

# PANS/PANDAS

## Ett neuroinflammatoriskt tillstånd med psykiatriska symtom

28 april 2021

Henrik Pelling



Sane

Förbundet autoimmuna encefaliter  
med psykiatrisk presentation

**Pediatric  
Autoimmune  
Neuropsychiatric  
Disorder  
Associated with  
Streptococcus**

Susan Swedo 1998



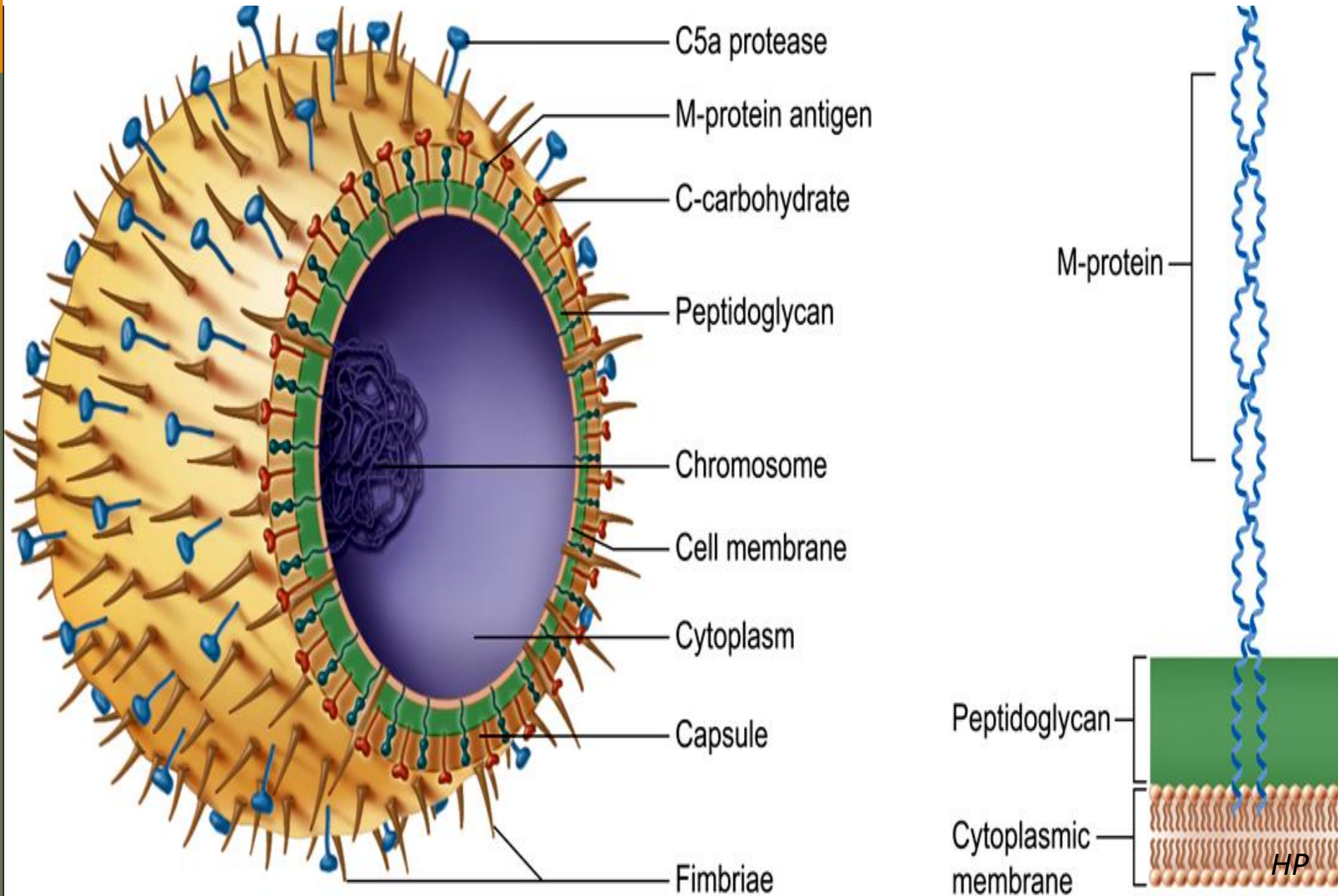
# Vi startade ett behandlingsteam för OCD/Tourette i Uppsala 1995

En del fall var verkligen annorlunda.  
De började akut med en allvarlig mix av psykiatriska och neurologiska symtom

