depres-

sion, är ofta bra men i en akut fas av PANS är de svåra att använda, sade Chang.

När det gäller SSRI så är erfarenheten att man ska undvika fluoxetin då det kan ha en aktiverande biverkan för dessa

patienter. Dessutom har det en mycket lång halveringstid (det vill säga hur länge preparatet finns kvar i kroppen efter att man slutar ta det), vilket gör att det är svårt att snabbt sätta ut det vid biverkningar.

Sertralin, citalopram och escitalopram är de mest användbara preparaten för patienter med PANS, men för vissa patienter kan SSRI förvärra symtom under ett akut PANS-skov. Med SSRI gäller det alltid att börja med låg dos och trappa upp långsamt för dessa patienter, för att undvika att symtom förvärras.

När det gäller psykotiska symtom menade Chang att sådana är ganska vanliga i akuta skov men kan försvinna av sig självt sedan. Om psykotiska symtom kvarstår efter ett akut skov kan de behöva mediciner. Chang slog också ett slag för psykoedukativa insatser till familj och släkt, det har visat sig otroligt värdefullt vid många psykiatriska tillstånd. Det innebär att familj och släkt kan få en utbildning (till exempel genom föreläsningar/informationsträffar) om diagnosen, symtomen, bemötande och behandling.



KIKI CHANG



AVVIKANDE IMMUNOLOGISKA OCH NEURONALA INTERAKTIONER VID POSTINFEKTIÖSA AUTOIMMUNA ENCEFALITER

Föreläsning med Dritan Agalliu

Dritan Agalliu är docent vid institutionen för neurologi, patologi och cellbiologi vid Columbia University Irving Medical Center i USA. Agalliu är grundforskare och har tidigare forskat på bland annat blod-hjärnbarriärens roll vid MS och stroke.

Nu arbetar Agalliu och hans team med att förstå mekanismerna för PANS, och i detta arbete har de utvecklat en djurmodell för PANDAS (den undergrupp av PANS där man vet att det finns koppling till streptokockinfektion). Syftet är att försöka förstå hur immunceller kan skapa neurovaskulära (hjärnans blodkärl), synaptiska och beteendemässiga störningar i hjärnan.

Enligt Agalliu är det mest logiskt att vi tänker på PANS som en autoimmun encefalit. Han påpekar att autoimmuna encefaliter är ett relativt nytt koncept, en ny form av autoimmuna sjukdomar, som beskrevs av neurologen Joseph Dalmau och hans kollegor första gången 2007. Det handlar om att antikroppar som genereras perifert (det vill säga utanför centrala nervsystemet, CNS) cirkulerar och på något sätt tar sig in i CNS. Väl där kan de komma känna igen antingen neuronala eller synaptiska proteiner och driva en sjukdom som manifesterar sig med både neurologiska och psykiatriska symptom.

Den första autoimmuna encefaliten som beskrevs var anti-NMDA-receptorencefalit och den har blivit en modell för området. Idag har man dock kommit

att förstå att autoimmuna encefaliter ska ses som ett paraplybegrepp där det finns ett flertal olika varianter. Agalliu menade att vi behöver lämna synen på PANS som en helt egen och ny kategori bakom oss. PANS bör istället betraktas som en form av CNS-autoimmunitet som påverkar de basala ganglierna, och ingår därför i gruppen autoimmuna encefaliter, enligt Agalliu. Han pekade också på att det finns kända likheter mellan Sydenhams korea (se sidan 9) och NMDA-receptor-encefalit, som exempelvis att vid båda dessa tillstånd attackerar antikroppar dopamin-receptorerna i hjärnan.

Den fråga man ställer sig i Agalliuss grupp är hur antikropparna får tillgång till hjärnan. Skälet till att de valt den ingången i forskningen är helt enkelt att det är hjärnans vaskulära (blodkärl) system som Agalliu har sin utbildning i.

Blodkärlen i hjärnan är unika jämfört med dem i andra organ. Blod-hjärnbarriären utgörs av en tät struktur av celler i hjärnans blodkärl som hindrar immunceller och annat, exempelvis läkemedel, från att ta sig in. Barriären är avgörande för neuronernas funktion.

Det finns två möjliga mekanismer för skadliga antikroppar att ta sig in i hjärnan, enligt Agalliu. Det kan ske genom någon form av skada på cellstrukturerna (barriären) som gör att de kan ta sig in. Så fungerar det exempelvis vid MS, där blod-hjärnbarriären havererar och släpper in immunceller och antikroppar. Den andra mekanismen är som ”en trojansk häst”, där antikroppar för att få åtkomst till hjärnan använder vägar som normalt används för att transportera antikroppar mellan epitelceller (epitel är en typ av vävnad). 2016 visade Agalliuss grupp att immunceller kan infiltrera hjärnan på detta sätt (Dileepan et al, 2016).

Den tidigare okända mekanism de kunde påvisa är att det i näsan finns vävnad som innehåller neuroner som ansvarar för luktsinnet. Dessa neuroner

FAKTARUTA

Djurmodeller betyder att man skapar en grupp djur som efterliknar den sjukdom man vill studera, i detta fall en grupp möss som upprepat infekterats med grupp A-streptokocker. I andra fall kan det vara så att man manipulerar djurets genetik eller avlar fram vissa egenskaper.

tar emot dofter från omgivningen och deras axoner (nervtrådar som är utskott från neuroner) skickar informationen till hjärnan som gör att vi uppfattar lukt. Denna väg innebär alltså att immuncellerna hamnar på neuronets axon och tar sig den vägen in i CNS.

Djurmodellen

För att förstå vilka mekanismer som ligger bakom PANS har Agalliu och hans team fokuserat på grupp A-streptokocker. Grupp A-streptokocker kan till exempel orsaka reumatisk feber i hjärtat och autoimmun sjukdom i njurarna, och indikeras också i hjärnan, vid Sydenhams korea och PANDAS.

Djurmodellen för PANS/PANDAS har skapats genom att man odlat grupp A-streptokocker i labbet och sedan infekterat mössen intranasalt (via nosen) upprepade gånger under fyra veckors tid. I musens nos finns vävnad som motsvarar tonsiller hos människor. Modellen speglar när barn får upprepade infektioner under flera år.

När mössen infekterats analyserar man deras immunsystem och vad som händer med neuroner och blodkärl i hjärnan. När de analyserade spridningen av immunceller fann de att cellerna bara infiltrerar CNS vid upprepade infektioner, inte vid en enskild akut streptokockinfektion, samt att majoriteten av dessa immunceller som tagit sig in i CNS är koncentrerade till den anteriora (främre) delen av hjärnan.

En fråga forskargruppen nu ställde sig var: Avgörs närvaron av immunceller i CNS av på vilket sätt mössen immuniserats?

FAKTARUTA

*Att infektera djur i djurförsök kallas **immunisering**, vilket betyder att man använder en process där man blandar antigenet, i detta fall alltså streptokockbakterien, med ett hjälpämne, kallad adjuvant, som leder till att djuret utvecklar extra många antikroppar.*

Vanligtvis immuniserar man möss subkutant (under huden) och nu jämförde man möss som immuniserats subkutant med möss som immuniserats intranasalt (via nosen). De öppnade sedan blod-hjärnbarriären kortvarigt med ett preparat. Det visade sig att det fanns en skillnad mellan modellerna – med den intranasala modellen fanns ett stort antal T-celler i hjärnan medan i den andra modellen var det mycket lite, praktiskt taget ingen infiltration av celler i hjärnan.

FAKTARUTA

***T-celler** är en typ av vita blodkroppar som utgör en del av immunförsvaret.*

***Synapser** är platsen i hjärnans neuroner, nervceller, där de utbyter information. Det sker elektrokemiskt, genom att en sändande synaps fyrar av till en mottagande synaps.*

Så vad man lärt av dessa modeller är att upprepade intranasala grupp-A-streptokockinfektioner är avgörande för att det ska skapas immunceller som riktar in sig på CNS.

När cellerna kommer till hjärnan släpper de ifrån sig inflammatoriska proteiner (cytokiner) som då öppnar upp blod-hjärnbarriären och därmed kan antikroppar som cirkulerar utanför komma in. Det startar en process som skapar bortfall av synaptisk aktivitet i hjärnan.

I andra försök har forskargruppen upptäckt att det är just en sorts immuncell som heter Th17 som spelar en avgörande roll. Genom att skapa musmodeller som saknar Th17 kunde de se att dessa möss då inte fick samma inflammatoriska effekt i hjärnan.

Man har också sett att Th17 är avgörande för den nyss nämnda neuronala vägen till hjärnan, via de olfaktoriska (som har med luktsinnet att göra) neuronernas axoner från näsan till CNS. Utan Th17 fyrar inte neuronerna av alls hos infekterade möss.

Agalliu föreslog här att vi inte bara ska tänka på PANS i en kontext av skadliga antikroppar, utan att det skulle kunna ses som ett slags Th17-autoimmunitet. Nästa steg i deras forskning är att undersöka om det finns en profil hos patienter med PANS som kan visa detta. En nackdel är att man bara har blod och ryggmärgsvätska att tillgå, Agalliu påpekar hur avgörande det varit för MS-forskningens framsteg att man haft tillgång till hjärnvävnad, vilket inte är möjligt vid PANS.

Agalliu menade att resultatet av deras forskning visar att blod-hjärnbarriärens dynamik förändrar hur vi ska förstå den här sjukdomen. Därför kommer det att vara avgörande om man ska föra den här forskningen framåt, att man kan använda nya avbildnings-

FAKTARUTA

Hjärnvävnad som varit avgörande för forskningen vid exempelvis sjukdomar som MS och Alzheimer har erhållits vid obduktioner av avlidna patienter. Av förklarliga skäl finns inte sådan att tillgå vid PANS.

tekniker (inom magnetkamerateknik), för att också titta på blod-hjärnbarriären i akuta faser av sjukdomen, menade Agalliu. En annan sak som är viktig framåt är att pröva om några av de immunterapier som man ger vid MS (både hos vuxna och barn) och för vissa reumatiska sjukdomar också skulle kunna hjälpa patienter med svår eller kronisk PANS, exempelvis plasmaferes och rituximab.

Pågående forskning

Agallius grupp har just nu pågående forskning där de skapat en in-vitro-modell (det vill säga forskning med odlade celler) av blod-hjärnbarriären. Frågan man ställde sig här är om serum från patienter med PANS påverkar egenskaper hos blod-hjärnbarriären?

Därefter har man sedan tittat på om och hur eventuellt dessa celler förändrats i PANS-patienternas serum jämfört med kontrollernas. De hade förväntat sig att se förändringar i de täta kontaktytorna mellan cellerna i PANS-gruppen, men kunde till sin förvåning inte finna detta. Kunde det istället vara så att serumet möjligen ökade transporten av proteiner och eventuellt också antikroppar till CNS? De har bara preliminära resultat ännu, men Agalliu berättade att de i PANS-gruppen sett en signifikant uppreglering av transporten, jämfört med kontrollerna.

Nästa fråga var om det är antikroppar eller cytokiner som orsakar denna uppreglering? De tog därför bort antikropparna ur blodet och såg fortfarande samma effekt, vilket kan betyda att cytokinerna i blodet är ansvariga för den ökade transporten.

De har också tittat på vilken typ av cytokiner och proteiner som finns i PANS-patienters blod jämfört med kontroller, och här var det flera typer som var avsevärt uppreglerade hos PANS-patienterna. De håller nu på att undersöka om vissa cytokiner kan skilja kontrollerna från PANS-patienterna. De kommer också att undersöka om cytokinerna själva kan sätta igång transporten, och hur specifikt detta är för PANS.



DIRITAN AGALLIU

Den slutsats de hittills kan dra är att det vid PANS finns flera inflammatoriska cytokiner närvarande som kan trigga transporten av antikroppar till hjärnan.

De vill också förstå de genetiska riskfaktorerna för sjukdomen, och samlar därför blod från både patienter med Sydenhams korea och PANDAS. Här finns ännu inga resultat medan Agalliu säger att det pekar mot att gener som reglerar immunceller har betydelse.

Det behövs samarbete mellan grundforskare och kliniska forskare, avslutade Agalliu, det är först nu när detta sker som forskningen kommer igång ordentligt.

REFERENSER:

Dileepan T, et al. Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest.* 2016 Jan;126(1):303-17.

IMMUNPSYKIATRI – ATT STUDERA INFLAMMATORISK RESPONS VID PSYKIATRISKA TILLSTÅND

Föreläsning med Daniel Eklund

Daniel Eklund är biträdande lektor vid institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro Universitet, han är grundforskare och specialiserad på immuncellsbiologi och det nativa (medfödda) immunförsvaret.

Eklund inledde med att visa ett citat om definitionen av inflammation från en artikel som fritt översatt lyder ”*Inflammation kan brett definieras som en funktionell skyddsmekanism hos organismen, och som utlöses av invaderande patogener eller endogena signaler... Men på grund av de samtidiga molekylära, immunologiska och fysiologiska processerna är det en utmaning att skapa en avgränsad definition av begreppet inflammation.*”

Eklund pekade på att vi ofta använder begreppet inflammation och tänker på det som en orsaksfaktor, men det är per definition en reaktion på något. Orsaker/triggers kan vara sådant som bakterier, miljöfaktorer eller livsstil, som leder till inflammation som är ett naturligt led i immunförsvarets reaktion. Inflammation består av effektormekanismer och om dessa misslyckas med att kontrollera reaktionen kan det leda till sjukdom. Vilken sjukdom det blir beror på flera olika faktorer, till exempel omfattning, tidpunkt, varaktighet och naturligtvis vilken vävnad i kroppen som påverkas.

Eklund och hans kollegor arbetar efter idén att det också finns gemensamma effektormekanismer som alltid skapar ett sjukdomsförlopp. För några år sedan

började de samarbeta med professor Susanne Bejerots grupp för att applicera detta på psykisk sjukdom – tanken är att det finns delar av de inflammatoriska effektormekanismerna som är transdiagnostiska.

Triggers vid psykisk sjukdom skulle kunna vara mikrober, autoantikroppar (se sidan 30), psykologisk eller metabolisk stress, dessa kan leda till unika inflammatoriska processer men också ha gemensamma, mer generella mekanismer.

FAKTARUTA

Transdiagnostiska betyder att det är något som spänner över hela sjukdomsfältet, trots att det handlar om olika diagnoser. Till exempel i detta fall att det skulle kunna finnas effektormekanismer som är gemensamma för sjukdomar som depression, psykos, tvångssyndrom med flera, trots att dessa annars betraktas som olika typer av sjukdomar.

Mikrober är mikroorganismer som exempelvis bakterier, virus etc, som inte kan ses med blotta ögat.

Metabolisk stress betyder att metabolismen (omsättningen av ämnen) i celler ansträngs.

FAKTARUTA

Patogener är mikroorganismer som framkallar sjukdomar, till exempel bakterier. **Endogen** betyder sådant som kommer inifrån kroppen själv.

Med **effektormekanism** menas den mekanism, den kedja av ”händelser”, som är i immunförsvarets slutled, till exempel när det ska utplåna invaderande patogener.

Eklund berättade att de funnit en familj cytokiner (Interleukin-1 familjen) som är särskilt intressanta här. Inflammationen är det cellulära maskineri som producerar dessa cytokiner till mogen form och här är inflammationen som heter NLRP3 en bra kandidat för att vara det som skapar en inflammatorisk process i flera sjukdomar. Skälet till det är att det reagerar på flera olika stimuli – NLRP3-inflammationen aktiveras både av mikrober och proteiner men också av endogena molekyler som är relaterade till metabolisk stress, och av autoantikroppar.

NLRP3-inflammasomen agerar enligt ett system som kräver två signaler, signal 1 och signal 2, för att producera mogna cytokiner. Frågan de nu ställde sig var om aktivering av NLRP3-inflammasomen kan vara en gemensam nämnare hos allvarligt psykiskt sjuka patienter.

De tittade på en grupp om 40 psykiatriska patienter och en matchad kontrollgrupp. I gruppen patienter fanns det hög komorbiditet (samsjuklighet), hälften av patienterna uppfyllde diagnoskriterier för minst fem psykiatriska tillstånd.

De mätte bland annat signal 1 i NLRP3-inflammasomen genom att titta på genuttryck i cirkulerande immunceller, och där fann man en ökning hos gruppen psykiskt sjuka patienter jämfört med kontrollgruppen. När man tittade på generella markörer för inflammation var dessa dock inte särskilt märkbart ökade hos gruppen patienter.

En av slutsatserna är att NLRP3-inflammasomen kan – oavsett vad som utlöst dess aktivitet, alltså oavsett om orsaken är en infektion eller något annat – driva inflammation hos allvarligt psykiskt sjuka patienter med hög komorbiditet. I framtiden behöver man bättre förstå hur inflammasomkomplexen regleras.



DANIEL EKLUND



AKUT INSJUKNANDE I FÖRÖDANDE PSYKIATRISKT TILLSTÅND HOS BARN OCH UNGDOMAR – PANS SCHIZOFRENI ELLER VAD?

Föreläsning med Christopher Gillberg

Christopher Gillberg är professor i barn- och ungdomspsykiatri vid Göteborgs universitet och leder Gillbergcentrum.

Gillberg inledde med att föreslå att det kanske är dags att tänka om kring begreppet PANS, att det inte är så säkert att det är pediatrikt (det vill säga att det bara drabbar barn) som P:et står för, och kanske skulle man också hellre tala om insjuknandet som dramatiskt än akut.

Gillberg gick igenom ESSENCE som står för *Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations* (tidiga symtomatiska syndrom som motiverar kliniska utvecklingsneurologiska undersökningar) som är ett paraplybegrepp för hela gruppen av utvecklingsneurologiska/neuropsykiatriska tillstånd som uppstår under tidig barndom och väsentligt påverkar funktionsförmåga.

Gillberg tog sedan upp egna tidiga fallbeskrivningar, fall som han tror att vi med den kunskap som finns idag skulle kalla PANS. En av fallbeskrivningarna rörde en nioårig flicka med vad han då kallade ”schizofreniform psykos” som uppstått av mykoplasmapneumoni-encefalit. Flickan hade ett akut insjuknande i tics, OCD och psykotiska symtom (Gillberg, 1980). En annan fallbeskrivning gällde en 14-årig pojke med Asperger syndrom och återkommande psykos. Han blev plötsligt deprimerad och psykotisk och i symtombilden fanns både tics och OCD (Gillberg, 1985).