# Susan Swedo Gunilla Gerland 2013



# Streptokocker





Streptokocker

Bärare utan  
symtom

Halsfluss

Scharlakansfeber





# Scharlakansfieber

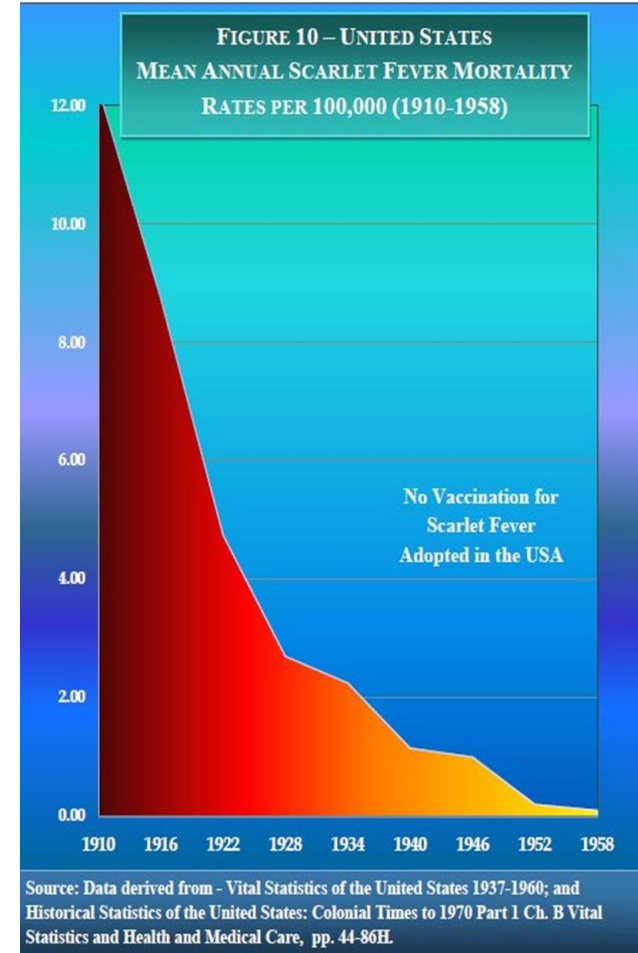


# Scharlakansfeber

Isolering Karantän

Penicillin till patient och omgivning

Uppföljning, äggvita i urin





# Sydenhams korea (Danssjuka)

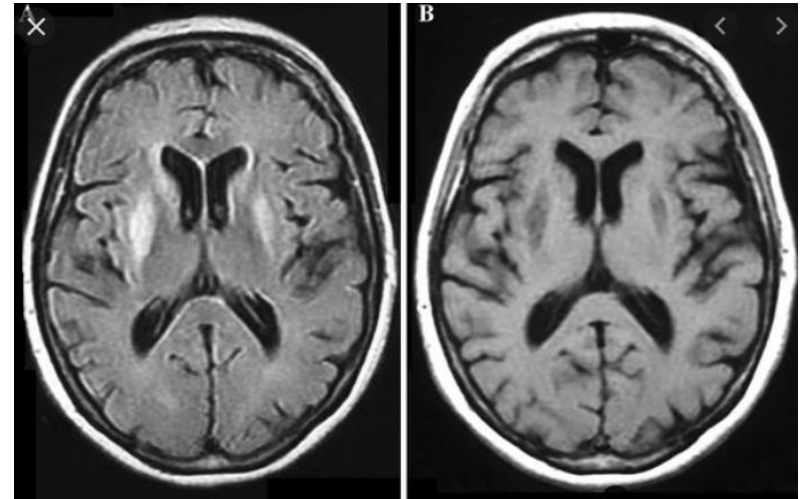
## 2-3 månader efter streptokockinfektion

Sydenham beskrev  
1676 patienter med  
korea, OCD,  
humörsvängningar,  
hjärtproblem och  
hudförändringar.



Thomas Sydenham

# Sydenhams korea



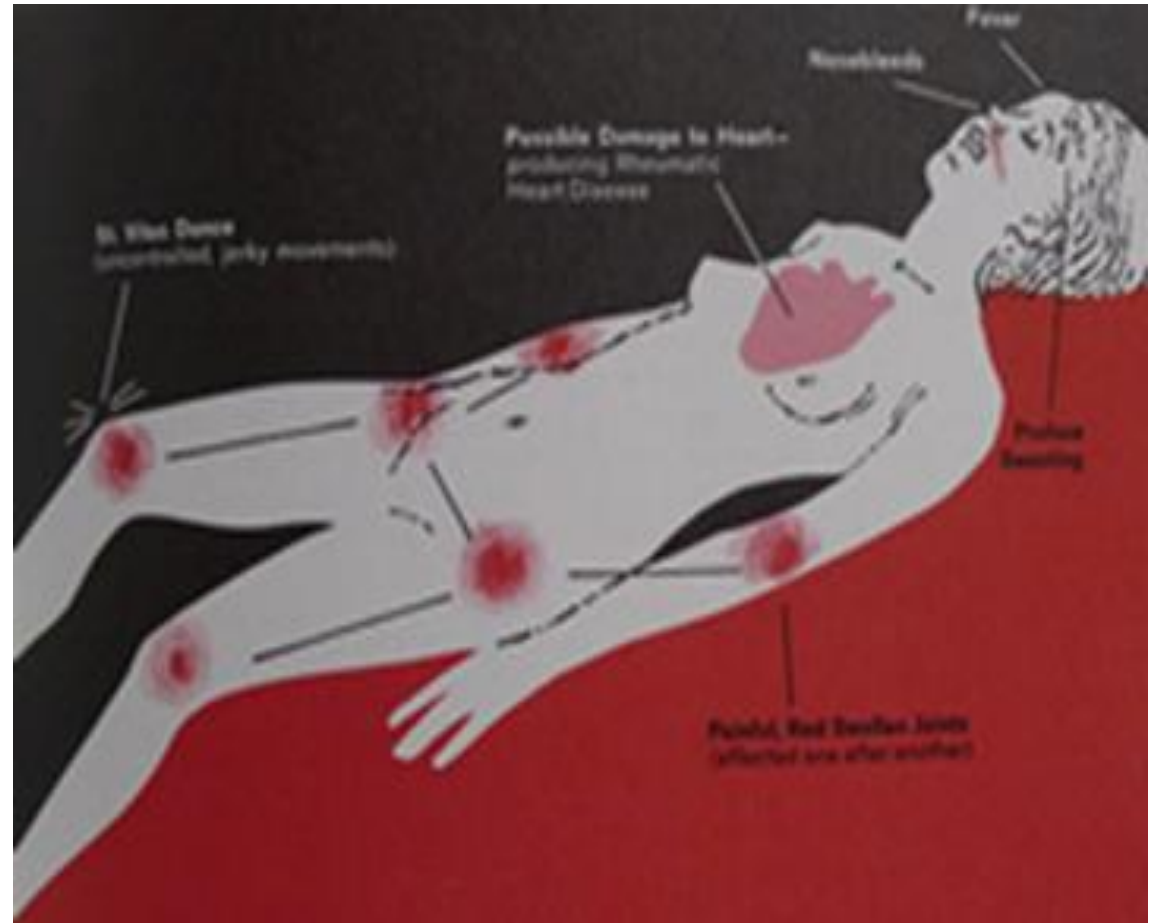
# Reumatisk feber cirka 10 dagar efter streptokockinfektion