Gillberg ställde sedan en öppen fråga om hur vi ska se på andra syndrom som på många sätt liknar PANS. Ett exempel var Kleine-Levins sjukdom, en sjukdom som kommer och går i episoder men onormal trötthet/sömnbehov och överätande, där också beteendestörningar och andra psykiatriska symtom är förekommande. Kanske skulle flera av dessa fall idag bedömas som PANS? Han nämnde också Heller syndrom, regressiv autism, där barn före fyra års ålder plötsligt försämras och går tillbaka i utvecklingen. Gillberg pekade på att om man tittar på



CHRISTOPHER GILLBERG

diagnoskriterierna för PANS så kan alla dessa symptom finnas vid regressiv autism också.

Han berättade vidare att de i Glasgow i Skottland sett ett ökat antal fall av Sydenhams korea och att de förmodar att detta är kopplat till att man slutat skriva ut antibiotika för streptokocker i primärvården där. Nu har de 20 nya fall med en klassisk presentation av Sydenhams korea. Psykiatriskt har dessa patienter samma symtombild som den vi ser vid PANS.

Gillberg tryckte också på vikten av att göra uppföljningsstudier på barn med PANS och menade att troligen är både föräldrar och barn själva intresserade av att ingå i sådana. Han presenterade slutligen ett förslag på vilka kompetenser som bör ingå i ett team som utreder och behandlar PANS och menade att det behövs två, tre sådana team i landet.

REFERENSER:

- Gillberg, C. Schizophreniform psychosis in a case of mycoplasma pneumoniae encephalitis. *J Autism Dev Disord* 10, 153–158 (1980)
- Gillberg, C. Asperger's syndrome and recurrent psychosis — A case study. *J Autism Dev Disord* 15, 389–397 (1985)

PANS HOS VUXNA – FINNS DET NÅGRA GRÄNSER?

Föreläsning med Susanne Bejerot

Susanne Bejerot är psykiater och professor i psykiatri vid Örebro universitet. Bejerot inledde med att berätta att hon skrev om PANS (då PANDAS) i sin lärobok om OCD som gavs ut 2002. Då, när hon tänkte tillbaka på alla patienter med OCD hon träffat trodde hon sig komma på kanske två, tre som kunde haft PANS, men nu tänker hon att det kan ha varit många fler.

Bejerot tog upp att en del gränsdragningar kan vara barriärer, som att det finns särskilda psykiater för barn respektive för vuxna. En annan barriär kan vara att man inom psykiatri är konservativ och skeptisk mot ”nya tillstånd” och gärna säger att ”de finns inte” eller att ”de är extremt ovanliga”. Angående den skepticismen berättade Bejerot att på 80-talet när hon ville forska på OCD menade kollegorna att det kommer att bli svårt eftersom de uppfattade att OCD var så ovanligt. Men allt hon behövde göra var att annonsera i tidningen varvid mängder av patienter ville delta i studier.

Senare intresserade hon sig för adhd hos vuxna, och då sade man att det försvinner när man blir vuxen så du kommer inte att träffa de patienterna. Ytterligare en tid senare blev hon intresserad av autism hos normalbegåvade och igen menade omgivningen att det var mycket ovanligt eftersom ”alla” med autism hade intellektuell funktionsnedsättning. Och nu vet vi ju att alla de här tillstånden är vanliga.

Bejerot gjorde en tillbakablick och tog upp påsjsjuka som exempel – det tog läkare lång tid att förstå att det var ett enda virus som kunde orsaka så vitt skilda symtom som exempelvis spottkörtelinflammation, feber och muskelsmärta men också meningit (hjärnhinneinflammation), encefalit (hjärninflammation), dövhet, inflammation i hjärtat och i testiklarna. Hon framhöll också att utvecklingen nu går fort framåt, för bara tio år sedan talade man inte om immunologi i psykiatri men nu är det ett snabbt växande forskningsområde.

Bejerot pekade på att det finns likheter mellan PANS och schizofreni. Till exempel är visuella hallucinationer

särskilt vanliga hos barn med schizofreni där 80% har det, medan hos dem som insjuknar som vuxna är det bara 26%. Hos dem som insjuknar som barn är visuella hallucinationer associerat med lägre begåvningsnivå och sämre funktionsnivå, hos vuxna är det associerat med allvarligare grad av sjukdom, självmordsförsök och katatoni. Vid PANS ser vi också visuella hallucinationer och även där är det associerat med allvarligare grad av sjukdom och självmordstankar.

FAKTARUTA

Katatoni är ett tillstånd som karakteriseras av förändrad muskelspänning (stelhet) och störd motorik. Fientlighet, negativism och upprepande av ord eller rörelser förekommer också.

En annan likhet mellan PANS och schizofreni är förlusten av konstnärlig skicklighet. Det nämns ofta hur barn med PANS som tidigare kunnat teckna förlorar den förmågan efter att de insjuknat i PANS och under kommande skov. Bejerot påpekade att samma sak sker vid schizofreni. Den kända svenska konstnären Ernst Josephson som fick syfilis och blev psykotisk, förlorade den tekniska förmågan han tidigare haft. Carl Fredrik Hill är en annan konstnär som insjuknade i schizofreni vid 28 års ålder. Han fortsatte måla och teckna, och även om många kanske tycker hans konst efter sjukdomen faktiskt blev mer intressant, menade Bejerot, så kan man inte jämföra den tekniska skickligheten.

Bejerot presenterade ett fall, en kvinna som vid 15 års ålder insjuknade i anorexi och huvudvärk (Bejerot et al, 2019). Tre år senare utvecklade hon, efter en streptokockinfektion, svåra motoriska och vokala tics och fick svårigheter att gå. Provtagningar visade inga avvikelser och hon skickades hem men blev inte bättre. När man såg att hon hade streptokocker fick hon antibiotika i två veckor och blev mycket förbättrad, men försämrades sedan gradvis igen.

Ytterligare tre år senare, vid 22 års ålder, tillstötte OCD, panikattacker, hallucinationer, smärtattacker, förvirring och beteendemässig regression. Svårigheterna att gå gjorde att hon periodvis använde kryckor. Man prövade behandling med SSRI-preparat, antipsykotisk medicin och KBT men hon svarade inte på någondera. Patienten utreddes flera gånger av neurologer och fick nu diagnosen konversionssyndrom.

FAKTARUTA

Konversionssyndrom betecknas som fysiska sjukdomssymtom som saknar kroppslig orsak. Kallas också somatoform störning, funktionell neurologisk störning eller psykosomatiskt tillstånd.

”La belle indifference” är ett tillstånd som beskrivits vid konversionssyndrom och betyder att personen inte tycks bry sig om de symtom hon har. Personen har ofta en naiv brist på oro för sin situation. Begreppet är kritiserat både på grund av svårigheten att definiera det och på grund av att det finns ett antal rapporter om att det kan uppstå vid organisk sjukdom.

Bejerot tog upp ett symtom som kallas ”la belle indifference”. Patienten verkade obrydd om sin situation, liksom alltid ”snäll och glad” trots den stora mängden svåra symtom. Bejerot menar att detta kan vara ett tecken på inflammation i hjärnan, och att man exempelvis också ser det symtomet vid Alzheimers sjukdom.

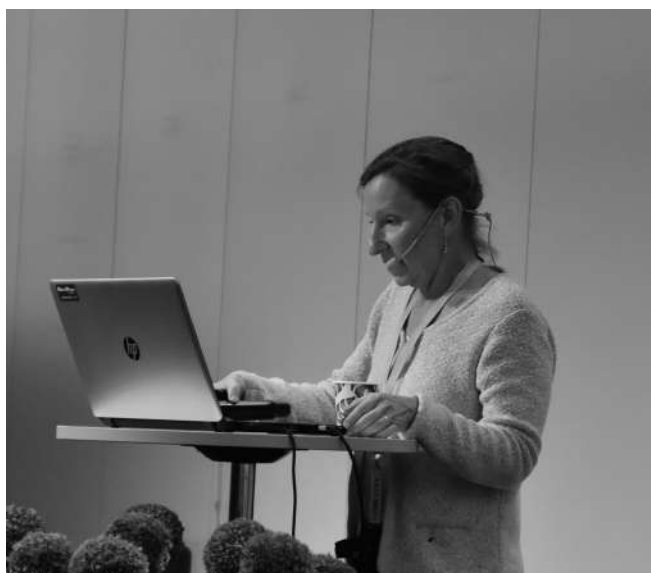
När Bejerot träffade patienten uppfyllde hon kriterier för 14 psykiatriska diagnoser och hade 62 olika symtom. När patienten var 24 år försämrades hon visuospatialt och kognitivt. Man beslöt då att ta alla tänkbara prover på patienten, som då visade sig vara positiv på aquaporin-autoantikroppar vilket ledde till en ovanlig diagnos, NMO-spektrumtillstånd. Patienten får nu behandling med rituximab och det

FAKTARUTA

Visuospatial förmåga är förmågan att med synens hjälp orientera sig i sin omgivning.

NMO-spektrumtillstånd (tidigare neuromyelitis optica, NMO) är en autoimmun sjukdom. Vanliga symtom är inflammation i synnerven och i ryggmärgen. Förmågan att kontrollera urinblåsan påverkas ofta. NMO-spektrumtillstånd är vanligare hos kvinnor.

GAF står för Global Assessment of Functioning och är en skala som mäter graden av psykiska symtom och funktionsnedsättning.



SUSANNE BEJEROT

går mycket bra för patienten – samtliga psykiska symtom har försvunnit.

Bejerots forskargrupp har nyligen inlett en ny studie där totalt 24 patienter (hälften med OCD och hälften med schizofreni) som är påtagligt sjuka och har ett lägre värde än 50 på GAF-skalan kommer att få behandling med rituximab. Patienterna ska tidigare ha visat sig behandlingsresistenta mot minst två evidensbaserade psykiatriska behandlingar.

Bejerot framhöll att symtom, orsaker och biomarkörer överlappar mellan olika psykiatriska diagnoser och att vi kanske inte bör se de olika psykiska sjukdomarna som egna ”enheter”. Individer med PANS kan finnas bakom flera psykiatriska diagnoser, och kanske är det i just den gruppen som är behandlingsresistent som man hittar dem, menade hon. Vid schizofreni och OCD är det 30% i vardera gruppen som inte svarar på de evidensbaserade behandlingarna för tillståndet.

Avslutningsvis tog Bejerot upp PNISSI, ett skattningssinstrument som kan användas när de vanliga bedömningsinstrumenten inte ger något. PNISSI står för *PsychoNeuroInflammatory related Signs and Symptoms Inventory* och består av två delar, en självskattning som fylls i av patienten (och/eller föräldrar) och en klinisk intervju som baseras på självskattningen. PNISSI finns på både engelska och svenska och kan laddas ner på www.memogen.se.

REFERENSER:

Bejerot et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder with increased aquaporin-4 microparticles prior to autoantibodies in cerebrospinal fluid: a case report. *J Med Case Rep*. 2019.

PANS OCH PANDAS – BIOMARKÖRER OCH DIAGNOSTIK

Föreläsning med Eva Hesselmark

Eva Hesselmark är fil. dr. och disputerade 2019 på en avhandling med titeln *Pediatric acute neuropsychiatric syndrome – diagnosis, biomarkers and treatment*. Idag är hon PTP-psykolog och post-doc vid BUP OCD och relaterade tillstånd som är en specialistenhet inom BUP och barn- och ungdomspsykiatriskt forskningscentrum i Stockholm.

Hesselmark berättade att hon arbetat ihop med Susanne Bejerot, som varit hennes huvudhandledare under doktorandtiden, i fem år. Frågeställningar som fanns initialt var:

Det är svårt att ställa diagnos på PANS – hur ska man göra det, vilka instrument ska man använda?

Det finns för få studier av behandling för PANS.

Sjukdomsmekanismerna är okända.

Samtidigt upplever patienter att immunologisk behandling fungerar, det finns ett diagnostiskt test på marknaden och området immunpsykiatri vinner mark generellt.

Två av syftena med Hesselmarks avhandling (2019) var att beskriva en svensk PANS-kohort och att utvärdera det diagnostiska värdet av det blodprov som kallas Cunninghampanelen.

Hesselmark och Bejerot reste under 2015 – 2016 runt i Sverige och träffade patienter och samlade in data. De träffade patienterna under 3–5 timmar och gjorde psykiatriska intervjuer med bland annat standardiserade frågeformulär, en egen utvecklad intervju för studiens syfte. De samlade in information om symtom, symtomdebut och sjukdomsförlopp. De gjorde neuropsykologisk och motorisk testning och beställde blodprover.

FAKTARUTA

En **kohort** är inom statistiken en grupp som har någon definierad karakteristika gemensamt. I detta fall är det en grupp personer som har PANS och bor i Sverige.

Därefter gjorde de en bedömning av om individen uppfyllde kriterierna för PANS och/eller PANDAS, eller inte (då PANDAS skall ses som en undergrupp till PANS används fortsättningsvis endast begreppet PANS i texten).

Cunninghampanelen

För studien av Cunninghampanelens diagnostiska värde utgick de från en grupp patienter som tagit detta prov via ett svenskt laboratorium, Wieslab. Cunninghampanelen är ett labbtest utvecklat av Moleculera labs i Oklahoma, USA, med syfte att diagnostisera PANS. Cunninghampanelen mäter D1A-dopaminreceptor-antikroppar, D2-dopaminreceptor-antikroppar, lyso-gangliosid GM1-antikroppar, och autoantikroppar mot beta-tubulin, samt CaMkinas II-aktivitet (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase).

Det gick via Wieslab ut en förfrågan till de 154 patienter som tagit provet i Sverige, 53 av dessa kom att ingå i studien och bedömdes av Hesselmark och Bejerot. De delades därefter in i två grupper: *Misstänkt PANS* och *Bekräftad PANS*. Misstänkt PANS var den grupp som hade misstänkts ha PANS (eftersom de tagit Cunninghampanelen) men som inte uppfyllde diagnoskriterierna enligt Hesselmarks och Bejerots bedömning. De hade dessutom en frisk kontrollgrupp och en psykiatrisk kontrollgrupp, den senare var patienter på en öppenvårdsmottagning som hade andra psykiatriska diagnoser men inte PANS.

Kännetecknen hos en svensk PANS-kohort

I studien av patienterna med PANS och den psykiatriska kontrollgruppen (Hesselmark och Bejerot, 2019) var skillnaden mellan grupperna att de med PANS hade ett akut insjuknande vilket, kommenterade Hesselmark, är självklart eftersom den akuta symtomdebuten ingår i diagnoskriterierna.

Visserligen hade även fyra av 36 i den psykiatriska kontrollgruppen akut debut – det förekom alltså också där, men var inte vanligt. De som uppfyllde kriterier



EVA HESSELMARK

för PANS hade också fler symtom vid insjuknandet och en högre proportion av deras symtom hade ett skovvist förlopp. En intressant skillnad mellan grupperna var att det var lika vanligt hos gruppen med PANS som i den psykiatriska kontrollgruppen att ha symtomet självmordstankar men i PANS-gruppen rapporterades de finnas med redan i samband med insjuknandet, medan självmordstankar i den psykiatriska kontrollgruppen kom först senare i sjukdomsförloppet.

Slutsatsen de kunde dra av denna studie var att ett akut insjuknande är associerat med ett skovvist förlopp, samt att symptompanoramat i grupperna *Bekräftad PANS* och *Misstänkt PANS* var mycket likartat.

Biomarkörer

I denna studie var syftet att undersöka det diagnostiska värdet av Cunninghampanelen. De träffade 53 patienter som tagit panelen tidigare och bedömde dem som *PANS* eller *inte PANS*, i detta skede var de blindade för vilket resultat patienterna hade på panelen.

Resultatet visade att många av patienterna med PANS var positiva, men också många av de patienter som inte uppfyllde kriterierna för PANS var positiva. Därför beslöt man att ta provet även på de friska kontrollerna. Resultatet var att 85% var positiva på minst ett av de fyra värdena, nästan hälften var positiva på CaMkinas-II.

Hesselmark poängterade att de inte själva tog proverna, utan beställde dem från det svenska laboratoriet, som då fryser proverna och skickar dem till Moleculera i USA för analys.

Studien är alltså baserad på den kommersiella produkten Cunninghampanelen, som Wieslab då erbjöd i samarbete med Moleculera. Man vet inte vad det här testet visar, sade Hesselmark.

Hon sammanfattade avslutningsvis fynden i dessa två studier med att sjukdomsförlopp, akut debut och stor mängd symtom vid insjuknandet bättre skiljer ut PANS från andra tillstånd än närvaron av vissa specifika symtom, samt att Cunninghampanelen inte är värdefull som ett kliniskt diagnostiskt test för PANS.

REFERENSER:

Hesselmark E, Bejerot S. Clinical features of paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: findings from a case- control study. *BJPsych Open*. 2019;5(2):e25.

Hesselmark E, Bejerot S. Biomarkers for diagnosis of Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome (PANS) – Sensitivity and specificity of the Cunningham Panel. *Journal of Neuroimmunology*. Volume 312, 15 November 2017, Pages 31–37



AUTOIMMUN ENCEFALIT VID AUTISM: KOPPLING TILL PANS OCH PANDAS

Föreläsning med Richard Frye

Richard Frye är barnneurolog och professor i neurologi vid Phoenix Children's Hospital. Frye inledde med att konstatera att det på senare år kommit alltmer forskningsresultat som tyder på att immunsystemet är inblandat vid autism.

Stöd för inblandning av immunsystemet vid autism

Det började med att man noterade att det var vanligt att patienter med autism hade autoimmuna sjukdomar i familjen, särskilt sköldkörtelsjukdom, reumatoid artrit, psoriasis och ulcerös kolit, konstaterade Frye. 2005 publicerades en studie (Vargas et al, 2005) som undersökte neuroinflammation i hjärnan hos personer med autism. Det man gjorde var att obducera avlidna personer med autism och jämföra deras hjärnor med hjärnor hos personer som hade samma dödsorsaker men som inte hade autism.

Här visade Frye en bild från studien (bilden kan ses i den filmade föreläsningen, sane.nu eller i artikeln, se referenser) där man kan se hur lillhjärnan (cerebellum) ser ut hos normala kontroller jämfört med den från avlidna personerna med autism där man ser förtvinning och förlust av vissa typer av celler. De fann också tecken på neuroinflammation i hela cerebellum.