Ledbesvär

Hjärtproblem

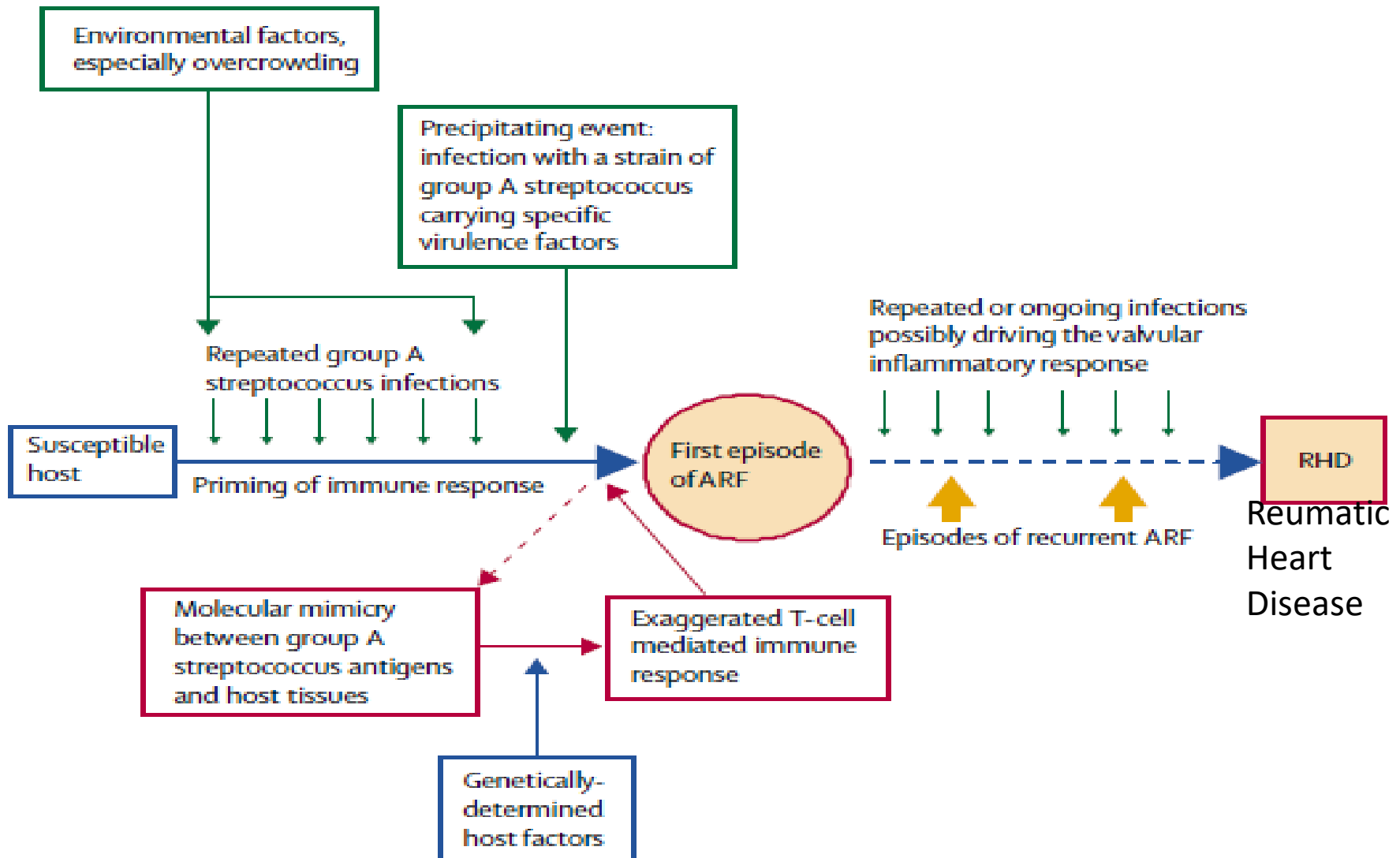
Hudutslag

Korea



Penicillin under lång tid för att skydda mot hjärtfel

# Acute rheumatic fever Lancet 2005;366:155-68



# Begrepp

## **PANS**

Pediatric Acute Onset  
Neuropsychiatric Syndrom

## **PANDAS**

Pediatric Autoimmune  
Neuropsychiatric Disorder  
Associated with  
Streptococcal Infection

PANDAS är en undergrupp till PANS



# PANS (Swedo, et al 2012)

- I. Urakut insättande OCD och/eller restriktivt ätande
- II. Samtidig och plötslig debut av andra, svåra neuropsykiatriska symtom; minst två från följande sju kategorier:
  - (1) Påtagligt förhöjd ångestnivå
  - (2) Emotionell labilitet och/eller depression
  - (3) Irritabilitet, aggression och/eller svårt trotsbeteende
  - (4) Tillbakagång i utvecklingsnivå/beteende
  - (5) Försämring av skolprestationer
  - (6) Sensoriska och motoriska avvikelser
  - (7) Somatiska symtom inkluderande sömnstörning, enures eller täta trängningar
- III. Symtomen kan inte förklaras av annat tillstånd som ex Sydenhams chorea, SLE, Tourettes syndrom.