I studien tittade man också på cytokiner i hjärnvävnaden och fann förhöjda nivåer av vissa cytokiner. Man undersökte dessutom en grupp levande individer med autism genom att titta på cerebrospinalvätskan (CSV) (vätskan som omger hjärnan och ryggmärgen). Där fann man förhöjda halter av flera cytokiner vilket tyder på att det fanns immun-

aktivering i hjärnan. När de sedan tittade på vilka cytokiner det var fann man att det var samma som de sett var förhöjda i hjärnvävnaden hos de avlidna personerna. Detta kunde bekräfta att det de funnit vid obduktioner var något som pågår även hos individer med autism som är i livet.

Antikroppar

Vid autism har man funnit antikroppar mot nästan alla proteiner i hjärnan i olika studier. Frye gjorde en kort genomgång av studier som påvisat olika antikroppar vid autism och tog sedan upp att man i studier också har funnit att det finns autoantikroppar hos modern som passerar moderkakan och binder till fostrets hjärna och stör utvecklingen (Braunschweig et al, 2013).

FAKTARUTA

Antikroppar (kallas också immunglobuliner) är proteiner som produceras av immunsystemet för att upptäcka och identifiera främmande ämnen. **Autoantikroppar** är antikroppar som kroppen bildat mot sina egna vävnader eller system. Det är autoantikroppar som attackerar den egna vävnaden vid en autoimmun sjukdom.

Immunavvikelser som stör folatmetabolism vid autism

Ett område som Fryes forskargrupp haft stora framgångar med är att titta på immunavvikelser hos individer med autism som har en störd folatmetabolism.

FAKTARUTA

Folat och folsyra är olika former av samma B-vitamin. Folat finns naturligt i mat medan folsyra är ett konstgjort framställt folat som används vid berikning och i kosttillskott. **Metabolism** betyder ämnesomsättning – den process där näringsämnen tas upp, omvandlas och bryts ner i kroppen.

FAKTARUTA

Cytokiner är en grupp proteiner som kan reglera immunologiska och inflammatoriska förlopp och som i första hand produceras av immunsystemets olika celler.

2005 kom den första artikeln som beskrev ett nytt syndrom: Cerebral folatbrist (CFD). Man fann att vid detta syndrom hade dessa barn före ett års ålder en utvecklingsneurologisk tillbakagång med flera olika symtom. Om tillståndet inte behandlas kan det också leda till syn- och hörselskador. Man hade nu förstått varför barnen hade dessa symtom – det berodde på att folat kunde inte transporteras in i nervsystemet och identifiera att det handlade autoantikroppar som band till folatreceptor-alfa (FR-alfa).

Eftersom hjärnans kärlsystem är skilt från det i resten av kroppen behöver vi transportsystem som kan föra in de ämnen som behövs, förklarade Frye. Den amerikanska forskargruppen fann två typer av autoantikroppar mot FR-alfa som skapade problem. Kroppen har dock ett back-up system för folat. Problemet är att man måste ha en särskild sorts folat för att den ska transporteras med det systemet. Det måste alltså vara folat i en särskild form om man ska få folat igenom till nervsystemet hos någon som har dessa antikroppar.

Frye och hans kollegor insåg att man i tidigare rapporter bara förbigående nämnt att flera av de här barnen hade autism. Det ledde till att Fryes team frågade sig om det kunde finnas barn i deras kliniska verksamhet som hade dessa antikroppar, ett tillstånd som kunde behandlas. De tog prover på 93 patienter som kom till deras specialistklinik för autism och fann att mer än hälften testade positivt för antikropparna.

Dessa erbjöds då att pröva behandling med folinsyra och följdes sedan upp efter fyra månader. Man skattade då om de förbättrats eller försämrats på några av de nio karakteristiska symtomen vid autism. De fann att jämfört med en kontrollgrupp hade de som fått behandlingen en signifikant förbättring på områdena språkförståelse, expressivt språk, verbal kommunikation, stereotypa beteenden och uppmärksamhet.

FAKTARUTA

Folinsyra är en typ av **folat** (vitamin B9). Folater är en generell typ av vitamin som behövs för många basala system i kroppen. **Folsyra** är en syntetisk typ av folat, som man använder som till exempel kosttillskott under graviditet och som finns i hälsokosten. Den folinsyra man använder här är en naturlig folinsyra som mer liknar naturliga folater som finns i maten och som kan transporteras till hjärnan på ett annat sätt än det som blockeras av antikropparna hos de här barnen.



RICHARD FRYE

Frye och hans kollegor gick sedan vidare och gjorde en randomiserad placebokontrollerad studie (Frye et al, 2018) för att se om behandling skulle förbättra språket för patienter med autism. De som fick behandling fick en signifikant förbättring av språket, jämfört med placebogruppen. I efterhand undersökte man sedan om förekomst av autoantikroppar som stör transporten av folin kunde förutspå behandlingsresultat och fann att de som svarat på behandlingen också var de som hade antikropparna.

Frye berättade att en teori om varför vissa har dessa antikroppar är att konsumtion av mjölkprodukter skulle kunna vara en bidragande orsak till detta. Teorin bygger på iakttagelsen att halterna av de här antikropparna minskar hos de patienter som ställs på en mjölkproteinfri diet. Man tänker sig då att eftersom komjölk (liksom bröstmjölk från människan) har folinreceptorer i sitt protein så kanske tar-men reagerar på dessa och producerar antikroppar

som sedan korsreagerar med den egna kroppens följareceptorer. Frye påpekade dock att denna teori inte är helgjuten eftersom det finns ett antal barn som har dessa antikroppar trots att de står på mjölkproteinfri diet.

IVIG-behandling för barn med autism och autoimmun encefalopati

Frye gick sedan över till att redogöra för sin studie av IVIG-behandling för barn med autism som bedömdes ha autoimmun encefalopati (Connery et al, 2018). Han berättade att vissa barn med autism på kliniken inte svarar på beteendeterapi eller andra typer av interventioner för autism. Frye och hans kollegor har då ställt sig frågan om det är något annat de behöver rikta in sig på – kan det vara så det vara att en del av dessa barn har någon form av autoimmun encefalopati? Det skulle kunna vara så eftersom man vet att autoantikroppar är vanliga vid autism, menade Frye.

Frye och hans kollegor identifierade 82 patienter som de ansåg borde undersökas för autoimmun encefalopati, av dessa bedömdes 49 vara positiva. Den bedömningen gjordes på olika grunder. Det kunde till exempel vara olika typer av immunologiska avvikelser, positivt provsvar på Cunninghampanelen, och epilepsi som inte svarar på behandling. Det blev slutligen 31 patienter som fick IVIG genom kliniken. De startade med att ge patienterna 2 gram immunoglobulin per kilo under två dagar en gång i månaden. Frye påpekade att dosen därefter behövde justeras och individualiseras.

FAKTARUTA

Encefalit betyder inflammation i hjärnan, det säger alltså något om etiologin (orsaken), begreppet **encefalopati** betyder däremot helt enkelt bara hjärnsjukdom.

IVIG står för intravenöst immunoglobulin. Immunoglobulin är ett koncentrat av antikroppar från blodgivare.

Resultat

Språk och kommunikation förbättrades för 58% av patienterna och avvikande beteende för 35%. Repetitivt beteende, skolprestationer och social interaktion – alla dessa tre förbättrades för 23% vardera. Tics, motoriska symtom och kategorin ”annat” – dessa tre förbättrades för 16% vardera, epileptiska anfall förbättrades för 10%. 10% fick ingen förbätt-

ring alls. För de flesta barn förbättrades minst två av dessa symtomområden.

I utvärderingen använde man standardiserade och validerade skattningsskalor som *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) och *Social Responsivness Scale* (SRS). På SRS visade det sig, när man jämförde resultaten före och efter IVIG, att barnen hade förbättringar på främst området kognition och den totala poängen förbättrades. På ABC förbättrades alla områden utom stereotypa beteenden. Den individuella variationen var dock stor.

När det gäller hur snabbt patienterna svarade på behandlingen fanns det stor variation, vissa svarade mycket snabbt, andra hade en långsam förbättring.

I utvärderingen använde de också det prov som kallas Cunninghampanelen och här nämnde Frye en artikel som då ännu inte var publicerad (Shimasaki et al, 2019, nu publicerad).

FAKTARUTA

Cunninghampanelen mäter D1A-dopaminreceptor-antikroppar, D2-dopaminreceptor-antikroppar, lyso-gangliosid GM1-antikroppar, och autoantikroppar mot beta-tubulin, samt CaMkinas II:s aktivitet (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase). Värdet av Cunninghampanelen är omdiskuterat (se sidan 29). I Sverige används inte Cunninghampanelen idag. Framtida forskning får visa vilket eventuellt värde provet har.

De identifierade 206 patienter som hade gjort två eller fler Cunninghampaneler. 58 av dessa hade tagit ett prov före och ett efter behandling. Man bad dessa rapportera om behandlingen hade förbättrat symtomen, inte förbättrat dem eller försämrat dem. Man delade sedan in dem i två grupper: ”Förbättrad” och ”Ej förbättrad eller försämrad” och tittade på förändringar i panelens markörer före och efter behandling. En analys visade att i gruppen ”förbättrad” sjönk de förhöjda värdena av flera markörer, i gruppen ”ej förbättrad/försämrad” hade antalet förhöjda markörer istället ökat. En statistisk analys gav vid handen att precisionen för att förutsäga vilka som förbättras och inte, var 90%. Frye konstaterade att åtminstone i denna studie tycks förändringar i Cunninghampanelen spegla förändringar i symtom.

Till sist fick Frye frågan om han menar att det är samma mekanismer i hjärnan som orsakar autism som också orsakar PANS. Han menade att det kan vara så i vissa fall – att det ser ut att finnas en överlappning mellan autism och PANS. Eftersom barn

med autism ofta tycks ha en dysfunktion i immunsystemet kan det också vara så att just barn med autism är mer sårbara för PANS.

Vi talar oftare nu om autismer i plural, sade Frye, eftersom att det troligen finns flera olika bakomliggande orsaker till autism – och vissa former kanske

svarar på behandling. Han trodde att på grund av deras arbete kring folatmetabolism som är lätt att förstå och där behandlingen är relativt enkel och ofarlig, kan människor komma att bli mer öppna för att vissa former av autism eller vissa symtom vid autism kan gå att behandla.

REFERENSER:

Vargas DL et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005 Jan;57(1):67-81.

Braunschweig D et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Translational Psychiatry*, volume 3, 2013.

Frye RE et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry*. 2018 Feb;23(2):247-256.

Connery K et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism. *Transl Psychiatry*. 2018 Aug 10;8(1):148.

Shimasaki C et al. Evaluation of the Cunningham Panel™ in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) and pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Changes in antineuronal antibody titers parallel changes in patient symptoms. *J Neuroimmunol*. 2019 Dec 15;339.



AUTOIMMUNITET I CNS OCH INFEKTION VID PSYKOSSJUKDOMAR

Föreläsning med Tom Pollak

Tom Pollak är vuxenpsykiater och lektor vid institutionen för psykosforskning, King's College London.

Pollak inledde med att berätta att han, eftersom han är vuxenpsykiater och forskar på psykosjukdomar, varken behandlar PANS eller barn. PANS har dock spelat en roll i hans professionella utveckling. I början av 2000-talet läste han Swedos artiklar om PANS (då PANDAS) som gjorde stort intryck på honom. Idag är det slående vilka paralleller som finns mellan PANS-området och hans eget forskningsområde, menade han.

Även om psykos inte igår i kriterierna för PANS visar både studier och fallbeskrivningar att de förekommer, i en studie (Silverman et al, 2019) hade 37% psykotiska symtom. Där framkom att hörsel- och synhallucinationer var lika vanligt och att det inte fanns någon koppling till ålder, kön, eller hur lång tid som föregått behandling. De som har hallucinationer har dock som grupp allvarligare symtom, mer omfattande funktionsnedsättning och anhörigbördan är större. Studien visar också att för dem som har psykotiska symtom debuterar dessa inom det första året av sjukdomen. Det tyder på att de psykotiska symptomen verkligen hör till själva PANS-problematiken, menade Pollak.

Hallucinationer vid PANS tycks skilja sig från hallucinationer vid vanlig psykos, i det senare fallet är de oftare skrämmande och hotfulla till sitt innehåll medan de vid PANS mer sällan är det. Vid PANS är inte heller tankestörningar och vanföreställningar så vanligt, medan man ofta ser sådana vid psykosjukdomar.

En studie har visat att det är nio gånger större risk att drabbas av schizofreni om man har haft Sydenhams korea (Wilcox & Nasrallah, 1988). Det är intressant, menade Pollak, därför att kopplingen mellan psykos och systemiska autoimmuna sjukdomar är stark och har påvisats många gånger i upprepade studier. Detta gäller även om man tittar på det som komorbiditet (samsjuklighet), det vill säga att man har både en autoimmun sjukdom och psykos samtidigt. Det gäller också om man tittar på det tids-

mässigt – oavsett om psykosen kommer först och en autoimmun sjukdom kommer senare eller om det är tvärtom är sambandet starkt.

Det finns en mängd olika gener som kopplats till schizofreni men HLA-gruppen sticker ut som mycket starkt kopplad (se också Frankovichs föreläsning sidan 11–12). HLA-generna är avgörande för att hantera kroppens adaptiva immunrespons och HLA är också kopplad till väldigt många autoimmuna sjukdomar.

Problemet för psykiatrin, menade Pollak, är att trots att man har de här omfattande studierna som visar på kopplingen till autoimmunitet så säger det inget om hur psykiatern i mötet med en patient ska veta om autoimmunitet spelar en roll i just den här patientens sjukdom.

Anti-NMDA-receptorencefalit

Den amerikanska journalisten Susannah Cahalan som har skrivit en bok om när hon insjuknade i anti-NMDA-receptorencefalit (Cahalan, 2014) har gjort just denna autoimmuna encefalit känd, hon var en av de första att få diagnosen och är med behandling helt återställd idag.

Pollak berättade att anti-NMDA-receptorencefalit har en prodromal fas (en tidig fas där ospecifika symtom visar sig innan sjukdomen fullt bryter ut). Det startar ofta med influensaliknande symtom. Därefter kommer psykiska symtom, inklusive sömnstörning, rörelsestörningar, till exempel dyskinesi och katatoni. Med tiden tillkommer epileptiska anfall, autonom dysfunktion och slutligen koma.

FAKTARUTA

Dyskinesi är ett samlingsbegrepp för rörelsestörningar som innebär ofrivilliga rörelser.

Katatoni är ett tillstånd som karakteriseras av förändrad muskelspänning (stelhet) och störd motorik. Fientlighet, negativism och upprepande av ord eller rörelser eller mutism kan också förekomma. **Mutism** betyder att man slutat tala.

FAKTARUTA

Autonom dysfunktion innebär bristande kontroll och samordning av det autonoma nervsystemet som reglerar exempelvis blodcirkulation, andning, svettkörtlar och pupiller. Kallas också dysautonomi.

Agitation betyder en stark oro som manifesterar sig med motorisk rastlöshet, och ibland också med häftiga kroppsrörelser. **Ekolali** innebär en tvångsmässig upprepning av det andra säger.

På grund av att de psykiska symtomen debuterar först, kommer 77% av patienterna att hänvisas till psykiatrisk vård. De psykiska symtom som kopplats till anti-NMDA-receptorencefalit är ångest, agitation, psykos (vanföreställningar, paranoia, hallucinationer), katatoni och ekololali.

Det förekommer att patienter med anti-NMDA-receptorencefalit aldrig får några epileptiska anfall, och det finns även ett antal som inte har några uppenbara neurologiska symtom alls, enbart psykiska symtom.

Pollak nämnde en studie där man undersökte samtliga publicerade fall av anti-NMDA-receptorencefalit och listat alla förekommande symtom. Man tittade sedan på hur dessa symtom förhöll sig vid jämförelse med DSM-diagnoser som exempelvis schizofreni eller diagnosen schizoaffektiv störning från ICD-10.

Symtombilden vid anti-NMDA-receptorencefalit överlappade inte med någon annan diagnos helt och hållet, vilket skulle kunna vara glädjande menade Pollak – då vore det ju lätt att skilja dem från andra patienter. Men det fungerar inte så i verklighe-

FAKTARUTA

DSM står för *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* och är en manual för psykiatrin. Den innehåller diagnoser för psykiska sjukdomstillstånd och störningar. Den ges ut av American Psychiatric Association (APA) och är brett använd över hela världen. **ICD** står för *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* och är Världshälsoorganisationens klassificeringssystem för olika diagnoser.

Autoimmun encefalit med autoantikroppar riktade mot VGCK (Kaliumkanal-komplex) är en förhållandevis nyupptäckt autoimmun encefalit

ten, tillade han, för inte ens patienter med schizofreni uppvisar en symtombild som överensstämmer exakt med den i manualen. I praktiken varierar symtombilden mycket vilket gör att det är en utmaning att kunna skilja ut dessa patienter från andra.

Pollak kopplade tillbaka till Susannah Cahalan som ställt frågan om hur många patienter som befinner sig på psykiatriska avdelningar och som idag får otillräcklig eller till och med felaktig behandling. Patienter som i själva verket skulle kunna behandlas framgångsrikt med immunterapi.

För att försöka svara på den frågan tog Pollak upp en studie (Zandi et al, 2011) där man undersökte en grupp psykiatriska öppenvårdspatienter som hade sin första episod av schizofreni. Man tog blodprov på 46 patienter och av dessa var tre patienter positiva för anti-NMDA-receptorencefalit och en var positiv för VGCK-antikroppar.

En av patienterna med anti-NMDA-receptorencefalit fick behandling med plasmaferes följt av kortikosteroider och behövde då ingen vedertagen antipsykotisk behandling. Om man utgick från den kliniska bilden, alltså de symtom patienten hade, kunde man inte skilja de fyra som var positiva för autoantikroppar från de övriga patienterna.