# Jenny Frankovich

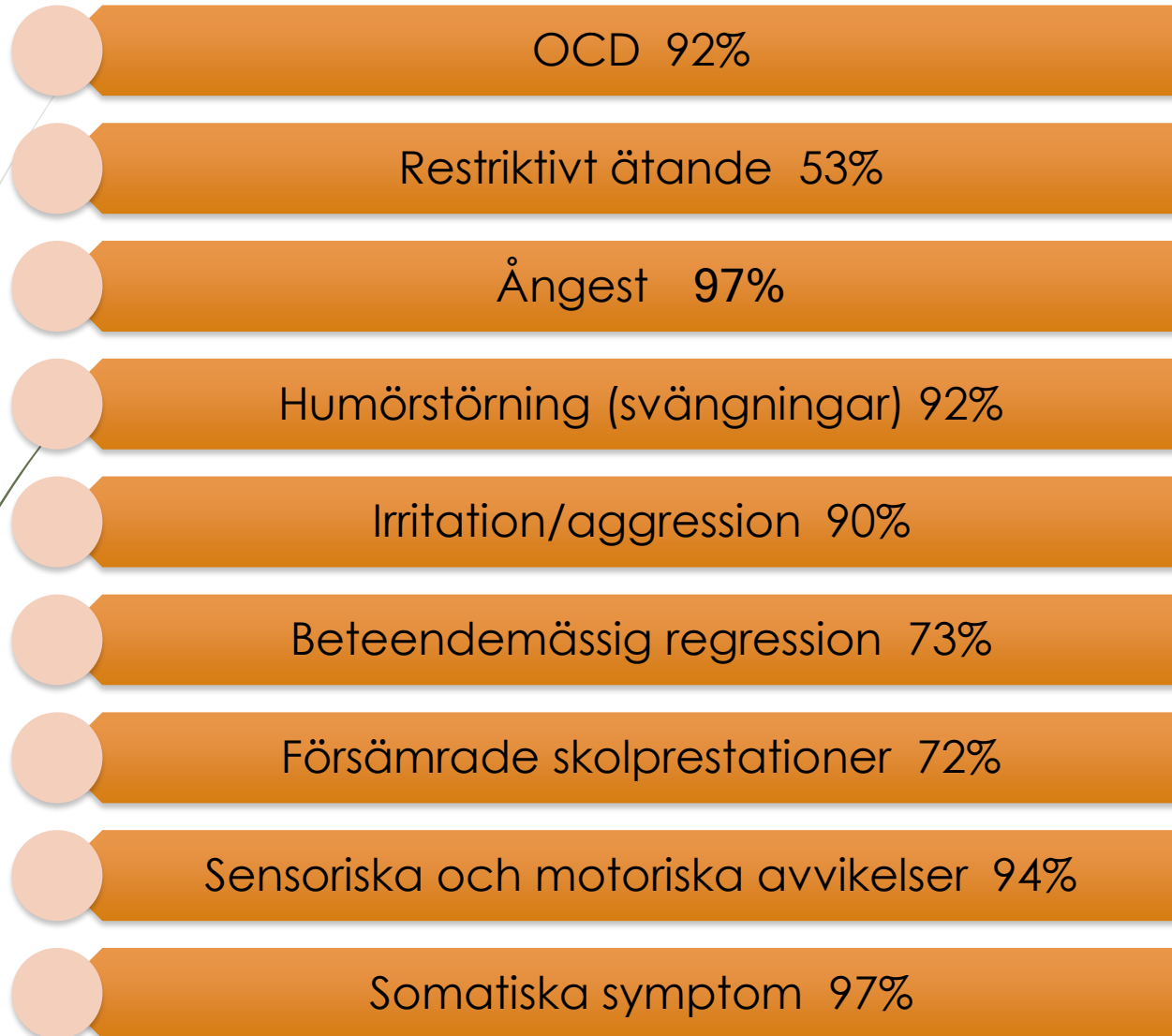
## PANS-kliniken Stanford



Stanford  
Children's Health

Lucile Packard  
Children's Hospital  
Stanford

# Symptom (Stanfords grupp 2017)



## PANS Clinic Stanford

De första 52 patienterna:



80% återkommande/tillfrisknade

9% kroniskt, konstant

11% progressiv utveckling

63% har infektion vid försämring


## PANS Clinic Stanford

De första 52 patienterna:




Grupp A streptokocker	67%
Mycoplasma IgM	15%
Urinvägsinfektion av virus	55%
Bihåleinflammation	36%
Öroninflammation	15%
Övriga: Babesios, impetigo, klamydia, lunginflammation, tandinfektion, vaccination, allergisk reaktion	





# Sömn (93%)



Sömdlöshet

Mardrömmar

Rastlös sömn

Omvänd sömncykel

Apne

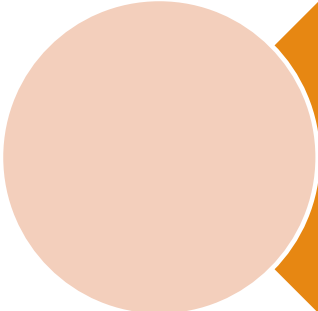
REM beteendestörning



# Restriktivt ätande



Tvångsmässig rädsla för  
smitta/förorening



Rädsla för att svälja,  
kvävning, kräkningar  
(ofta kopplad till  
Sensoriska fenomen  
(uppfattad konsistens  
eller utseende av maten)

# Kraftig tillbakagång



# Man delar in PANS i olika allvarlighetsgrader

## ➤ **"Mild" PANS/PANDAS**

Tvångssymtom kan uppta 1–2 timmar per dag men skapar inte stort lidande eller påverkar den generella funktionen. Symtomen faller oftast inom ramen för "besvärligt men uthärdligt".

## ➤ **Måttlig till allvarlig PANS/PANDAS**

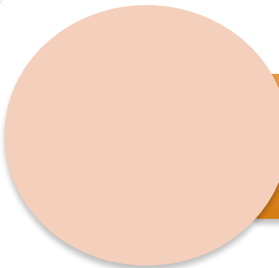
Barn med måttliga till allvarliga symtom på PANS/PANDAS har symtom som skapar lidande och nedsatt funktion men ändå upplevs hanterbart av barnet själv och familjen. Tvångssymtomen kan uppta 50–70% av barnets vakna tid. Ritualer och eller separationsångest kan hindra barnet från att lämna hemmet täta toalettbesök för att kissa, sömnstörningar, och nedsatt kognitiv funktion som leder till svårigheter i skola (t ex skrivsvårigheter, förlust av matematik- och läsfärdigheter, och minnesproblem). För många barn i denna grupp är emotionell labilitet, irritabilitet och aggressivitet de mest problematiska symtomen.

## ➤ **Extrem eller livshotande PANS/PANDAS**

Definition: Barn med extremt allvarliga symtom på PANS/PANDAS lider av tvångssymtom 90–100% av sin vakna tid och har ett omfattande lidande kopplat till separationsångest, generaliserad ångest, depression och emotionell labilitet. Barn som har ett begränsat vätske- och födointag (oftast på grund av rädsla för smitta, att kvävas, att kräkas eller liknande) kan utveckla uttorkning, signifikant viktförlust (mer än 10% av kroppsvikten) och fysiska tecken på att det är ett livshotande tillstånd. Extrem irritabilitet, minnessvårigheter, aggressivitet, emotionell labilitet, tankar på våld, hallucinationer och/eller vanföreställningar, förstärkta sinnesintryck, motoriska störningar (av koreatyp, dystoniska och stereotypa) och tics. Vissa barn har stora svårigheter att gå och/eller sitta utan stöd. Symtomen orsakar inte bara stort lidande för barnet och vårdnadshavare, utan kan också förhindra barnet från att lämna hemmet, gå i skolan och utföra ADL (t ex duscha, äta, gå på toaletten). En kombination av ökad impulsivitet, beteendemässig regression, humörsvängningar och irrationella rädslor kan leda till livshotande impulsiva handlingar.



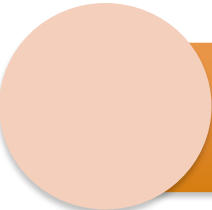
# Hur ställs diagnos?



Diagnosen ställs endast utifrån karakteristiska symtom med hastigt utvecklade neurologiska och psykiatriska symtom



Leta ordentligt efter infektion och behandla med antibiotika vid behov.



Behandla inflammationen i hjärnan. Resultat styrker ifall det handlar om en autoimmun process.



I forskningsfronten finns undersökningar med PET,MR och immunologiska prov



# PANS – inflammation i basala ganglierna

Basala ganglierna  
dämpar och prioriterar  
motorik, känslor och tankar  
viktiga för överlevnaden



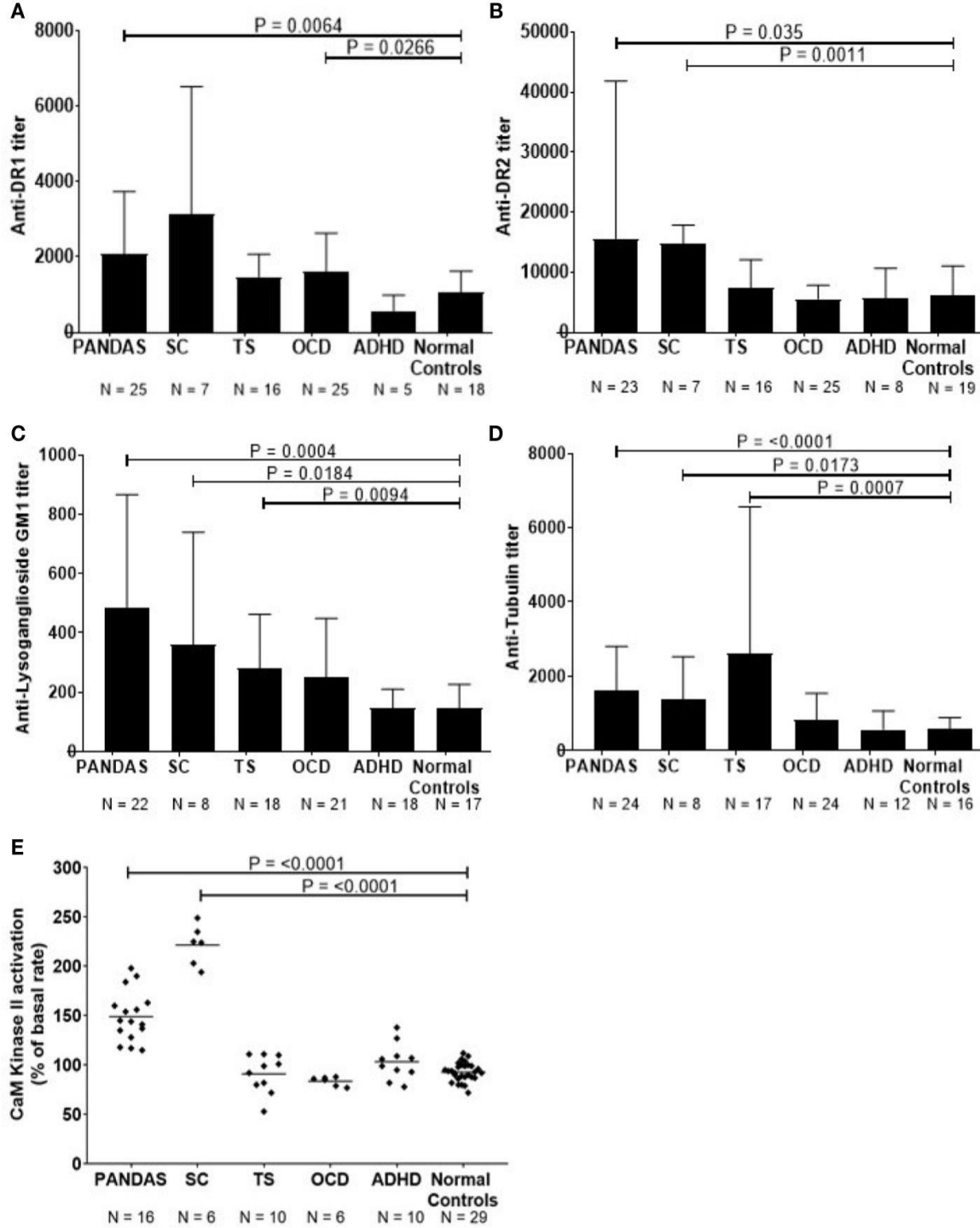
# Med PET-teknik har man visat att det finns en autoimmun inflammation i basala ganglierna vid PANDAS

*Kumar A, Williams MT, Chugani HT. Evaluation of basal ganglia and thalamic inflammation in children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and Tourette syndrome: a positron emission tomographic (PET) study using  $^{11}\text{C}$ -[R]-PK11195. J Child Neurol. 2015;30(6):749-756.*

➤ Antikroppar kan inte ge en definitiv PANDAS-diagnos men antikroppar mot dopamin D1 och D2, lysogangliosid, antitubulin och CaM Kings II avspeglar i många fall sjukdomsintensiteten och kan bidra till diagnosen.

➤ Autoantibody Biomarkers for Basal Ganglia Encephalitis in Sydenham Chorea and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Streptococcal Infections

Jennifer L. Chain et al  
Front. Psychiatry, 24 June 2020



Med en speciellt känslig magnetkamerateknik (Diffusion Weighted Imaging (DWI) har man kunnat påvisa svullnad i basala ganglierna, talamus och amygdala vid PANS som stämmer med den kliniska bilden med bland annat OCD, emotionell labilitet och sömnstörningar.

*Association of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome*

*With Microstructural Differences in Brain Regions Detected*

*via Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging*

*JAMA Network Open. 2020;3(5)*

IgG-antikroppar från barn med PANDAS binder sig specifikt till kolinerga interneuron i basala ganglierna. Denna bindning reduceras efter behandling med IVIG


*Antibodies From Children With PANDAS Bind Specifically to Striatal Cholinergic Interneurons and Alter Their Activity*

*Jian Xu, Ph.D., Rong-Jian Liu, Ph.D., Shaylyn Fahey, B.S., Luciana Frick, Ph.D., James Leckman, M.D., Ph.D., Flora Vaccarino, M.D., Ronald S. Duman, Ph.D., Kyle Williams, M.D., Ph.D., Susan Swedo, M.D., Christopher Pittenger, M.D., Ph.D. The American Journal of Psychiatry Jun 2020*






# Behandling för att lugna immunsystemets felreaktion

- Antiinflammatoriska  
värktabletter
  - Kortison
  - Intravenöst gammaglobulin
- 