Pollak berättade att det också finns ett antal fallrapporter där det beskrivs att autoimma encefaliter kan se ut som exempelvis anorexi och som autistisk regression. Samtidigt visar en tysk studie (Dahm et al, 2014) att när man tog prov för alla tänkbara antikroppar som kopplats till autoimmuna encefaliter på över 4000 personer var det ingen skillnad mellan patienter med psykos, andra psykiatriska patienter eller friska kontroller vad gällde förekomsten av sådana antikroppar. Dessa forskares slutsats är att man måste ta med blod-hjärnbarriärens funktion i beräkningen här (se föreläsning med Agalliu, sidan 20–22). Om blod-hjärnbarriären fungerar som den ska så ställer dessa antikroppar inte till problem, men om barriärens funktion är störd kan de ta sig in till hjärnan.

FAKTARUTA

Aferes betyder betyder att ta bort/avskilja. **Plasmaferes** är den vanligaste sortens aferes och betyder att man avlägsnar plasma från blodet. Plasma är en del av blodet som består av vatten med lösta ämnen. I plasman kan olika sjukdomsframkallande ämnen finnas. Genom att ta bort plasman renas blodet från dessa. Den borttagna plasman ersätts med saltlösning och proteiner i form av dropp eller med plasma från blodgivare.



TOM POLLAK

Pollak har tillsammans med andra forskare från olika länder arbetat fram ett konsensusdokument med riktlinjer för autoimmun psykos (Pollak et al, 2019). Det är en ganska konservativ ”rödflagg-approach”, sade Pollak, som innebär att om patienten har någon av dessa röda flaggor så ska man gå vidare med djupgående undersökningar som exempelvis LP, EEG och MRI.

FAKTARUTA

LP står för lumbalpunktion (kallas också ryggvätskeprov) och innebär att man tappar ut cerebrospinalvätska (CSV) den vätska som omger hjärnan. **EEG** (förkortning för elektroencefalografi) registrerar hjärnbarkens spontana elektriska aktivitet. **MRI** (förkortning för magnetisk resonanstomografi) kallas också magnetkamera, och är en medicinsk teknik som avbildar hjärnan (eller andra organ). MRI brukar föredras framför avbildande metoder som innebär strålning, vilket MRI inte gör.

Malignt neuroleptikasyndrom är en allvarlig och ovanlig biverkan av neuroleptika (läkemedel mot psykos eller antipsykotiska läkemedel). Symtom är bland annat katatoni, muskelstelhet och feber.

De röda flaggorna är:

Patienten har nyligen haft en tumör

Rörelsestörning (dyskinesi/katatoni)

En negativ reaktion på antipsykotika som ger misstanke om malignt neuroleptikasyndrom

Allvarlig eller oproportionerlig kognitiv dysfunktion

Sänkt medvetandenivå

Epileptiska anfall (som inte förklaras av tidigare känd sjukdom)

Påtaglig autonom dysfunktion

I en studie (Scott et al, 2018) undersökte man 112 patienter i åldern 12–18 år som hade en första episod av psykos. Sex av dem hade anti-neuronala antikroppar, och av dessa var det fyra som hade anti-NMDA. När man sedan tittade på dessa patienters cerebrospinalvätska (CSV) hade två av dem mycket avvikande fynd, dessa två fick senare epileptiska anfall. De andra två fick inte några epileptiska anfall och symtommässigt såg de ut som andra patienter med psykos. Alla fyra fick immunologisk behandling och behövde då ingen antipsykotisk medicin. Pollak påpekade här att trots att man ger immunologisk behandling vid autoimmun encefalit så finns det faktiskt idag inga randomiserade kontrollerade behandlingsstudier på det området.

Budskapet här är, menade Pollak, att om man inte aktivt letar efter dessa patienter kommer man inte heller att kunna identifiera dem. Att ta blodprov på alla patienter verkar dock inte vara en särskilt god idé eftersom studier visat att när man på det sättet screenat efter autoantikroppar har det bara i 3–6 % av fallen lett till att man ändrat den ursprungliga diagnosen.

Men ska man då göra LP på alla patienter? frågade sig Pollak. Han menade att det som talar för att göra det är att man kan hitta eventuella tillstånd som behöver annan behandling och att dessa patienter identifieras i högre utsträckning genom en LP-undersökning än med MRI. MRI görs ganska ofta men där hittar man bara 1–2% av fallen. Det som talar emot att göra en LP på alla patienter är att själva provtagningen kan vara en obehaglig upplevelse och att det kan ge patienten falskt hopp om att det ska finnas en annan förklaring till symtomen än bara ”psykos”. Att LP ligger utanför psykiatriens expertis är också ett problem, men kanske borde psykiater lära sig detta igen och ”vara redo att smutsa ner händerna”, sade Pollak.

Infektioner vid psykiatriska tillstånd

Infektioner har kopplats till psykiatriska tillstånd i flera studier, exempelvis visar en studie att ju fler infektioner man haft desto mer ökar risken för psykos. Det finns också en tidsmässig koppling vilket innebär att det under första månaden efter en infektion är högre risk att drabbas.

Flera olika typer av infektioner – till exempel herpesvirus, influensa och toxoplasma – har kunnat kopplas till tillstånd som schizofreni, bipolär sjukdom, OCD, och autism. Man vet inte idag om det är infektioner som utlöser autoimmuna encefaliter men en studie på möss har visat att de vid toxoplasma-infektion producerar anti-NMDA-antikroppar.

FAKTARUTA

Toxoplasma är en parasit som kan smitta från katt till människa och som kopplats till flera olika psykiatriska tillstånd. Man räknar dock med att cirka 50% av befolkningen har haft toxoplasma-infektion och de flesta märker inte av det alls.

Pollak rapporterade avslutningsvis om ett fall där en patient fått NMDA-receptor autoimmunitet efter en herpes simplexencefalit (Blackman et al, 2018). Patienten behandlades först intravenöst med aciklovir (ett antiviralt läkemedel som ofta används vid munherpes) och blev återställd. En månad efter virusencefaliten insjuknade han i anti-NMDA-receptor-encefalit och behandlades igen med aciklovir med gott resultat.

NMDA-receptor autoimmunitet tycks alltså kunna vara en följsjukdom på en virusencefalit och här kunde patienten tillfriskna helt utan immunologisk behandling. Det finns flera rapporter om att patienter efter en herpesencefalit tycks ha fått en immunrespons och utvecklat en anti-NMDA-receptorencefalit. Det är också så att människor med herpesinfektioner är överrepresenterade bland patienter med autoimmuna encefaliter. Man känner ännu inte till hur mekanismerna ser ut men detta passar väl in i bilden med PANS, menade Pollak, där man också ofta ser en infektion som sedan tycks utlösa en immunrespons.

REFERENSER:

- Al-Diwani A, et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *The Lancet*, Volume 6, Issue 3, P235-246, March 01, 2019
- Zandi MS et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):686-8
- Silverman M, et al. Psychotic symptoms in youth with Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) may reflect syndrome severity and heterogeneity. *J Psychiatr Res*. 2019 Mar;110:93-102.
- Pollak TA, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):93-108.
- Wilcox JA, Nasrallah H. Sydenham's chorea and psychopathology. *Neuropsychobiology*. 1988;19(1):6-8.
- Cahalan, S. *Blackout: när min hjärna blev min fiende*. Ponto Pocket 2014.
- Dahm L, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol*. 2014 Jul;76(1):82-94
- Scott JG, et al. The prevalence and treatment outcomes of antineuronal antibody-positive patients admitted with first episode of psychosis. *BJPsych Open*. 2018;4(2):69-74.
- Blackman G, et al. Letter to the Editor: NMDA receptor autoimmunity in mania following HSV encephalitis. *Psychological Medicine*. May 2018, pp. 1221-1223

PANS OCH ARBETSTERAPI – VAD VET VI?

Föreläsning med Michelle Newby

Michelle Newby är legitimerad arbetsterapeut och driver en privat mottagning för barn. Hon är också doktorand vid University of Newcastle, Australien och hennes avhandling har inriktning mot PANS.

Newby inledde med att definiera arbetsterapi. Området handlar om att möjliggöra deltagande och självständighet hos klienter.

FAKTARUTA

Begreppet **arbetsterapeut** kommer från det engelska ordet *occupational therapist* – *occupation* betyder visserligen arbete men också att "vara upptagen med något", att utföra något.

Aktivitetsutförande är förmågan att uppfatta, vilja, minnas, planera och utföra uppgifter och rutiner.

Arbetsterapeuter bedömer personers fysiska, psykiska och sociala färdigheter och hur dessa påverkar personens förmåga att utföra aktiviteter i vardagen. De kan identifiera behov av åtgärder som förebygger eller kompenserar. I korthet arbetar arbetsterapeuten med människors aktivitetsutförande, alltså hur individer utför olika aktiviteter i vardagen.

Newby berättade att i den australiska modellen för arbetsterapi tittar man på fyra nyckelområden:

ADL-färdigheter (kan barnet klä på sig, äta själv, etc.)

Lek och fritid (kan barnet leka, cykla, delta i någon aktivitet de gillar, etc.)

Produktivitet (kan barnet skiljas från föräldrarna för att gå i skolan, kan barnet vara uppmärksam i skolan, kan de skriva, hur fungerar det socialt med klasskamrater, etc.)

Vila och sömn (kan barnet varva ner, vila, sova, etc.)

Arbetsterapeuten tittar alltså mycket brett på barnets hela dygn. Om arbetsterapeuten ser att det finns

problem inom något av dessa nyckelområden av aktivitetsutförande undersöker de vad som orsakar det. Här tittar de på fem områden: Fysiskt, sensoriskt, kognitivt, motivation/självförtroende och sociala färdigheter. Till sin hjälp har de både observationer och standardiserade bedömningsinstrument.

Newby uppmanade alla att använda sig av dessa paramedicinska professioner, som också kan bidra till att hjälpa barn med PANS. Särskilt när barnen är för sjuka för att till exempel kunna tillgodogöra sig KBT, kan en arbetsterapeut verkligen vara till hjälp.

Newby har just påbörjat sitt doktorandarbete och nu granskat 19 vetenskapligt publicerade artiklar för att se vad de har att säga om vilka svårigheter barn med PANS har vad gäller aktivitetsutförande. Nästa steg är att göra en egen studie.

Det man kan utläsa av det lilla som finns publicerat (endast två artiklar handlade specifikt om PANS och arbetsterapi) är att när det gäller området "produktivitet" har barn med PANS problem med både närvaro i skolan och deltagande om/när de är där. De har också svårigheter att skriva för hand och problem med läxor och matematik. När det gäller lek och fritid fanns inte mycket omnämnt men några nämner svårigheter att delta i fritidsaktiviteter och lägerverksamhet. ADL-färdigheter är det område där det finns mycket rapporterat, det gäller sådant som problem med att äta, klä sig, gå på toaletten och att sköta sin hygien. Här blir barnen mycket beroende av sina föräldrar, vilket ökar anhörigbördan.

FAKTARUTA

I Sverige arbetar arbetsterapeuter främst inom regioner och kommuner, där de kan vara kopplade till exempelvis funktionsnedsättningar (kommuner), habiliteringar och psykiatri (regioner). Arbetsterapeuter kan ha förskrivningsrätt – rätt att skriva ut hjälpmedel. Vilka hjälpmedel som är godkända för sådan utskrivning varierar i olika regioner. Exempel på sådana hjälpmedel är tyngdtäcken och tidshjälpmedel. Arbetsterapeuten kan också hjälpa till med ramar/struktur och strategier.

På området vila och sömn nämns rädslor, ritualer inför sänggående som tar mycket tid, sömnsvårigheter och svårigheter att vila, koppla av och komma till ro. Man kan konstatera att barn med PANS har problem inom alla fyra nyckelområdena.

När Newby analyserat orsaker, vad som påverkar aktivitetsutförande, utifrån de nämnda underområdena kunde hon konstatera att fysiskt fanns svårigheter att hålla penna, knyta skor, problem med kroppshållning, samt trötthet och svaghet, tics, fin- och/eller grovmotoriska svårigheter samt smärta. De kognitiva svårigheterna utgjordes exempelvis av försämrade studiefärdigheter/inlärningsförmåga och problem med exekutiva funktioner.

FAKTARUTA

***Exekutiva funktioner** är i korthet förmågan att tänka ut och upprätthålla en strategi för att lösa ett problem eller utföra en uppgift, och att kunna byta strategi om den första inte fungerar. Det involverar exempelvis förmågor som impuls kontroll, tidsuppfattning, föreställningsförmåga, uppmärksamhet och flexibilitet.*

På det sensoriska området fanns svårigheter att samordna sinnesintryck och överkänslighet för sinnesintryck, exempelvis ljud. De sociala svårigheterna i relation till andra utgjordes av exempelvis aggressivitet, kommunikationssvårigheter, ångest och trots.



MICHELLE NEWBY

De inre svårigheterna hos barnet var sådant som svårigheter att reglera humör och sinnesstämning, ångest och rädslor, socialt tillbakadragande samt psykotiska symtom och självskadebeteende.

Slutsatsen, menade Newby, är att PANS är genomgripande och påverkar alla aspekter av en individs liv. Eftersom arbetsterapeuten arbetar över alla dessa områden kan denna profession ha en viktig roll.



SAMBAND MELLAN PANS, POTS OCH HYPERMOBILITETSSYNDROM (HSD)

Föreläsning med Markku Partinen

Markku Partinen är professor i neurologi vid universitet i Helsingfors, epidemiolog och sömnforskare, han leder bland annat det nordiska samarbetet kring Pandemrix-relaterad narkolepsi. För närvarande arbetar han med autoimmuna tillstånd och har också patienter med PANS.

Partinen inledde med att påpeka att det historiskt är välkänt att infektioner kan leda till beteendeförändringar, som exempel tog han bland annat spanska influensan 1918 som också kunde ge upphov till psykos.



MARKKU PARTINEN

FAKTARUTA

***Pandemrix** är ett vaccin som användes under H1N1-utbrottet 2009, svininfluensan. Som en biverkan av vaccinet fick ett antal personer i de nordiska länderna narkolepsi.*

Det autonoma nervsystemet och inflammation

Det autonoma nervsystemet är uppdelat i två, det sympatiska och det parasympatiska. Det autonoma nervsystemet styr sådant vi inte kontrollerar med viljan, exempelvis blodcirkulation, andning, matsmältning och ämnesomsättning. Partinen tog upp en studie (Nummenmaa et al, 2014) som visat hur olika känslor känns på olika ställen i kroppen vilket tyder på att känslor skapar aktivitet i det autonoma nervsystemet.

Balansen mellan det sympatiska och det parasympatiska systemet är viktig och Partinen menade att man kan minska inflammation genom att få rätt balans. Det finns flera studier som visat att stimulering av vagusnerven kan ha antiinflammatorisk effekt. De har just nu en pågående studie i Finland där de stimulerar vagusnerven via örat hos patienter med PANS.

Partinen tog också upp kostens betydelse för inflammation och berättade att de ger sina patienter råd och information om hur de kan lägga om kosten för att undvika till exempel gluten, socker och kolhydrater med högt glykemiskt index.

Det glymfatiska systemet – reningsverket

Det glymfatiska systemet, som upptäcktes av den danska neuroforskaren Maiken Nedergaard, är hjärnans sätt att göra sig av med avfall som uttjänta proteiner – hjärnans eget reningsverk. Detta sker när vi sover (Nedergaard, 2013). Man har sett i studier på möss att om man håller dem vakna stannar dessa slaggprodukter i hjärnan. Partinen menade därför att sömnstörningar kan störa denna utrensningsprocess.

FAKTARUTA

POTS står för *Posturalt ortostatiskt takykardisyndrom* och är en form av dysautonomi, alltså en störning i det autonoma nervsystemet. **Takykardi** betyder hjärtrusning. Symtomen på POTS är bland annat yrsel, hjärklappning, svimningsbenägenhet och nedsatt kondition. Symtom kan också uppkomma från funktioner som regleras av det autonoma nervsystemet, exempelvis hjärndimma, huvudvärk, illamående, diarré/förstoppning, skakningar, generell svaghet i kroppen, synstörningar som tunnelseende och dimsyn, sömnstörningar, utmattning, intolerans mot motion/rörelse, ökad/minskad svettning, urinbesvär och värk i kroppen.

Hypermobilitetssyndrom (HSD) kallades tidigare Ehler-Danlos syndrom och förekommer i flera olika typer. Tillstånden karaktäriseras av en förändrad struktur i bindväven vilket påverkar exempelvis hud, leder och blodkärl. Hypermobilitet betyder överrörlighet.

POTS

Partinen berättade att det som utlöser POTS kan vara en infektion, en vaccination eller en traumatisk händelse. Överlappningen till hypermobilitet (HSD) är stor, över 40% av dem med HSD har också POTS. Den kliniska bilden varierar vid hypermobilitet. Symtom som förekommer är:

Symtom relaterade till dysautonomi (exempelvis yrsel, smärta, hjärklappning, ortostatisk intolerans, huvudvärk, fuktiga och kalla händer.)

Symtom från mage/tarm

Motoriska symtom

Det är vanligt att patientens upplevda symtom och den neurologiska undersökningen inte stämmer överens och det är vanligt med samsjuklighet. Man såg i Finland en ökning av POTS i samband med svininfluensavaccinationen (Pandemrix).

POTS och PANS

Partinen har undersökt 11 patienter som alla har såväl PANS som POTS och omfattande utmattning, så kallad fatigue. Symtomens fördelning var:

Koppling till infektion eller vaccination 11/11

Fatigue och "hjärndimma" 11/11

OCD eller ARFID 11/11

POTS/ Ortostatisk intolerans, OI 11/11

Kognitiv dysfunktion 8/11

Sömnstörning 11/11

Allergi/astma tidigare 9/11

Tics/funktionell motorikstörning 9/11

Smärttillstånd 9/11

Magsmärtor 5/11

Dermatologiska fynd 5/11

Hypermobilitet (Beighton >6) 8/11

Det finns en koppling mellan ångesttillstånd och POTS (Eccles et al, 2015), POTS drabbar oftare pojkar än flickor och förekomsten tycks öka, vilket också tycks gälla för PANS, påpekade Partinen.

FAKTARUTA

När kroppen inte kan anpassa sig till upprätt ställning sägs man ha en **ortostatisk intolerans**. Alla med POTS har ortostatisk intolerans men de har också takykardi (hjärtrusning). POTS utan takykardi är alltså ortostatisk intolerans.

Diagnostik av POTS

När de diagnostiserar POTS på Partinens klinik ingår sjukdomshistoria (till exempel allergier, och infektioner), neurologisk undersökning, psykisk status, Beightontestet och undersökning av huden. Här nämnde Partinen att avsaknad av skrynkling av huden på fingertopparna efter att ha haft dem i varmt vatten tyder på en störning i det perifera autonoma nervsystemet.