# Behandla psykiatriska symtom

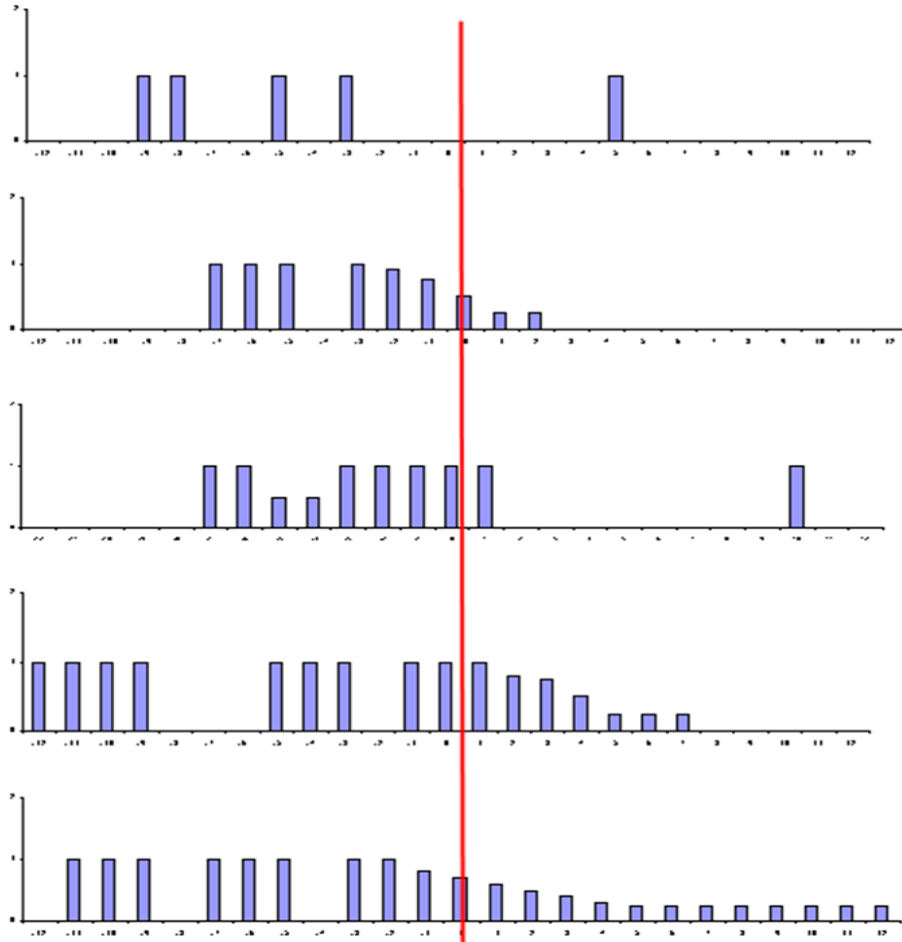
- KBT
  - Låg dos psykofarmaka
  - Stöd till familjen
  - Stöd i skolan
- 

# Antibiotikabehandling

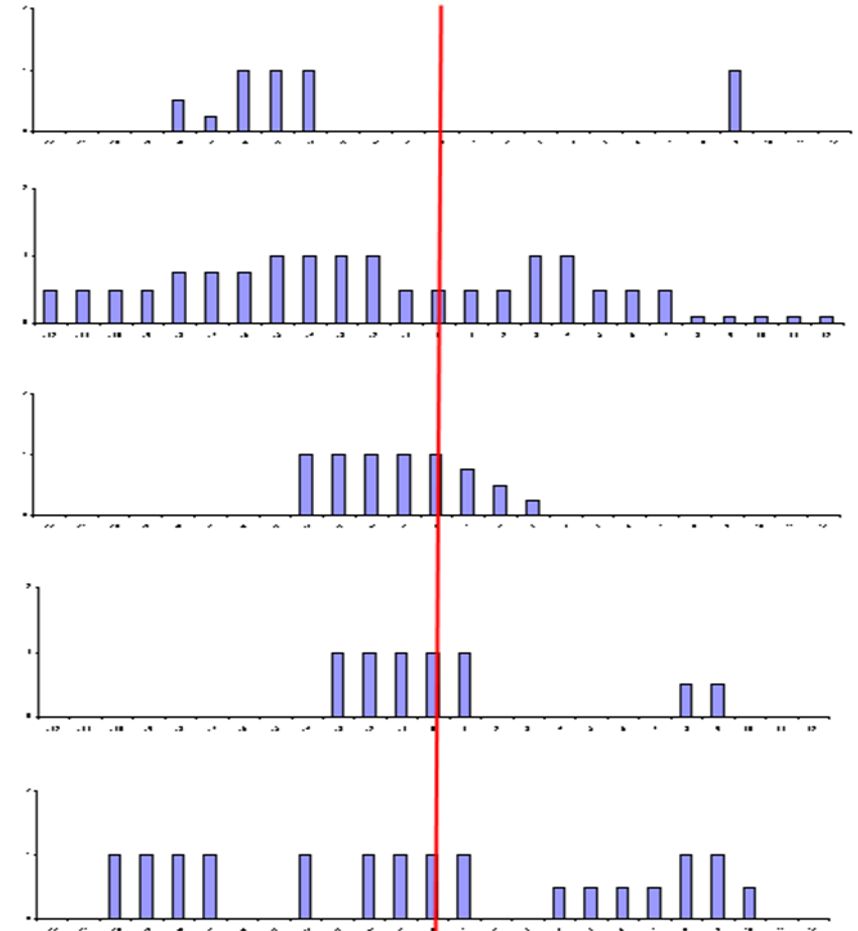
Modell från reumatisk feber och Sydenhams korea  
där antibiotikabehandling är standard

Skydda under längre tid för nya infektioner

# Ett års studie med penicillin



# azitromycin



*Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders Lisa A Snider , Lorraine Lougee, Marcia Slattery, Paul Grant, Susan E Swedo Biol Psychiatry. 2005*

# Ett exempel på ett sådan uppmuntrande resultat är den IVIG-studien som presenterades på AAP:s konferens i oktober 2019. En större amerikansk IVIG-studie pågår.

## Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) as a Post-Infectious Autoimmune Disease: Benefits of Intravenous Immunoglobulin (IVIG)

Isaac Melamed, MD, Roger Kobayashi, MD, Maeve O'Connor, MD, Ai Lan Kobayashi, MD, Andrew Schechterman, PhD, Melinda Heffron, Sharon Canterbury, RN, Holly Miranda, RN, Nazia Rashid, PharmD, MS

### Introduction

- In the late 1990s, a subgroup of children who presented with obsessive-compulsive disorder (OCD) and/or tic disorders following streptococcal infections were described, and the diagnosis pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) was developed to describe the disorder.<sup>1</sup>
- Due to difficulties in determining a relationship between strep infections and PANDAS symptoms, a new diagnosis, pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS), was developed to encompass the growing number of infectious agents potentially related to PANS onset.<sup>2</sup>
- Significant findings indicate a relationship between a post-infectious response and behavioral changes<sup>3,4</sup>; this suggests a form of post-infectious autoimmunity through molecular mimicry.<sup>5</sup>
- Given these findings, we hypothesized that an immune defect is the underlying mechanism leading to PANS.<sup>3</sup>
- Based on this hypothesis, we proposed a study to explore the efficacy of IVIG (Octagam 5%) for PANS treatment.

### Efficacy Endpoints

- Changes in Psychological Evaluation Scores from Baseline to Visits 7/8/9
  - Parent-Rated Symptom Survey
  - Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)
  - Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)
  - Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV (ADIS)
  - Clinical Global Impression (CGI)
  - Pediatric Acute Neuropsychiatric Symptom Scale Phone Interview Scores
  - Parent and Patient Artifacts (various)

### Results

- Total of 21 participants at 3 clinical sites.
- Mean age: 10.86 yrs; males (13 [62%]); females (8 [38%]).
- Mean follow-up time from Visit 0 to Visit 8 was 186 days (±13 days).
- Late follow-up (Visit 9) occurred 29-46+ weeks after last IVIG infusion to gather data on durability of response.

### Study Overview/Schematic

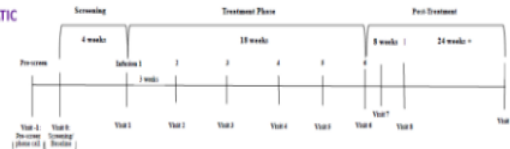
**OBJECTIVE**  
Evaluate the Benefit of Octagam 5% in Subjects with PANS Syndrome

**PARTICIPANTS**  
Male and Female Children Ages 4-16 Years with a Diagnosis of PANS

**DESIGN**  
A Multi-site, Open-Label, Pilot Study

**STUDY DRUG**  
Octagam 5% (1g/kg Body Weight Every 21±3 Days/6 Infusions)

#### STUDY SCHEMATIC



### Results (continued)

- The primary efficacy endpoints were determined by clinical observation, parent observation, validated psychometric assessments, and interviews by psychologists/psychiatrists.
  - Statistically significant improvements were demonstrated in all psychometric assessments from baseline as compared to Visit 7.
- Results from the **CY-BOCS assessment (Figure 1)** demonstrated significant reductions in obsessive thoughts and behavior at Visits 7/8/9 as compared to treatment initiation (baseline).
- Results from the **Parent-Related Symptom Survey (Figure 2)** demonstrated significant reductions in symptoms beginning at Infusion 3 through Infusion 6 (compared to baseline).
- Results from the **CGI Severity of Illness Scale (Figure 3)** demonstrated significant reductions from baseline as compared to results at Visits 7/8/9, as well as reductions in the follow-up period (Visit 7 to Visit 8; Visit 8 to Visit 9).
- Cunningham Panel (Moleculera Labs) (Figure 4 [Left])** - 100% of subjects demonstrated out of range results.
- Neural Zoomer (Vibrant Wellness) (Figure 4 [Right])** - 71.4% of subjects demonstrated out of range results.

Figure 1. CY-BOCS Assessment Results

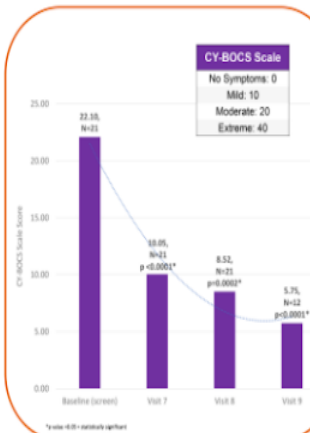


Figure 2. Parent-Rated Symptom Survey Results

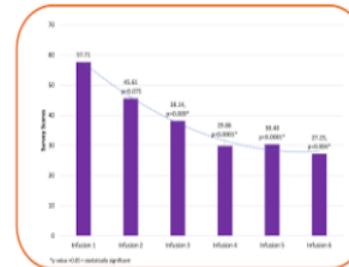
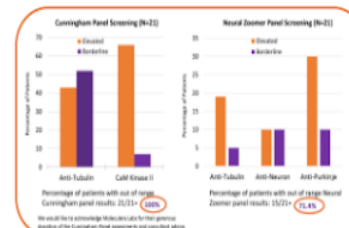