De gör ett stående TILT-test (ett test där man tippar patienten från liggande till upprätt läge och kontrollerar bland annat hjärtrytmen), Partinen menade dock att många gör detta för kort tid, testet ska vara minst 20 minuter.

FAKTARUTA

ARFID står för *Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder* och kännetecknas av undvikande av mat och leder till undervikt, undernäring eller behov av närings-tillförsel via sond. Se också Kapphahns föreläsning, sidan 16.

Beightonskalan är ett sätt att mäta hypermobilitet/överrörlighet. Skalan har nio poäng, och hur många poäng man ska ha varierar beroende på patientens ålder (barn är alltid mer överrörliga än vuxna). Över fyra poäng brukar anses som en generaliserad överrörlighet.

FAKTARUTA

Det finns olika varianter av **mastcellssjukdomar**. **MCAS** innebär att mastcellerna (en form av vita blodkroppar) är mer lättretliga.

Symtom kan bland annat vara: klåda (hud, ögon, mun), rysningar, svettningar, svårt att andas, svullna läppar, svullen tunga, lågt blodtryck, takykardi, magkramper/smärtor, illamående, diarré, huvudvärk, nässelutslag, förvirring och utmattnings.

MCAS kan behandlas exempelvis med en viss typ av antihistaminer och kortikosteroider.

Man kontrollerar också EKG, blodtryck och hjärtfrekvensvariabilitet och testar autonoma nervsystemets funktion. Provtagningen innefattar elektrolytstatus, ferritinnivåer (låga ferritinnivåer är associerat med POTS och ferritin är viktigt för dopaminsystemet, påpekade Partinen). De undersöker också om det finns neuronala antikroppar som anti-TPO och anti-GCPR) i ryggmärgsvätskan, och gör ofta en magnetkameraundersökning. Om de misstänker mastcellaktiveringssyndrom (MCAS) undersöks även detta.

Partinen visade bilder med exempel på olika hudförändringar som tyder på mastcellaktivering (dessa kan ses i den filmade föreläsningen på sane.nu).

REFERENSER:

Nummenmaa, L et al. Bodily maps of emotions. *PNAS* January 14, 2014, 111 (2) 646–651

Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain. *Science*. 2013 Jun 28;340(6140):1529–30

Eccles JA et al. Neurovisceral phenotypes in the expression of psychiatric symptoms. *Front Neurosci*. 2015 Feb 10;9:4.



ERFARENHETER AV INTRAVENÖS IMMUNOGLOBULINBEHANDLING FÖR PANS/PANDAS FRÅN GÖTEBORG

Föreläsning med Anders Fasth

Anders Fasth är professor i pediatrik immunologi vid Göteborgs universitet och har ett långvarigt intresse för immunbristtillstånd, autoimmuna och autoinflammatoriska tillstånd. Idag har han ett samarbete med Barnneuropsykiatriska kliniken, BNK, och Gillbergcentrum i Göteborg kring IVIG-behandling av barn med PANS.

Varför IVIG?

Fasth inledde med att diskutera frågan ”Varför behandla med IVIG?”. Tanken här är att PANS är en sjukdom där något gått snett i immunsystemet och

immunoglobuliner har immunpåverkande egenskaper om de ges i hög dos. Man visade detta först för den sjukdom som heter immunologisk trombocytopeni, därefter har behandling med immunoglobuliner vidgats till att omfatta en rad neurologiska och autoimmuna sjukdomar. Det finns också andra sätt att påverka eller nedreglera immunförsvaret, exempelvis rituximab och plasmaferes.

Vad är det då som sker när man ger immunoglobuliner? Fasth förklarade att man kan föreställa sig den Y-formade antikroppen som en kräfta med två klor. Det är ”klorna” som griper tag i det främmande ämnet, medan ”svansen” är den som bestämmer vad som ska ske när ”fienden” är infångad, det kan vara exempelvis att aktivera andra delar av immunsystemet.

När man ger immunoglobuliner kan olika saker ske, det kan exempelvis vara att man blockerar svansens receptor och immunoglobulin kan också innehålla antikroppar mot antikroppar och på det sättet blockera vissa antikroppar. Det kan förhindra komplementaktivering, stoppa eller påverka cytokinrespons och påverka andra celler i immunsystemet. Immunoglobuliner kan alltså fungera på många olika sätt, och i grunden vet man inte exakt vad det är som gör att IVIG-behandling har effekt.

Den sjukdom där man hittills vet mest om detta är Kawasakis sjukdom, där det finns ett cytokinflöde

FAKTARUTA

IVIG står för intravenöst immunoglobulin. Immunoglobulin är ett koncentrat av antikroppar från blodgivare. Antikroppar är proteiner som används av immunförsvaret för att upptäcka och identifiera främmande ämnen. De aktiverar sedan andra funktioner i immunförsvaret, till exempel komplementproteiner (se också Frankovichs föreläsning, sidan 8).

Trombocytopeni innebär att man har brist på trombocyter (blodplättar), ett tillstånd som ger ökad blödningsbenägenhet.

Aferes betyder att ta bort/avskilja. **Plasmaferes** är den vanligaste sortens aferes och betyder att man avlägsnar plasma från blodet. Plasma är en del av blodet som består av vatten med lösta ämnen. I plasman kan olika sjukdomsframkallande ämnen finnas. Genom att ta bort plasman renas blodet från dessa. Den borttagna plasman ersätts med saltlösning och proteiner i form av dropp eller med plasma från blodgivare.

Rituximab är ursprungligen ett cancerläkemedel som blivit allt vanligare vid behandling av exempelvis MS och reumatoid artrit. Det är en antikropp som framställts med genteknik och som kan avlägsna vissa immunceller som orsakar autoimmunitet.

FAKTARUTA

Komplementsystemet är en del av vårt medfödda immunförsvaret. Läs mer i Frankovichs föreläsning, sidan 8. Cytokiner är inflammatoriska proteiner som produceras av immunförsvaret.

Kawasakis sjukdom är en febersjukdom med inflammation i kroppens blodkärl som tros utlösas av infektion. Kawasakis sjukdom drabbar främst barn upp till sex år.

som stoppar inom minuter när man ger IVIG.

För immunologiska neurologiska sjukdomar är det bara ett fåtal där man visat effekt av IVIG i randomiserade kontrollerade studier, exempelvis juvenil dermatomyositis och Guillain-Barrés syndrom, resten är i stort sett bara fallstudier. Fasth menade att när man tittar på de två randomiserade studier av IVIG-behandling med PANS som hittills finns och kritiserar dessa måste man samtidigt förstå att de är pionjärarbeten.

FAKTARUTA

Dermatomyositis är en kronisk inflammatorisk muskelsjukdom som förekommer hos både barn och vuxna, tillägget juvenil betecknar att den drabbar barn under 16 år.

Guillain-Barrés syndrom är en autoimmun sjukdom som ger förlamningar, oftast i armar och ben.

Studier av IVIG vid PANS

Den första studien publicerades 1999 (Perlmutter et al). 29 barn randomiserades till IVIG (9), plasmaferes (10) eller placebo (10) vid ett enstaka tillfälle. De var blindade för om de fick IVIG eller placebo men inte för plasmaferes. Fasth menade dock att det nog inte går att blinda för IVIG och placebo, eftersom IVIG ger biverkningar som illamående och huvudvärk och det känner föräldrar till. Det betyder att de lätt kan gissa om de fått den riktiga behandlingen eller placebo.

Barnen följdes upp vid en månad och vid tolv månader och man såg en signifikant förbättring på OCD-skalan för de som fått plasmaferes och IVIG i förhållande till utgångsläget. Man såg ingen föränd-

ring för kontrollgruppen. Dock gjorde man så att de barn som fick nya skov fick upprepad behandling – det var tre av de 19 som fick ytterligare behandling. Det innebär att det inte helt och hållet var en uppföljning av den naturliga processen efter en IVIG, menade Fasth.

I en annan studie som publicerades 2016 (Williams et al) randomiserades barn till IVIG eller placebo-infusion, de som inte svarade på behandling erbjöds en andra infusion med immunoglobulin sex veckor senare. Uppföljning gjordes vid sex veckor, 12 veckor och 24 veckor. Resultatet var att man vid sex veckor inte kunde se någon statistiskt signifikant skillnad mellan gruppen som fått immunoglobulin och gruppen som fått placebo. Fasth ansåg att man inte kan dra några slutsatser av denna studie eftersom man endast gav en dos.

I en retrospektiv enkätundersökning ingick närmare 700 patienter, både barn och vuxna (Calaprice et al, 2018). 191 rapporterade resultat av IVIG och 49% av dessa sade att IVIG varit mycket effektivt. Fasth kommenterade här att dessa data bara kan säga att IVIG används för att behandla PANS, det kan inte säga något om hur effektivt det är.

Den senaste studien är en öppen studie som publicerades på en konferens (European Society for Immunodeficiencies, ESID), där ingick 21 patienter vid tre olika kliniker. Patienterna var barn med PANS-diagnos i åldrarna 4–16 år. Man gav en serie IVIG-behandlingar var tredje vecka (1g/kg) under sex månader. Man gjorde därefter en omfattande uppföljning med många olika skalor. Resultatet var att alla patienter hade en statistiskt signifikant förbättring på alla områden som mättes och slutsatsen var att patienter med PANS kan ha nytta av en serie med sex IVIG-behandlingar.

Erfarenheter från Göteborg

Fasth berättade sedan om den erfarenhet de har av IVIG-behandling för patienter med PANS i Göteborg. Av totalt 23 patienter som diagnostiserats med PANS har åtta patienter behandlats med IVIG 2 g/kg var fjärde vecka under sex månader, några patienter har fått ytterligare behandling på grund av att behandlingseffekten inte hållit i sig.

FAKTARUTA

CGI-S står för *The Clinical Global Impression – Severity scale* och mäter global grad av sjukdom och förändring över tid.

FAKTARUTA

Randomisera betyder i forskning att man har en slumpmässig uppdelning i två eller flera grupper, till exempel uppdelning av försökspersoner i testgrupp och en kontrollgrupp. **Kontrollerad** betyder alltså att det finns en kontrollgrupp som man jämför med. En **blindad studie** betyder att deltagarna inte vet om de får exempelvis behandling eller placebo, en **dubbelblindad studie** betyder att inte heller forskarna vet vem som får vilken behandling. **Placebo** betyder att man får ett överksamt preparat. En randomiserad, kontrollerad dubbelblindad studie anses ha högst vetenskapligt värde, men sådana är inte alltid möjliga att genomföra.

Resultaten för de första 12 månaderna är väldigt lika dem i den nyss nämnda öppna studien. De har sett en snabb förbättring under de första tre månaderna, både på PANS-skalan och på skalan CGI-S.

Före behandlingen gick ingen av de åtta i skolan, en av dem var sporadiskt där. Efter behandlingen gick fem i skolan på deltid och tre kunde gå i skolan på heltid. Två barn fick full remission (det vill säga att symtomen upphört) efter bara en infusion och de fick då bara denna enda behandling. Vid uppföljning efter ett år kvarstår detta resultat. Två barn behandlades sex respektive sju månader och har sedan dess haft remission sedan flera månader.

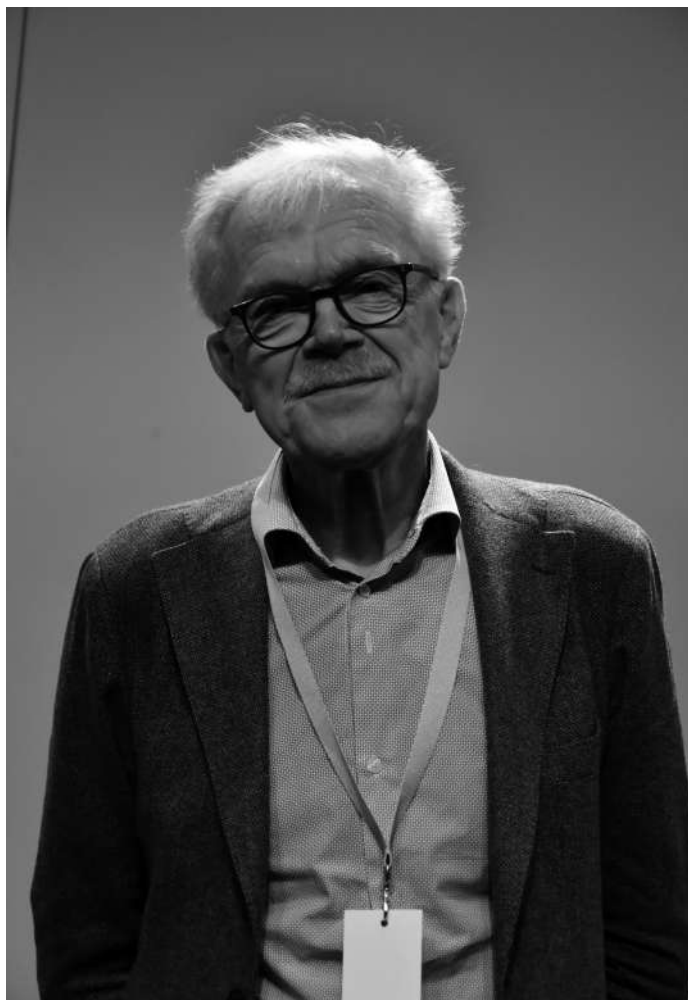
De andra fyra behandlades längre perioder eftersom symtom återkom vid olika tidpunkter. För en av dessa upphörde IVIG att ge effekt efter 1,5 år och behandlingen avslutades därmed. För en kunde behandlingstillfällena glesas ut och med tiden upphöra. Två barn återfår symtom efter 1–3 månader och dessa får fortsatt behandling.

Fasth sammanfattade deras erfarenhet med att det är få patienter som får IVIG och det ska vara så, eftersom det är tredje linjens behandling, efter cox-hämmare (NSAID), antibiotika och möjligen steroider. De ser ett dramatiskt svar på IVIG hos vissa patienter med PANS, men om det verkligen beror på behandlingen eller har med PANS skovvisa förlopp att göra går inte säkert att säga eftersom det är så få patienter. Deras resultat ligger i varje fall i linje med den öppna studien och med publicerade fallrapporter, och detta är det vi kan säga hittills, menade Fasth.

Har IVIG effekt vid PANS?

Frågan om huruvida IVIG har effekt vid PANS är på det strikt vetenskapliga planet fortfarande olöst. De två randomiserade studierna har flera brister och pekar åt olika håll. Den nya öppna studien, liksom fallrapporter och den erfarenhet man har i Göteborg pekar mot att det kan vara framgångsrikt.

Det behövs dock nya studier och, poängterade Fasth, det behövs också nya behandlingsmetoder. Detta av två skäl – dels råder det global brist på immunoglobulin, dels är det en dyr behandling. Vid 2g per kilo kostar sex månaders behandling för en patient som väger 50 kg 350.000 kronor. Men en individ som kan gå i skolan och sedan arbetar och betalar skatt, betalar igen detta snabbt till samhället – man måste ha en global överblick över vad behandlingen kan ge, inte bara vad den kostar just nu. Och kan en dyr behandling rädda de här barnen säger både jag som läkare och ni som är föräldrar att det självklart är värt det, sade Fasth.



ANDERS FASTH

Frågeställningar framåt

Fasth tog upp olika frågor att överväga i framtida forskning, bland annat angående vilka patienter som ska inkluderas och när i sjukdomsprocessen det ska ske. Här menade han att det vid neurologiska sjukdomar finns mycket som talar för att det finns ett "fönster" som betyder att man ska behandla tidigt och aggressivt. Det är möjligt att om man uppnår remission inom ett par månader så skulle man kunna avsluta immunoglobulin och därefter använda mindre kostsamma behandlingar. Detta måste övervägas.

Doseringen är en annan fråga – ska det vara 0,8 gram, 1 g eller 2 g per kilo? Det vet man inte. Fasth påpekade också att halveringstiden för immunoglobulin är tre veckor, vilket kan innebära att det skulle vara mer logiskt att ge behandlingen var tredje vecka – kanske skulle det betyda att man kunde avsluta IVIG tidigare och därmed faktiskt spara pengar?

Om det ska ges över en eller två dagar är också en fråga, då man exempelvis vet att vid Kawasaki sjukdom är det mer effektivt att ge det under endast en dag. Det man inte vet är om det vid PANS är den höga peaken som man uppnår vid en viss serumnivå eller om det är stabiliteten som har effekt. Man vet

dock att detta skiljer sig åt för olika autoimmuna tillstånd.

Ytterligare en fråga är om det måste vara intravenöst immunoglobulin eller om subkutan kan

FAKTARUTA

Subkutan injektion innebär att det sprutas in i underhudsfattet.

fungera lika bra. Man kan dock inte ge så höga doser som 2 gram/kg subkutan men det finns metoder som gör att man kan ge doser även subkutan, och då skulle man få en peak, om än inte lika hög som vid intravenösa immunoglobuliner.

Fasth avslutade med att tacka patienter och föräldrar och säga att de varit hans inspiration och viktigaste lärare genom åren.

REFERENSER:

Perlmutter SJ, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999 Oct 2;354(9185):1153-8.

Williams KA, et al. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Oct;55(10):860-867.

Calaprice D, et al. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(2):92-103.



ERFARENHETER FRÅN ETT SVENSKT SPECIALISERAT PANS-TEAM

Föreläsning med Caroline Gromark

Caroline Gromark är barn- och ungdomspsykiater vid BUP forsknings- och utvecklingscentrum. Gromark inledde med att berätta att de från att ha varit ett PANS-team inom OCD-mottagningen, nu utvecklats till en immunpsykiatrisk forskningsenhet.

När de startade var syftet att öka kunskapen om kombinationen av de psykiatriska, neurologiska, reumatologiska och immunologiska symtom som idag kallas PANS. De vill också utveckla vårdprogram för bedömning och behandling av PANS.

Mottagningen för immunpsykiatri är en specialitet inom BUP forsknings- och utvecklingscentrum i Stockholm, idag har de ungefär 800 patienter med OCD och relaterade tillstånd varav ett 80-tal uppfyller kriterier för immunpsykiatri.

De har utvecklat en bedömningsprocedur där föräldrar innan besöket får fylla i frågeformulär online, första besöket är en föräldraintervju där man tar bakgrundshistoria och vid andra besöket träffar både psykolog och läkare barnet. Då görs en fysisk undersökning, man beställer laboratorietester och psykologiska skattningsskalor används. Därefter träffas teamet och går igenom allt och försöker nå konsensus.

Tredje besöket sker återkoppling, information om behandlingsplan eller eventuell remittering vidare. Ibland behöver patienten magnetkameraundersökning eller LP (ryggvätskeprov), alternativt att man vill starta immunterapi snabbt, för detta har de då neuroinflammationsronder två gånger per månad med reumatolog och neurolog.

Gromark sammanfattade vad den psykiatriska bedömningen innehåller och framhöll att filmer som föräldrar tagit är viktiga. Hon menade att man då kan vara flera som tittar och hjälpas åt att bedöma om det man ser exempelvis är tics, korea eller andra former av rörelseavvikelse. De gör också en grundlig fysisk undersökning med fokus på infektion, samt neurologiska och reumatologiska symptom.

När det gäller behandling gör de så gott de kan med tanke på bristen på evidens, sade Gromark. Det

handlar om att behandla misstänkt infektion, och om det är en typisk debut och sjukdomsförlopp överväger de NSAID (i reumatologiska doser).

Sjukare barn kan behandlas med kortisonpulsar (kortisonpulsar innebär oralt kortison tre dagar i månaden under ett antal månader) eller IVIG. Symtom behandlas enligt evidens, med exempelvis med KBT för OCD/tics och SSRI för nedstämdhet. Antipsykotika, melatonin och guanfacin kan komma ifråga för andra symtom. Föräldrar erbjuds en kurs i föräldrastrategier.

Gromark berättade om gruppens forskning och nämnde två artiklar, den ena från 2016 (Pérez-Vigil

FAKTARUTA

NSAID (en förkortning av engelskans Non-steroid Anti-inflammatory Drugs) är en grupp antiinflammatoriska läkemedel. Idag används ofta beteckningen cox-hämmare som mer specifikt säger hur dessa läkemedel fungerar. (COX är förkortning för cyklooxygenas, ett enzym som är en del av inflammatoriska processer i kroppen och som hämmas av dessa läkemedel). Ibuprofen och naproxen är exempel på NSAID (cox-hämmare).

Kortikosteroider/Kortison är både immunosuppressivt och antiinflammatoriskt. Immunosuppressivt betyder att man nedreglerar immunförsvaret eftersom immunförsvaret vid autoimmuna tillstånd attackerar den egna kroppen.

IVIG står för intravenöst immunoglobulin. Immunoglobulin är ett koncentrat av antikroppar från blodgivare.

Melatonin är ett hormon som finns naturligt i kroppen och som har effekten är att man blir sömnig. Melatonin i läkemedelsform kan hjälpa vid sömnproblem.

Guanfacin är ett läkemedel som används mot bland annat adhd och tics.



CAROLINE GROMARK

et al) som visar att det finns visst stöd för en koppling mellan tics/OCD och autoimmuna sjukdomar. En annan studie visar att individer med OCD och tics hade en högre samsjuklighet med autoimmuna sjukdomar än befolkningen i stort (Mataix-Cols et al, 2018).

Gromark berättade vidare att de publicerat data från de första 45 patienterna (Gromark et al, 2019). Bland annat hade elva av de 45 en tidigare autoimmun sjukdom, vilket är högt jämfört med andra barn i samma åldersgrupp. Sju av de 45 hade ett insjuknande i en autoimmun sjukdom i samband med PANS-debuten.

När det gäller symtom sade Gromark att så många som en tredjedel också har smärta, men att det sällan framkommer om man som läkare inte frågar aktivt.

Gromark avslutade med ett budskap till alla psykiatrer:

Vi är läkare först och främst – tänk brett kring etiologi.

Det finns andra behandlingsmöjligheter än de psykofarmakologiska.

Samarbeta med kollegor och ställ frågor!

REFERENSER:

Pérez-Vigil A, et al. The link between autoimmune diseases and obsessive-compulsive and tic disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Dec;71:542-562.

Mataix-Cols D, et al. A total-population multigenerational family clustering study of autoimmune diseases in obsessive-compulsive disorder and Tourette's/chronic tic disorders. *Mol Psychiatry*. 2018 Jul;23(7):1652-1658.

Gromark C, 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 Oct;29(8):625-633.



IMMUNPSYKIATRISKA KLINIKEN I UPPSALA – KLINISKT PANORAMA, DIFFERENTIALDIAGNOSTIK OCH BEHANDLING MED RITUXIMAB

Föreläsning med Janet Cunningham

Janet Cunningham är vuxenpsykiater och docent i psykiatri. Hon inledde med att berätta att hon tillsammans med neurologen Joachim Burman startat en immunpsykiatrisk klinik i Uppsala där de också bedriver forskning. På mottagningen tar man emot patienter med psykiska symtom, det kan vara både med akut eller atypisk debut, där man misstänker att det kan finnas autoimmunitet. Det kan exempelvis vara att symtomen kom tillsammans med infektion eller med autoimmun sjukdom. I dagsläget har de bedömt cirka 160 patienter.

Cunningham berättade att när de startade kände hon sig ganska säker på att det handlade om ett eller några få nya ovanliga tillstånd där det skulle gå att hitta samband och förstå biologiska fenomen, men att ju fler patienter hon träffade desto mer har hon fått upp ögonen för komplexiteten i patienternas symtombpresentation och de biologiska markörerna. Hon insier att gruppen är större än hon tidigare trodde.

Det är som att lägga ett stort pussel, menade Cunningham, först sorterar man ut bitar som är lika och gör högar av dem. Man kan säga att DSM motsvarar dessa högar, alltså de olika diagnoserna som depression, psykos, OCD och så vidare. Men när man ska lägga pussel så börjar man inte med högarna utan med hörnen och det som är mest utmärkande och så bygger man runt det. Om man försöker behålla de ursprungliga högarna kommer man aldrig att kunna lösa pusslet.

Därefter tog Cunningham upp ett antal fall, som exempel på ”pusselbitar”. Ett av fallen var en patient

som tidigare varit välfungerande men nu plötsligt blivit manisk, har irrationella beteenden och motorisk klumpighet. Patienten visade sig ha antikroppar mot TPO och NMDA-receptor och radiologiska förändringar som vid MS. Cunningham kommenterade att vid dessa fynd är det okomplicerat för läkare, man är överens om att detta är neuroinflammation, en sådan patient tar vi hand om omedelbart.

En annan patient är mycket isolerad, har udda rörelser, stamning och är repetitiv. Alla undersökningar och prover är normala. Cunningham sade att hon nu insett att dessa symtom var katatoni, och menade att behandlande läkare inte alltid känner igen katatoni. Patienten hade, efter några års svår sjukdom, blivit bättre och även om vissa symtom kvarstod hade patienten en mycket högre grad av självständighet. Det som hade hänt var att patienten fått en autoimmun sjukdom i tarmen och behandlats för den.

Cunningham frågade sig hur det kunde ha varit om patienten fått sådan behandling mycket tidigare?

FAKTARUTA

Hög frekvens av **anti-TPO** (antikroppar mot tyroideaperoxidas) i blodet finns vid autoimmunt betingade sköldkörtelsjukdomar. Antikroppar mot NMDA-receptorn tyder på **anti-NMDA-receptorencefalit** (se också föreläsningen med Pollak, sidan 34–35).

Katatoni är ett tillstånd som karakteriseras av förändrad muskelspänning (stelhet) och störd motorik. Fientlighet, negativism och upprepande av ord eller rörelser eller mutism kan också förekomma. **Mutism** betyder att man slutat tala

FAKTARUTA

DSM står för *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* och är en manual för psykiatri. Den innehåller diagnoser för psykiska sjukdomstillstånd och störningar. Den ges ut av *American Psychiatric Association* (APA) och är brett använd över hela världen.

Ett annat fall hon tog upp var en patient med ångest, tvångstankar, rörelsestörning och sömnproblem och som också var desorganiserad. Alla prover var normala och de första neurologerna som träffade

patienten trodde detta var funktionellt. De gjorde då en ny LP och tittade efter tecken på neuronalskada som visade högt värde. I sjukdomshistorien fanns en tidigare SLE-episod som patienten behandlats för men hade sedan dess inte haft några symtom på SLE. Diagnosen här blev nu neuro-SLE och när patienten behandlades med högdos kortison och cyklofosfamid gick alla symtom tillbaka.

FAKTARUTA

Med **funktionell störning** menas att man har symtom som inte beror på en strukturell skada eller sjukdom.

SLE står för systemisk lupus erythematosus och är en kronisk inflammatorisk sjukdom som tillhör gruppen reumatiska systemsjukdomar. Se också föreläsning med Jennifer Frankovich, sidan 8.

Cyklofosfamid är ett immunosuppressivt läkemedel som används vid cancer och vissa autoimmuna sjukdomar.

En annan patient hade bland annat ångest, ätstörning, kognitiva svårigheter och mycket långsamma rörelser. Patienten hade sedan tidigare autoimmun tyreoidit (sköldkörtelinflammation) och behandlades för detta. Man funderade på om det kunde vara Hashimoto-encefalopati men litteraturen beskriver att det ska finnas andra symtom som till exempel epileptiska anfall – en patient med Hashimoto-encefalopati är svårt sjuk och inte någon som kan promenera in på kliniken.

Vid PET-kameraundersökning kunde man bland annat se nedsatt glukosupptag i hjärnan och ökade då dosen T4 (ett sköldkörtelhormon), vid en ny PET såg det bättre ut och patienten är bättre, men inte helt bra. Teorin här är att när sköldkörteln inte behöver producera hormonet så minskar den inflammatoriska aktiveringen i den.

FAKTARUTA

Hashimoto-encefalopati är en ovanlig autoimmun sjukdom som är associerad med autoimmun tyreoidit. Symtom är bland annat kramper, förvirring eller hallucinationer.

PET står för positronemissionstomografi och är en medicinsk avbildningsteknik där man exempelvis kan se vad som sker med ämnesomsättningen i kroppens olika organ.

Mastocytos orsakas av ökad tillväxt och ansamling av klonala mastceller i hud och/eller inre organ. Mastocytos kan behandlas exempelvis med en viss typ av antihistaminer.



JANET CUNNINGHAM

Ytterligare en patient hade bland annat panik-attacker och kognitiva symtom, sömnproblem, astma och symtom från mage/tarmar. Denna patient fick till slut rätt diagnos på grund av nässelutslag. Diagnosen var mastocytos och patienten kunde behandlas med antihistaminer.

Cunningham ställde frågan om det kan vara neuroinflammation när det inte finns några tecken på neuroinflammation. Hon framhöll att inom de kända diagnoserna som exempelvis SLE, Hashimoto-encefalopati, anti-NMDA-receptorencefalit med flera, finns det patienter med en atypisk presentation, det vill säga som inte har den typiska symtombilden, och att det är läkarens jobb att pusha utredningen så att man inte missar dessa diagnoser.

Det finns också en gråzon och vita fläckar, där kan det också finnas neuroinflammatorisk sjukdom, men ju längre ut i gråzonen man kommer desto högre är risken att man ställer fel diagnos. Vi behöver jobba hårt för att belysa ett större område, konstaterade Cunningham.

Det logiska sättet att arbeta här är att följa den biologiska tråden, inte att fokusera på symtomen som kan variera. Ett sätt att göra det på är att titta på journaler bakåt i tiden. Cunningham berättade att när hon gjort det, har hon funnit en grupp som sticker ut genom att de haft extremt många infektioner som de handlats för, ibland bara med veck-

ors eller ett par månaders mellanrum. Man vet inte om detta är primär immunbrist, sekundär immunbrist eller kanske en specifik infektion som man inte lyckats bli av med? Det skulle också kunna vara någon förändring i mikrobiomet som skett genom att man fått många antibiotikabehandlingar, eller kanske allt detta sammantaget. Vi vet helt enkelt inte, konstaterade Cunningham.

Ett annat sätt att följa den biologiska tråden är att titta efter kluster av biologiska markörer hos patienter för att se om de skiljer ut sig från en frisk kontrollgrupp. Cunningham berättade att de gjort en lista på faktorer som är viktiga för att initiera immunrespons och sedan använder dessa som en sorts fiskekrokar. De "fiskar upp" antikroppar i blodet hos patienter och friska kontroller och ser vilka som är vanligare hos patienterna än hos kontrollerna. De har exempelvis hittat en undergrupp bland patienterna som har antikroppar mot ett protein som ansvarar för att starta en immunrespons när man får en bakterieinfektion. De hoppades att dessa patienter skulle visa sig ha en likartad symtombild, men de var helt olika.

De fortsätter att följa spåren och tittar på andra värden, till exempel en panel med inflammationsmarkörer där de sett att kontrollgruppen har låga värden och de psykiatriska patienterna höga. Samtidigt har gruppen som har högst nivå av proteinet som nämndes ovan lägre värden än den friska kontrollgruppen på panelen med inflammationsmarkörer. Nu jobbar de med att tittat bakåt i journalerna och studera antikropparnas relation till infektioner och diagnoser som till exempel autismspektrumtillstånd.

FAKTARUTA

Rituximab är ursprungligen ett cancerläkemedel som blivit allt vanligare vid behandling exempelvis MS och reumatoid artrit. Det är en antikropp som framställts med genteknik och som kan avlägsna vissa immunceller som orsakar autoimmunitet.

Cunningham berättade att de har i samråd med neurologen behandlat fem patienter med rituximab och några av dem har fått bra resultat men den patient som de behandlat längst och som de ansåg färdigbehandlad blev plötsligt försämrad. Vi behöver verkligen blindade studier av behandling för att kunna utvärdera det här, menade Cunningham.

Nu har de inlett en studie där patienter med OCD eller psykos och något tecken på autoimmunitet ska få behandling med rituximab. Alla får behandling

men halva gruppen får behandlingen åtta månader senare. Målet är att identifiera en undergrupp av patienter som har ett tydligt svar på behandlingen. Det kan ge en ledtråd om sjukdomsmekanism som de kan forska vidare på.

Denna studie är blindad (se faktaruta sidan 44) och de kommer att använda en mängd skalor eftersom de ännu inte vet vad som är viktigt att mäta i denna grupp. De kommer att utvärdera både psykiska och motoriska symtom.

Avslutningsvis fick Cunningham frågan om hur PANS kommer in i detta och svarade att det är en grupp där man behöver arbeta hårdare för att förstå vad det egentligen är. Det kan vara fel att hålla fast vid PANS som en diagnos, menade Cunningham, det kan visa sig att det vi kallar PANS är flera olika saker, och *en* behandling som fungerar för alla kommer man nog inte att finna. Cunningham jämförde detta med hur onkologer (cancerspecialister) närmar sig vetenskap och sade att om man på bröstcancerområdet hade försökt hålla fast vid att tumörer i bröstet är samma sak – och att alla tumörer i bröstet ska ha samma behandling – då skulle de aldrig ha nått så långt som de har idag. De använder biologi för att dela in tumörerna i undergrupper och dessa får helt olika behandling, eftersom de har helt olika prognoser.

Vi har mycket att lära från detta, att låta biologin göra grupperingen, menade Cunningham. Inom psykiatrin använder vi symtom för att ställa diagnos och det är relevant när allt vi kan behandla är symtom. Men när vi vill röra oss till biologi måste vi släppa taget om symtomdiagnosen.



ATT UTVECKLA EN PANS-VERKSAMHET – ERFARENHETER FRÅN STORBRITANNIEN

Föreläsning med Tim Ubhi

Tim Ubhi är barnläkare och driver Childrens e-hospital i Storbritannien. Ubhi inledde med en önskan om att vi alla ska kunna arbeta tillsammans framåt så att barn med PANS kan få den bästa möjliga vården, oavsett var de kommer ifrån. Han berättade att en av utmaningarna i Storbritannien är att de riktlinjer för behandling som publicerades 2017 är så USA-baserade, och att i Storbritannien är vården organiserad annorlunda. Det betyder att de varit tvungna att anpassa riktlinjerna när de skulle formulera egna. En annan utmaning är att kunskapen om PANS hos den medicinska professionen generellt är låg.

När det gäller föräldragrupper menade Ubhi att det finns läkare som ser negativt på dem för att de känner sig hotade av dem. Föräldrar behöver ha viss förståelse för hur en läkare som inte kan något om PANS känner sig när det kommer en förälder som förmodligen redan är mer eller mindre expert på PANS. Det är helt begripligt att man slåss för sitt barn, sade Ubhi, men man måste vara strategisk i hur man utbildar andra läkare och hälso- och sjukvården – för att se till att de barn som kommer i framtiden får den bästa behandlingen. Ubhi poängterade dock att föräldraföreningar haft en avgörande roll när det gäller att föra utvecklingen framåt på området.

Man behöver också förstå att hälso- och sjukvård befinner sig i ett politiskt landskap, inte bara i landet utan också i den egna regionen, det handlar om styrning och mycket om ekonomi. Det finns flera läkare som har en passion för PANS men de kan vara tvungna att hantera det försiktigt, vilket ibland tyvärr påverkar vården för patienterna. Man tar en professionell risk när man behandlar ett tillstånd som inte är fullt ut erkänt. Det gör att läkare måste vara mycket noggranna. Man måste analysera vad som är en framkomlig väg – dessvärre kommer det att fortsätta vara så här ett tag till, tills kunskapen om PANS ökat, menade Ubhi.

En annan fråga som inte är klarlagd är inom vilken specialitet PANS hör hemma. Barn med PANS kan behöva träffa flera specialister, exempelvis reuma-

tolog, neurolog, psykiater och immunolog. Ubhi menade att PANS inte självklart hör hemma på ett av dessa områden, men att någon måste koordinera vården. Han jämförde med området cerebral pares, CP, där patienten också ofta behöver träffa flera olika specialister

och föreslog att barnläkaren ska vara den som håller i trådarna även för PANS. Det som behövs, sade Ubhi, är ett vårdprogram som fungerar väl i primärvård så att barn snabbt kommer rätt, och som lätt kan anpassas till specialistvård när så behövs. Detta är särskilt viktigt eftersom det man ser nu antagligen är toppen på ett isberg, man kommer att se många fler fall av PANS när kunskapen ökar. Om många patienter plötsligt kommer till hälso-sjukvårdssystemet med en ny diagnos är det nödvändigt med en vårdkedja för detta.