Figure 3. CGI Severity of Illness Scale Results



Figure 4. Brain Autoimmunity Results



### Conclusions

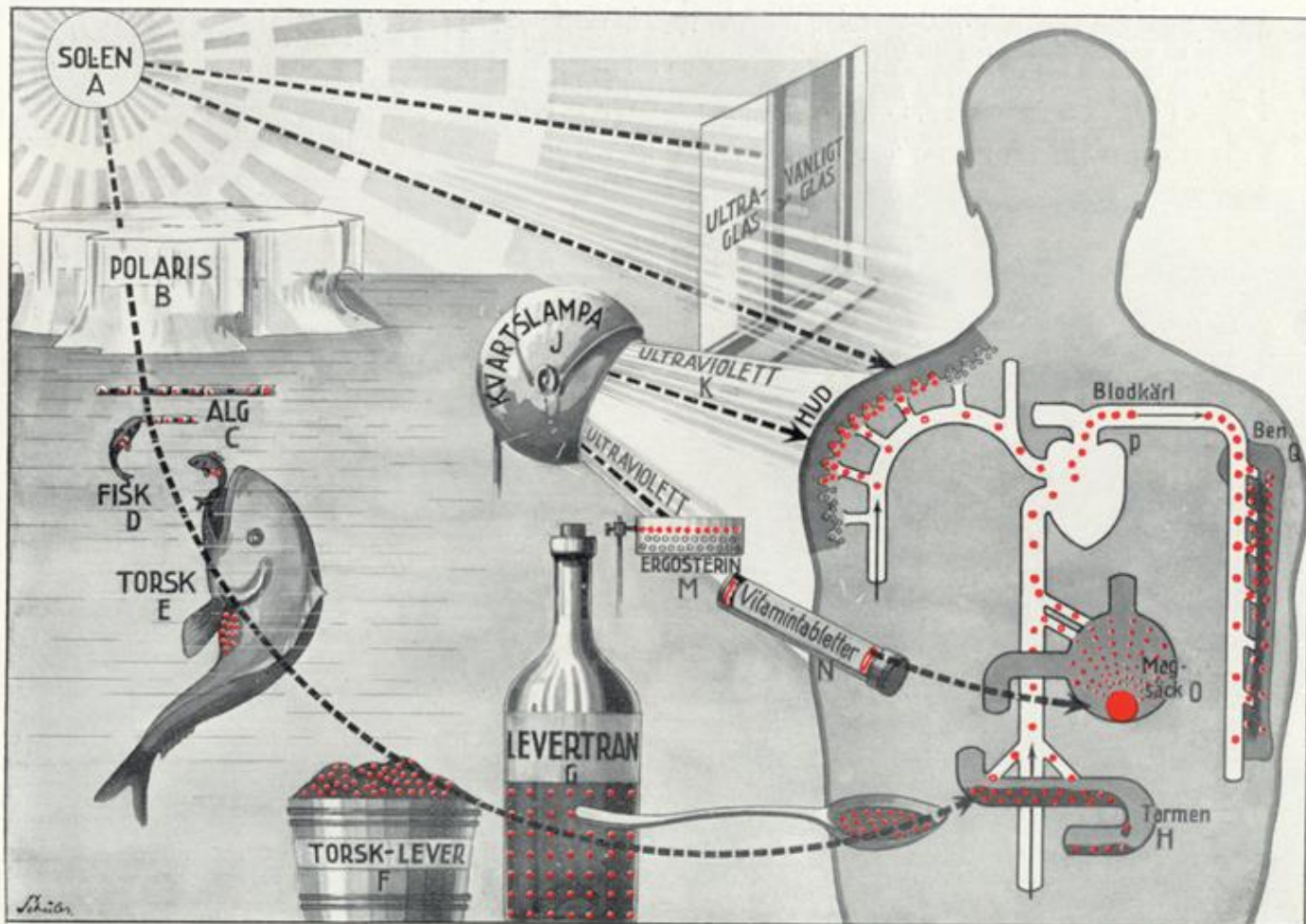
- In PANS patients, all psychometric endpoints studied exhibited statistically significant decreases following 6 cycles (infusions) of IVIG as well as durability of response for up to 46 weeks in a subset of subjects.
- Patients with PANS can benefit from a 6-cycle course of IVIG.
  - Provisional data demonstrate durability of the positive impact of IVIG treatment.
- PANS is an autoimmune disease; innate immunity and the complement system may play a role in the pathogenesis of PANS.

### References

- Swedo SE, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155:265-271.
- Swedo SE, et al. From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatr Therapeut*. 2012;2:2.
- Bronze MS, et al. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol*. 1993;152:2820-2828.
- Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illnesses. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:488-795.
- Melamed I. Alzheimer's of the immune system: a new variant of immune deficiency. *Immunother Open Acc*. 2016;2:2.

### Acknowledgments

This study was funded by a grant from Octapharma. Cunningham Panel laboratory assessments and consulting expertise were provided by Moleculera Labs. Dunwoody Consulting provided assistance with poster content, statistical analyses, and design.



Plansch XXVII. Det ultravioletta ljusets biologiska verkningar. (Förklaring se texten!)

Prova sådant som kan stärka immunförsvaret utan att skada. D-vitamin, omega-3, melatonin, kost eller tillskott som motverkar brister och sådant som är bra för tarmbakterierna.

# Psykiater



DSM-5 diagnos  
Psykoterapi  
Psykofarmaka

# Neurolog



Neurologstatus  
Lumbalpunktion  
Magnetkamera  
Hjärninflammation

# Reumatolog



Kroppsundersökning  
Prover  
Immunologiska  
inflammationer



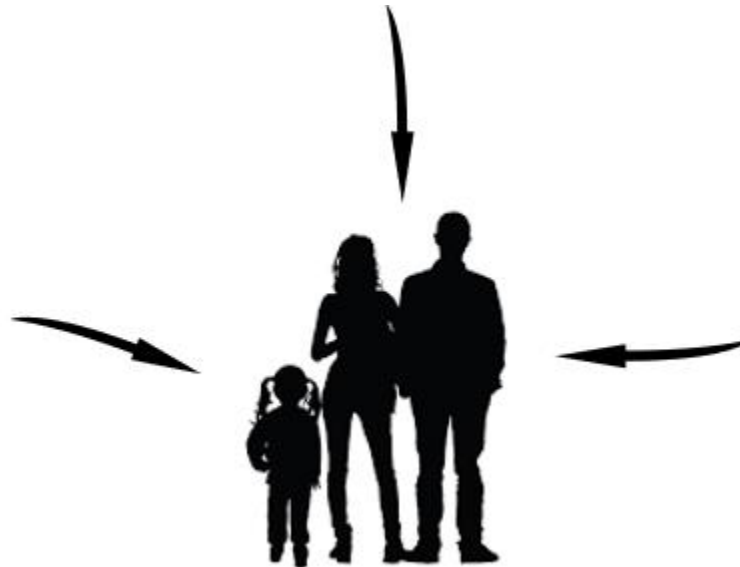
# Neurolog



# Psykiater



# Reumatolog







**The PANS/PANDAS flowcharts help clinicians diagnose their patients and determine the best course of treatment.**

[LEARN MORE](#)

PANDAS PHYSICIANS NETWORK



**PANDAS PHYSICIANS NETWORK**

<https://www.pandasppn.org/>

# Sammanfattning

- ▶ Efter 25 år är det enbart en samling symtom som ger diagnosen PANDAS/PANS
- ▶ En omfattande forskning gör att vi vet mer om hyperinflammationen i basala delar av hjärnan.
- ▶ Metoderna att bekräfta diagnosen genom hjärnavbildningar och immunologiska test går framåt men avgör inte diagnosen
- ▶ Kunskapen gör att allt fler upptäcks tidigt
- ▶ Erfarenheterna av vilka behandlingar som fungerar växer genom uppföljningar från olika kliniker, genom nätverk av behandlare och genom rapporter från patienter och anhöriga

PANDAS PHYSICIANS NETWORK



**PANDAS PHYSICIANS NETWORK**