När det gäller hur området ska utvecklas, hur vi ska skaffa mer kunskap och förbättra vården berättade Ubhi att han själv tidigare arbetat inom barn-cancervård och att man där genom ett systematiskt sätt att följa upp alla behandlade barn med femårsintervaller – och dra lärdomar och göra förändringar – kunnat förbättra överlevnaden dramatiskt för vissa cancersjukdomar. Vi behöver en sådan systematik i uppföljningen av PANS, menade han.

Ubhi gick avslutningsvis igenom hur de arbetat i Storbritannien för att få igenom riktlinjer för behandling och förde sedan en diskussion om att det kan vara meningsfullt att dela in PANS i undergrupper, då det eventuellt kan vara så att det ska styra behandlingen. Som exempel nämnde han PANS med allergier som en undergrupp där PANS-symtomen svarat mycket bra på antihistaminer.



TIM UBHI

PANELDISKUSSION

Vid konferensens avslutande hölls en paneldiskussion, där vissa frågor kunde diskuteras. I panelen deltog Jennifer Frankovich, Kiki Chang, Susanne Bejerot, Richard Frye, Anders Fasth, Tom Pollak och Dritan Agalliu. De övriga föreläsarna hade också möjlighet att delta i samtalet.

I första frågan om vad de tar med sig från eller lärt sig av konferensen framkom att flera hade fått ny kunskap och nya tankar om både forskning och klinisk verksamhet. Några av föreläsarna hade under konferensen skapat kontakter för samarbete kring forskning.

Vilken terminologi ska vi använda?

Frågan här handlade om att det finns många olika begrepp, som exempelvis autoimmun encefalit och encefalopati som används ibland. Vad är egentligen mest korrekt att använda i nuläget? Frye menade att PANS är en beskrivande diagnos medan autoimmun encefalit är något mer specifikt och att även om flera av dem som arbetar med PANS tror att det är en autoimmun encefalit, måste vi lista ut om de verkligen helt överlappar och här behöver vi mer forskning. Susanne Bejerot ansåg att problemet med diagnosen PANS är P:et som står för ”pediatric” eftersom vissa insjuknar senare än i barndomen. Kanske skulle vi behöva en bredare term och sedan definiera om det är debut i barndomen eller senare, föreslog hon.

Frankovich sade att som reumatolog gillar hon inte att använda termen autoimmun innan det är bevisat att det är det. Hon menade att för flera av hennes patienter med PANS är det i varje fall inte autoimmun till en början eftersom de kan bli helt bra med en antibiotikabehandling – det är inte typiskt för autoimmunitet. Hon vill hellre kalla det en autoinflammatorisk sjukdom. ”Jag tror vi behöver vara lite mer generella och säga att detta är någon sorts inflammatorisk sjukdom i hjärnan och utifrån det dela in det i undergrupper”, sade Frankovich och menade att en undergrupp tycks ha en reaktion i det medfödda immunsystemet medan det hos en annan grupp är mer av en autoimmun reaktion. Det

finns sjukdomar som SLE (se sidan 8) där det faktiskt är både-och, påpekade hon, och ibland krävs det att det medfödda immunsystemet utsätts för många ”attacker” för att det sedan ska utvecklas till en autoimmun reaktion. Frankovich tillade att det också kan komma att visa sig ha betydelse vilket område i hjärnan det handlar om hos patienten, där uppenbarligen många tycks ha en dysfunktion i basala ganglierna men hos vissa tycks problemen gå bortom basala ganglierna.

Agalliu höll inte med helt och hållet. Han menade att vi visserligen inte kan säga att det är autoimmun innan det är bevisat, så det är bra att vi håller oss till att säga att det är autoinflammatoriskt. Men ur ett biologiskt perspektiv måste vi erkänna att det finns flera likheter mellan autoimmuna encefaliter och dessa autoinflammatoriska sjukdomar. Skälet till det är i grunden att det ändå handlar om antikroppar som attackerar centrala nervsystemet. I biologin behöver man tänka på den basala grundläggande patogenen och PANS blir då ett för smalt koncept.

Pollak ansåg också att encefalit är för specifikt, och inte minst därför att den grupp som använder begreppet encefalit för just autoimmuna encefaliter inte skulle gilla det, och det är onödigt att stöta sig med dem. Han menade att det i nuläget nog är bra att hålla sig till ett begrepp som exempelvis immunpsykiatrisk sjukdom, och inte säga något om etiologin innan man vet mer. Fasth påpekade att för bara 20 år sen visste man inte ens att autoinflammatorisk sjukdom existerade, men att sedan dess har man upptäckt 30–50 nya sådana sjukdomar. Det finns alltså mycket kvar att upptäcka här och det bästa är att ha en paraplyterm i nuläget.

Antibiotikabehandling

Frågan här handlade om huruvida profylaktisk antibiotika har en roll i behandlingen av PANS och om man, när man avslutar en antibiotikabehandling, då ska trappa ned eller sätta ut det tvärt? Frankovich svarade att frågan om antibiotikans roll i behandlingen är svår och att de ofta på hennes klinik diskute-

rar det. När de startade PANS-kliniken vid Stanford var hon mycket tveksam till att använda antibiotika. Inom reumatologin har man hundratals inflammatoriska sjukdomar och även om man tror att många av dem triggas av infektioner, jagar man inte infektioner där. Man utgår ifrån att infektionen var det som satte igång det hela men att nu får man hantera de inflammatoriska konsekvenserna.

FAKTARUTA

Profylaktisk betyder förebyggande, skyddande.

Inom reumatologin, med kanske ett eller två undantag, sade Frankovich, fokuserar man alltid på inflammation. Men när hon startade PANS-kliniken blev hon förvånad över hur många barn som blir helt bra efter en kur med antibiotika. Hon blev tvungen att tänka om kring det här paradigmet som man har inom reumatologin – och landade i att man får gå tillbaka till akut reumatisk feber för att förstå detta. Reumatisk feber är en inflammatorisk sjukdom där man kan förebygga skov med antibiotika. Hon berättade vidare att i deras kliniska verksamhet arbetar de uttalat med att söka tecken på reumatisk feber genom att göra en mängd undersökningar (se sidan 9–11). De barn där det finns en stark misstanke om reumatisk feber/Sydenhams korea – även om det kan vara svårt att bevisa – står på penicillin enligt rekommendationer för reumatisk feber. De har lärt sig att om de inte gör så får barnen ett nytt skov med nästa streptokockinfektion.

En annan undergrupp av deras patienter som primärt tycks ha en progressiv sjukdom men som verkar vara mer autoimmun, använder de normalt inte antibiotika för, om det inte finns några tecken på Sydenhams korea eller reumatisk feber. När det gäller hur länge barnet ska stå på antibiotika sade Frankovich att om det är ett svårt fall och tydligt kan kopplas till Sydenhams korea eller reumatisk feber, då säger de till familjen att de ska räkna med penicillin hela livet. Är det inte ett så allvarligt fall men kopplat till Sydenhams korea eller reumatisk feber, då förskriver de penicillin under två år, i enlighet med riktlinjerna för streptokockartrit, och många av de här barnen har samma typ av artrit (se sidan 11).

FAKTARUTA

Sydenhams korea är en komplikation av reumatisk feber. Se också sidan 9.

Angående utsättningen sade Frankovich att de aldrig sätter ut antibiotika långsamt men att de följer barnet noga vid utsättning och om det kommer ett nytt skov så utvärderar de igen.

Ubhi påpekade att antibiotika också har både antiinflammatorisk och psykoaktiv påverkan. Dessutom kan man behöva väga in att vissa länder har tydliga sjukdomssäsonger, och ibland kan man vilja skydda barn från infektioner under en sådan period. I praktiken blir det alltid en individuell bedömning om man ska ge antibiotika eller inte.

Chang instämde och påpekade att just substanserna azitromycin, amoxicillin med klavulansyra och klindamycin också har en antiinflammatorisk effekt och det är väl belagt i forskning. Han tillade att han ofta sett att hans patienter med PANS som inte har tecken på infektion väldigt snabbt får ett skov om de sätter ut antibiotikan – men beror det då på att de på något sätt fått en ny infektion eller på att infektionen fanns där hela tiden och nu blossar upp igen, eller är det den antiinflammatoriska effekten som håller symtomen under kontroll? Vi vet helt enkelt inte orsaken till att vissa patienter som inte har tecken på Sydenhams korea eller reumatisk feber blir symptomfria på långtidsantibiotika men får tillbaka symtomen när man sätter ut den.

Blod-hjärnbarriärens genomsläpplighet

Här var frågan om vad som kan påverka blod-hjärnbarriärens genomsläpplighet. Det finns flera sätt som ämnen kan ta sig igenom blod-hjärnbarriären på, sade Pollak, och en svårighet här är att det inte är lätt att göra studier på människor, så vi kan bara utgå från vad vi lärt av djurstudier. Idag finns det markörer som används (exempelvis albuminkvot som kan tyda på blod-hjärnbarriärskada) men markörerna är inte särskilt precisa. Kanske kommer det bättre verktyg, till exempel nya avbildningstekniker i framtiden, som kan göra det till ett intressant verktyg men i nuläget finns det ingen klinisk nytta på det här området.

Agalliu förklarade att eftersom blod-hjärnbarriären har två olika strukturer kan det vara så att olika inflammatoriska molekyler påverkar dessa två strukturer väldigt olika. En viktig sak när man tänker på det grundläggande biologiska problemet vid PANS och på den stora variation av symptom som man ser, är att det kommer nu i forskningen alltför tecken på att blod-hjärnbarriären inte är likadan i hela hjärnan. Den vara olika i skilda områden i hjärnan, exempelvis ser den annorlunda ut i cortex, i basala ganglierna och i amygdala. Det kan då vara så, sade Agalliu, att

det breda spektrum av cytokiner som vi finner i blodet hos dessa patienter påverkar genomsläppligheten i blod-hjärnbarriären i olika regioner på väldigt olika sätt. Exempelvis kommer en patient som har stor påverkan på amygdala naturligtvis att ha mycket ångest, jämfört med om hypotalamus är påverkat då patienten kan få en ätstörning.

Symtomdebut och diagnoskriterier

Denna fråga handlade om hur man ska se på kriteriet med den plötsliga symtomdebuten, är det alltid så plötsligt? Bejerot svarade att när de gjorde intervjuerna för sin studie (se Hesselmarks föreläsning, sidan 28) framkom det att många av barnen haft något eller några mindre symtom tidigare. Det kan exempelvis ha varit en episod med OCD flera år tidigare som sedan gått över av sig själv. Flera år senare kom den plötsliga PANS-debuten. När ska man då egentligen säga att debuten skedde? Det är också svårt att definiera ”plötslig” – är det en dag eller kanske en vecka? Även en månad skulle kunna betraktas som rätt plötslig, menade Bejerot och tillade att hon aldrig tidigare skulle ha trott att ett självskadande beteende kunde vara en inflammatorisk sjukdom, men att hon nu sett en svårt självskadande patient som har svarat fantastiskt bra på IVIG-behandling.

Chang sade att vi idag nog kan konstatera att det inte handlar om att symtomen debuterar inom 48 eller 72 timmar som kriterierna anger, men att det här sättet att definiera får ses som en början. Man måste ta små steg framåt, det är dock viktigt att vara noga med att man inte stannar på de där små stegen. Vi måste komma ihåg att alla kriterier och riktlinjer är konstruerade. Förhoppningsvis kan man finna biologiska markörer i framtiden, då behöver vi inte fastna i en symtombild.

Sydenhams korea

Här var frågan om det går att säkert skilja mellan PANS och Sydenhams korea och när man egentligen ska ställa den diagnosen istället för PANS. Frankovich var här mycket tydlig med att om det finns tecken på Sydenhams korea bör det diagnostiseras som Sydenhams korea. Det är dock ändå något oklart hur omfattande tecken det måste vara, om det bara finns exempelvis ”milkmaids grip” (se sidan 9) som enda tecken på korea är det inte uppenbart. Hon menade dock att om man hittar ett tydligt tecken på Sydenhams korea, exempelvis att familjehistorien stödjer det och att patienten har migrerande artrit (se sidan 10) eller de särskilda utslagen som erythema marginatum (se sidan 10) eller subkutana noder (se sidan

10) så ska det diagnostiseras som Sydenhams korea.

Intravenösa immunoglobuliner

Här var frågan hur länge man ska ge IVIG och med vilket intervall. Fasth svarade att om man gör en studie kan man inte individualisera, då behöver man ha en dos för alla för att se hur gruppen svarar – i studier tittar man på resultat för gruppen inte för individen.

I behandling däremot måste den individuella läkaren dra en egen slutsats om vilken dos och vilket intervall man ska ge den individuella patienten. Längden på behandlingen menade Fasth bör vara sex månader utifrån den erfarenhet som hittills finns. Men självklart behöver man också ha ett erbjudande om fortsatt behandling för de patienter som behöver det. Detta både av etiska skäl men också för att vi kan lära oss av det.

Frye invände att det definitivt går att göra en studie där man anpassar dosen, det finns exempelvis studiedesigner där man anpassar dosen utifrån biverkningar, men tillade att sådana studier givetvis är svårare att tolka.

Påverkan på begåvning/IQ

Den här frågan handlade om att det finns patienter som tycks få påverkan på den allmänna begåvningen efter PANS. Vad kan det bero på och kan det vara reversibelt? Bejerot svarade att man vet att exempelvis vid anti-NMDA-receptorencefalit så har vissa sekvele och att man nog inte vet i dagsläget om det är reversibelt.

FAKTARUTA

***Sekvele** är en medicinsk term som betecknar ett kroniskt tillstånd som är ett resttillstånd av en sjukdom eller en skada.*

Chang sade att hos barn är hjärnan i utveckling och det finns mycket plasticitet, därför kan det nog komma att gå tillbaka. Men det är viktigt att man kommer igång tidigt med behandling, då kan man lägga grunden för en hälsosammare utveckling.

Frye påpekade att man ska vara försiktig med hur man tolkar exempelvis begåvnings-test för barn med PANS eftersom faktorer som uppmärksamhet och fatigue kan påverka resultatet. Newby som är arbetsterapeut berättade att i hennes verksamhet ser de barn med PANS som tappar kognitiv förmåga under skov men de återfår det mesta efter skoven. Det de



inte tycks återfå på riktigt samma nivå som tidigare är processhastighet och visuospatiala färdigheter.

Partinen menade att det finns inga tecken på att PANS är neurodegenerativt och i och med att diagnosen är relativt ny kan vi inte riktigt ha svar på den frågan förrän om kanske 20 år.

Agalliu påpekade att frågan dock är viktig, vad händer om man inte alls behandlar PANS eller inte behandlar det adekvat – hur stora skador uppstår? Han sade att det givetvis inte går att överföra till människor rakt av men i deras djurmodeller av PANS där de ju sett att det finns T-celler i hjärnan (se sidan 21) har de också låtit ett antal av djuren vara och kontrollerat hjärnan efter 45 dagar. T-cellerna är då kvar i hjärnan och är redo att agera igen vid en ny infektion.

FAKTARUTA

I den mån resultat är överförbara från musstudier till människa, motsvarar 45 dagar en avsevärd tid hos människa. På grund av att möss har kortare livslängd kan 45 dagar sägas motsvara omkring fem år.

Biverkningar och risker med behandlingar

Här handlade frågan om vilka risker och biverkningar det finns med olika behandlingar, och en specifik fråga gällde hur länge de på Stanfordkliniken behandlar med NSAID. Fasth svarade att med immunoglobuliner så handlar biverkningarna främst om de omedelbara som uppstår i samband med infusionen. Eftersom det är en blodprodukt så är säkerheten viktig, men den är säker med den tillverkningsprocess man har idag, menade han. På 30 år har det inte upptäckts någon smitta med immunoglobuliner. Rituximab gör slut på B-cellerna, de celler som producerar

antikroppar, vilket gör att det finns en liten risk att man med upprepade rituximab-behandlingar aldrig får tillbaka sina B-celler.

När det gäller NSAID sade Frankovich att det finns risk för blödningar och att man därför måste övervaka patienten noga, särskilt om de samtidigt står på SSRI-preparat. Inom reumatologin använder man NSAID ofta för barn och har få biverkningar, men hos barn med PANS ser de oftare negativa reaktioner på NSAID. Därför övervakar de noga tecken på magsmärtor, tecken på gastrit och tar blodprover ofta, ibland var sjätte vecka. När det gäller behandlingens längd sade Frankovich att de barn som svarar på NSAID ofta gör det snabbt och att de får fortsätta ta dem 2–6 veckor beroende på hur snabbt symtomen försvinner. Fasth fyllde i att det finns en frågeställning om NSAID kan påverka kardiovaskulära sjukdomar senare i livet och att vi bör ha detta i åtanke.

Genetik

Här var frågan om vi vet något om genetiken, om man ser familjer som har flera barn med PANS och om syskon bör behandlas snabbare om man ser tecken? Frankovich svarade att inom reumatologin finns det ett antal sjukdomar som är genetiska och ärftliga, men att PANS är det mest dramatiska exempel på sjukdomar som kan drabba syskon som hon sett i sitt yrkesliv.

Det är svårt att veta om det beror på en genetisk risk eller på epidemiologin, det vill säga att det kan vara en viss infektion som också smittar syskon. Hon sade att detta är så påtagligt – att det ofta är mer än ett barn i familjen som är sjukt – att de numera arbetar väldigt familjebaserat, både i utredning och uppföljning. Och om ett syskon visar tecken på PANS försöker de behandla omedelbart.

PATIENT- OCH ANHÖRIGPERSPEKTIV

*Katrin Pettersson, socionom och verksamhetsansvarig Sane, Hugo Moore, elev,
Kristin Granli, ordförande Sane Norge, Birgitta Aupeix, sjuksköterska och psykolog,
Amandine Aupeix, singer-songwriter*

Under konferensen gavs flera olika perspektiv från anhöriga och personer med PANS. Inte minst genom bildutställningen "PANS från insidan", med bilder gjorda av barn med PANS och syskon till barn med PANS. Bilderna kan ses på Sanes webbplats. Här sammanfattas de olika perspektiven som gavs kortfattat.

Katrin Pettersson som är socionom och verksamhetsansvarig på Sane presenterade Sanes stödverksamhet. Förutom stöd via exempelvis mejl, sociala media och telefon, har Sane också grupper för föräldrar, för syskon och för PANS-sjuka barn. Att svara på frågor och vägleda i vården, liksom att förmedla hopp är viktiga uppgifter. En annan viktig del av verksamheten är familjeutflykter där familjer får möjlighet att uppleva något tillsammans, något som ofta blir svårt i vardagen med ett PANS-sjukt barn.

Hugo Moore som är nio år och bor i Australien berättade att det är svårt för honom att ha PANS, det

får honom att må dåligt och gör att han inte kan gå i skolan i perioder. OCD får honom att göra saker han egentligen inte vill och han har haft fobier och sömnproblem. Han berättade att IVIG-behandling hjälper honom så att han kan gå i skolan. Hans budskap till läkare och forskare var att lyssna på barnen och att han hoppas att alla ska lära sig mycket om PANS och hur man ger rätt behandling till barn.

Kristin Granli som är förälder till en ung man med PANS och ordförande i Sane Norge tog upp att rädsla är vanligt hos familjer – det handlar bland annat om att insjuknandet ofta är skrämmande för både barnet självt och omgivningen. Ofta finns också rädsla att barnet ska skada sig själv eller andra, rädsla för att familjen inte ska klara att hålla ihop och rädsla för ekonomiska konsekvenser av sjukdomen. Granli hänvisade till Sanes enkät (2018) där så många som 72% sade att deras barn med PANS var "ett annat barn" (personlighetsförändrade), 67%



KRISTIN GRANLI



KATRIN PETERSSON



BIRGITTA AUPEIX



AMANDINE X

beskrev det som att leva i en mardröm och 61% som det värsta någonsin som hänt dem. Hon tog upp att de sjuka barnen kan vara rädda för medicinska interventioner, förlusten av vänner och förlusten av färdigheter. Rädslan för att barnet ska få ett skov gör att det är viktigt att behandla, eftersom skov kan vara så traumatiserande för alla familjemedlemmar.

Hon nämnde också den frustration många föräldrar känner i kontakt med hälso- och sjukvård, att man måste dra sin historia många gånger för många olika läkare, att man ofta inte känner sig lyssnad på och ibland inte trodd. Anhörigbördan vid PANS är mycket stor och förutom att separationsångest och risk för att barnet skadar sig gör att barnet behöver samma tillsyn som ett litet barn, behöver man också ofta skydda syskon från våld och aggressivitet.

Birgitta Aupeix är mamma till Amandine som har PANS. Hon berättade om resan från att vara privilegierad psykolog med hög lön, ett lyckligt äktenskap och två barn till en misär med en svårt sjuk dotter som tillbringat fyra år inom slutenvård och varit nära att dö två gånger. Efter 15 års sjukdom

fick Amandine äntligen rätt diagnos och adekvat behandling. Idag mår Amandine mycket bättre även om hon fortfarande får skov med symtom i perioder. Birgitta Aupeix har skrivit boken "Hur i helvete kunde det bli så här?" (Pavus Utbildning, 2018).

Efter Birgittas presentation sjöng Amandine två egna sånger. Amandines musik finns på Spotify, under hennes artistnamn **Amandine X**.

REFERENSER:

PANS from the inside. Bilder gjorda av barn med PANS och syskon till barn med PANS.

Kan ses på sane.nu/exhibition-pans-from-the-inside/

Som i en mardröm. Rapport från enkätundersökning. Sane – förbundet autoimmuna encefaliter med psykiatrisk presentation, 2017. Rapporten är nedladdningsbar som PDF via sane.nu/om-sane/sanes-rapport/

Birgitta Aupeix. *Hur i helvete kunde det bli så här? – Om en okänd sjukdom och svensk psykiatri*. Pavus Utbildning, 2018.

DIAGNOSKRITERIER

DIAGNOSTISKA KRITERIER FÖR PANS

Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome

1. Akut, dramatisk debut av tvångssyndrom eller av ett allvarligt begränsat födointag.

2. Samtidig förekomst av övriga neurologiska/psykiska symtom, med likartad svår symtombild och akut debut, som inkluderar minst två av nedanstående symtom:

- Ångest
- Emotionell labilitet och/eller depression
- Irritabilitet, aggressivitet och/eller svåra trotssymtom
- En utvecklingsmässig tillbakagång i beteendet
- Försämrade skolprestationer
- Sensoriska eller motoriska avvikelser
- Somatiska tecken och symtom som inkluderar sömnstörning, enures eller ökad miktionsfrekvens

3. Symtomen förklaras inte bättre av någon känd neurologisk eller annan somatisk sjukdom, som Sydenhams korea, SLE eller Tourettes syndrom. Viktigt är att den diagnostiska utredningen vid misstänkt PANS är tillräckligt omfattande för att utesluta dessa och andra relevanta sjukdomar. De samtidigt uppträdande symtomens natur bör styra vilka undersökningar som krävs, t ex magnetkameraavbildning, lumbalpunktion, EEG eller andra diagnostiska test.

KÄLLA

Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom, Socialstyrelsen 2016

DIAGNOSTISKA KRITERIER FÖR PANDAS

Pediatric Autoimmune Disorder Associated with Streptococci infection

1. Kliniskt signifikanta tvångstankar, tvångshandlingar och/eller tics.

2. Ovanligt abrupt symtomdebut och en recidiverande symtomkurva. Både under den initiala debuten och vid recidiv, ”exploderar” symtomen i svårighetsgrad och når vanligen maximal styrka inom 24–48 timmar. Mellan episoder minskar symtomen vanligen avsevärt, och försvinner ibland helt.

3. Prepubertal debut (det finns undantag till detta kriterium). Kan förekomma hos tonåringar och vuxna.

4. Association med andra neuropsykiatriska symtom. Olika kombinationer av neuropsykiatriska symptom förekommer, såsom tvångssyndrom + tics + ADHD-liknande symtom; eller OCD + svår separationsångest + nattenures; eller tvångssyndrom + tics + hyperaktivitet + utvecklingsregression. Börjar inom 1–2 dagar från debuten av tvång, med lika dramatisk, plötslig debut.

De vanligaste associerade symtomen är:

- Svår separationsångest.
- Generaliserad ångest, ibland med panikreaktioner.
- Motorisk hyperaktivitet, abnorma rörelser, rastlöshet.
- Sensoriska avvikelser, t.ex. överkänslighet för ljus eller ljud, förvrängd visuell perception, och ibland syn- eller hörselhallucinationer.
- Koncentrationssvårigheter, försämrad förmåga i skolarbetet, särskilt i matematik och visuo-spatiala uppgifter.
- Tåta urinträngningar och nydebut av nattenures
- Irritabilitet (ibland med aggression) och emotionell labilitet. Abrupt debut av depression med suicidtankar.
- Utvecklingsregression med humörsutbrott, ”baby talk” och försämrad handstil.

5. Association med streptokockinfektion.

INDEX

A

abcesser 13
ABC (Aberrant Behavior Checklist) 32
aciklovir 37
adhd 5, 18, 26
ADL-färdigheter 38
affektiva störningar 5, 11
aggressivitet 11, 39
agitation 35
agranulocytos 18
aktivitetsutförande 38, 39
akupressur 16
allergi 41, 52
Alzheimers sjukdom 14, 27
amoxicillin 54
amygdala 54, 55
anhörigbörda 11, 14, 19, 34, 38, 58
anorexi 5, 16, 35
antibiotika 6, 13, 26, 53, 54
antifosfolipidsyndrom 11
anti-GCPR 42
antihistaminer 42, 50, 52
anti-histonantikroppar 12
antikroppar 20, 22, 30, 43, 51
antikroppar mot NMDA-receptor 49
anti-NMDA-receptorencefalit 34, 20, 55
antinukleära antikroppar 12
anti-thyreoglobulinantikroppar 12
anti-TPO 12, 42, 49
aptit 15
arbetsterapi 38
ARFID 16, 41
artrit 8, 10, 11, 30, 55
atrofi 6, 10
autism 26, 30, 31, 37, 51
autistisk regression 35
autoantikroppar 12, 23, 30, 31, 32
autoimmuna sjukdomar 10, 13, 30, 43, 48, 49
autoimmun encefalit 20, 35, 36, 53
autoimmun encefalopati 32
autoimmun psykos 36
autoimmun tyreoidit 11, 18, 50
autonoma nervsystemet 40
autonom dysfunktion (se också dysautonomi) 34, 35, 36
aversion mot viss mat/födoämnen 15
azitromycin 54

B

basala ganglierna 5, 6, 10, 20, 53, 54
B-celler 56
begåvning 55
Behçets sjukdom 12
Beightonskalan 41
beteendemässig regression 11

biofeedback 16
bipolära tillstånd 5, 18, 37
biverkningar 56
blod-hjärnbarriären 5, 20, 21, 22, 35, 54, 55

C

CBI (Caregiver Burden Inventory) 13, 14
celiaki 11
cerebellum 30
cerebral folatbrist (CFD) 31
cerebrospinalvätska (CSV) 8, 30, 36
CGI-S (The Clinical Global Impression – Severity scale) 44
cirkulerande immunkomplex 8
citalopram 19
cortex 54
cox-hämmare 9, 45
Cunninghampanelen 28, 29, 32
cyklofosamid 50
cytokiner 21, 22, 23, 30, 43, 55

D

darting tounge 9
debut 5, 7, 29
depression 19, 49
dermatomyosit 44
diabetes 11
djurmodeller 20
DSM 16, 35, 49
dysautonomi 35, 41
dyskinesi 34, 36
dystoni 10

E

EEG 36
effektormekanismer 23
EKG 42
ekololali 35
encefalopati 53
endokardit 4
entesitrelaterat artrit 11
enures 4, 11
epileptiska anfall 34, 36
ERP (exponering och responsprevention) 19
erythema marginatum 10, 55
escitalopram 19
ESSENCE 25
exekutiva funktioner 39

F

fatigue 41, 55
ferritinnivåer 42
fibromyalgi 12
fluoxetin 19

folat 30, 31
folatmetabolism 30, 33
folatreceptor-alfa 31
folinsyra 31
folsyra 30
funktionell störning 50
försämrade skolprestationer 11

G

genetik 11–12, 24, 56
glukosupptag, nedsatt 50
glymfatiska systemet 40
grovmotoriska svårigheter 39
guanfacin 13, 47
Guillain-Barrés syndrom 44

H

H1N1 (svinfluensa) 40
hallucinationer 11, 26, 27, 34
halsfluss 13
Hashimoto-encefalopati 50
Heller syndrom 25
herpes simplexencefalit 37
herpesvirus 37
hetsätning 16
HLA (Human Leukocyte Antigen) 11, 12, 34
HRT (Habit Reversal Training) 19
hudförändringar 10, 12, 41, 42
hypermobilitetssyndrom (HSD) 41
hypotalamus 55
hypotoni 4

I

ICD-10 35
immunbrist 13, 51
immunceller 20, 21
immunisering 21
immunkomplex 8, 12, 13
immunoglobulin 13, 32, 43, 44, 45, 55
impetigo 13
incidens 5
infektioner 37
inflammation 23, 24
interleukin-1 23
irritabilitet 11
IVIG 13, 43, 44, 55, 57

J

juvenil dermatomyosit 44

K

kardit 9
katatoni 26, 34, 35, 36, 49
Kawasakis sjukdom 43, 45

KBT 13, 19, 27, 47
 Kleine-Levins sjukdom 25
 klindamycin 54
 klonidin 13
 klozapin 18
 kognitiv dysfunktion 36, 41
 komplementaktivering 8
 komplementsystemet 43
 konversionssyndrom 27
 korea 4, 9, 15, 47, 55
 koreiforma rörelser 4, 9
 kortikosteroider/kortison 13, 35, 42, 47, 50
 kroppsuppfattning 16

L

la belle indifference 27
 leukopeni 12
 lillhjärnan 30
 litium 18
 livedo reticularis 12
 LP 36, 47
 lymfopeni 12

M

magsmärtor 41
 malignt neuroleptikasyndrom 36
 mani 18
 mastcellaktivering 42
 mastocytos 50
 MCAS 42
 melatonin 47
 meningit 26
 metabolisk stress 23
 migrerande polyartrit 10
 milkmaids grip 9, 55
 misofoni 5
 mjölkproteinfri diet 31, 32
 molekyllär imitation 5
 MRI 36
 MS 10, 20, 21, 22, 49
 muskuloskeletal störning 11
 mykoplasma 4, 13
 mykoplasmapneumoni-encefalit 25

N

naglar 12
 NK-celler 12
 NLRP3 23, 24
 NMO-spektrumtillstånd 27
 NSAID 8, 13, 45, 47, 56
 nucleus caudatus 6
 nässelutslag 11, 42

O

OCD 4, 5, 8, 10, 15, 18, 25, 26, 37, 41, 44, 47, 49, 51
 ortostatisk intolerans 41
 otit 13
 overflow dystonia 9, 10

P

Pandemrix 40, 41
 panikattacker 27
 PANS Research Consortium, PRC 6
 parenteral nutrition 17
 Parkinsons sjukdom 11
 pepparmyntsolja 17
 perianal strep 13
 petekier 12
 PITANDS 5
 plasmaferes 35, 43, 44
 PNISSI 27
 polyuri 11
 POTS 41
 primär immunbrist 13, 51
 procedurellt lärande 10
 processhastighet 56
 psoriasis 30
 psoriasisartrit 11
 psykoedukativa insatser 19
 psykos 8, 18, 34, 35, 36, 40, 49, 51
 psykotiska symtom 11, 25, 34, 39

R

reaktiv artrit 11
 regressiv autism 25
 REM sömnbeteendestörning 11
 restriktivt födointag 5, 10, 15
 Retts syndrom 14
 reumatisk feber 4, 10, 54
 rituximab 27, 43, 51, 56
 rädsla att kräkas 15
 rädsla för smitta 15

S

schizofreni 26, 34, 35
 sekundär immunbrist 51
 selektivt ätande 15
 sensoriska/motoriska avvikelser 11
 separationsångest 17
 sertralin 19
 sinuit 13
 sjukdomsförlopp 6, 1, 29
 självmordsförsök 26
 självmordstankar 29
 självskadebeteende 39
 SLE 8, 12, 13, 50, 53
 småkärlsvaskulit 8, 12
 smärta 8, 10, 27, 39, 41, 48
 smärttillstånd 11, 12, 13, 41
 Social Responsivness Scale (SRS) 32
 somatiska symtom 11
 spanska influensan 40
 spondylartrit 8, 11, 12
 SSRI 13, 19, 27, 47, 56
 stamning 49
 streptokockartrit 54
 streptokockbärare 6
 streptokocker 6, 21, 26
 streptokockinfektion 5, 6, 9, 12, 20, 26
 striatum 6, 10

stående Romberg 9
 stödverksamhet 57
 störning av hunger- och
 mättnadssignaler 15
 subakut debut 7
 subkutana noder 10, 55
 subkutant immunoglobulin 46
 svininfluensa 40
 sväljsvårigheter 15
 Sydenhams korea 4, 5, 9, 20, 21, 22, 25, 34, 54, 55
 symtomdebut 5, 28, 55
 systemiska autoimmuna sjukdomar 34
 systemisk inflammation 8
 sömnstörning 41
 sömnsvårigheter 11

T

takykardi 41, 42
 tankestörningar 11, 34
 T-celler 21, 56
 Th17 21
 tics 5, 25, 39, 41, 47
 TILT-test 41
 touchdown sign 10
 Tourettes syndrom 5
 toxoplasma 37
 trombocytopeni 12, 43
 trombocytos 12
 trotssyndrom 18
 trötthet 13, 25, 39
 tumör 36
 tungfascikulationer 9
 tyreoidit 11, 18, 50
 tåinfektion 13

U

ulcerös kolit 30
 urinblåsan 11
 urticaria 11

V

vaccination 6, 41
 vagusnerven 40
 valvulitis 9
 vanföreställningar 11, 34
 VGCK-antikroppar 35
 viktnedgång 15
 visuospatila färdigheter 27, 56

Å

ångest 10, 16, 35, 39, 41

Ä

ätstörning 15, 16

OM SANE

Sane – Förbundet autoimmuna encefaliter med psykiatrisk presentation är en ideell rikstäckande förening med kansli i Stockholm. Sane har också lokalföreningar i flera regioner.

Sanes främsta mål är tillgång till tidig diagnos och behandling för personer med neuroinflammatoriska och autoimmuna tillstånd med psykiatriska symtom, som exempelvis PANS, Sydenhams korea och autoimmuna encefaliter.

Sane arbetar såväl med att stödja och råda familjer vars barn drabbats av PANS som med att sprida kunskap och information. Vi samarbetar med läkare och forskare, och med andra intresseorganisationer.

Medlemskap är öppet för alla som vill stödja förbundets syften. Medlemskap tecknas via hemsidan sane.nu. Vill du skänka en gåva kan du swisha till nummer 123 321 2404. Om du inte har swish går det också bra att sätta in en summa via bankgiro 157-7956. Oavsett vilken metod du använder skriv gärna ”gåva” som meddelande.



Sane

www.sane.nu



Sane

Förbundet autoimmuna encefaliter
med psykiatrisk presentation
www.sane.nu

PANS kan betecknas som en autoinflammatorisk sjukdom som ofta utlöses av infektion och kan ge svåra psykiska symtom. Huvudsymtomen är plötslig debut av tvång (OCD) och/eller tics och/eller restriktivt födointag. Andra symtom är ångest, psykotiska symtom, depression (inklusive suicidalitet), koncentrations-svårigheter, sensoriska och motoriska symtom, förlust av färdigheter och försämrade skolprestationer, utvecklingsmässig regression, aggressionsutbrott och ett antal kroppsliga symtom som sömnproblem, smärttillstånd och symtom från urinblåsa. Immunpsykiatri är ett bredare paraplybegrepp för det växande forskningsområde som handlar om immunologiska orsaker bakom psykiatriska tillstånd, här ingår till exempel autoimmuna psykoser.

Sane anordnade hösten 2019 en internationell konferens med fokus på PANS och immunpsykiatri. I den här rapporten finns artiklar på svenska som återger föreläsningarnas innehåll. Konferensen var LIPUS-certifierad och stöddes av främst Arvsfonden, men också av Vetenskapsrådet, Malmö stad och Region Skåne.

ISBN: 978-91-519-4474-6

**MED
STÖD
FRÅN**



**ALLMÄNNA
ARVSFONDEN**