

Prevalens av PANS genom ökad kunskap om sjukdomen bland sjukvårdspersonal och elevhälsa i suicidpreventivt syfte

Samarbetsprojekt:



Maria Hellman
Specialistläkare Barn och Ungdomspsykiatri
Psykatripartners i Östergötland

Catrin Furuhjelm
Verksamhetsschef, PhD, Specialist i
Barnmedicin
H.K.H. Kronprinsessan Victorias Barn och
ungdomssjukhus

Catarina Löfgren
Projektledare och styrelseledamot
SANE, autoimmuna encefaliter med
psykiatrisk presentation

PANS =
Pediatric
Acute onset
Neuropsychiatric
Syndrome

PANDAS =
Pediatric
Autoimmune
Neuropsychiatric
Disorders
Associated with
Streptococcal Infections

PANS/PANDAS

En föreläsningssatsning som beviljats medel av Folkhälsomyndigheten.



Syfte:

- Att öka kunskapen om PANS/PANDAS inom regionen/länet Östergötland
- Att utforska **prevalensen** av tillståndet PANS i en väl avgränsad region
- Att genom ökad kunskap minska ev underupptäckt
- Att om möjligt minska riskerna med obehandlad PANS inkl risk för suicid

Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome

- Varför prata om PANS?
 - (Ny) okänd diagnos
 - Stort lidande och funktionspåverkan
 - Möjligt god och snabb behandlingseffekt
 - Tidig upptäckt
 - Samla patientgruppen för att lära mer
 - Bidra till forskning

Agenda

- Historik
- Definition
- Nuvarande kunskapsläge
- Hur ser PANS ut?
- Patientfall
- Vanlig OCD : PANS
- PANS i skolan
- Patientfall
- Immunopsykmottagningens arbetssätt (barn)
- Remissförfarande



Historik

<https://www.nimh.nih.gov/labs-at-nimh/research-areas/clinics-and-labs/pdnb/web.shtml>

- Forskare vid NIMH USA identifierade på 90-talet en mindre subgrupp bland en stor grupp barn med OCD
- Plötsligt och dramatiskt insjuknande istf gradvis insjuknande
- OCD och/eller tics debuterade “overnight and out of the blue and usually reached full-scale intensity within 24-48 hours.”

Forskargrupp:

Drs. Susan Swedo (barnläkare), Henrietta Leonard (barn och ungdomspsykiater), and Judith Rapoport (psykiater)

Swedos forskargrupp tyckte sig se ett samband med halsfluss och öroninflammation som föregått insjuknandet i tvångssyndrom. Man fokuserade på streptokockinfektioner när man namngav tillståndet PANDAS också eftersom tidigare kända autoimmuna tillstånd hade anknytning till streptokocker (reumatisk feber, glomerulonefrit och Sydenhams chorea).

Sydenham's Chorea



Group A
beta-haemolytic
Streptococcus



Brain basal ganglia



Choreiform movements

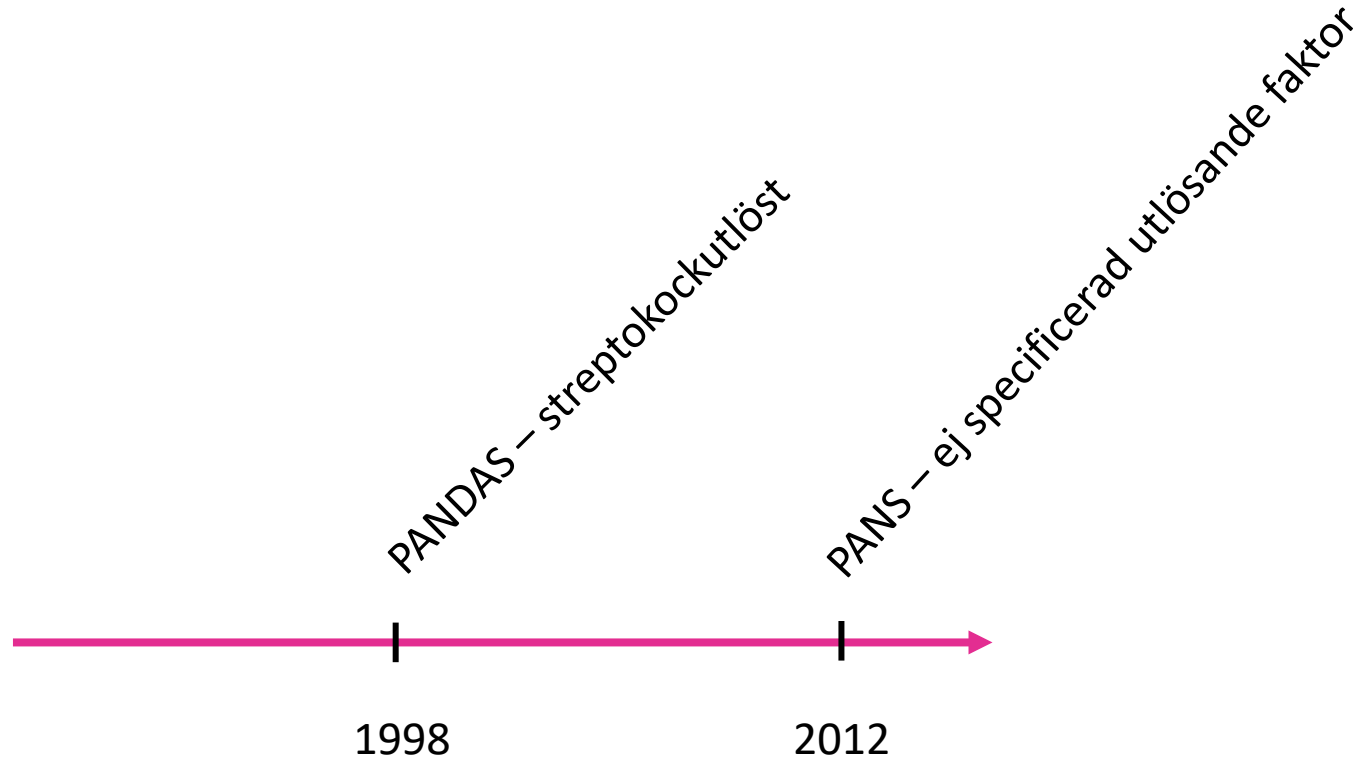


Antineuronal
antibodies

PANDAS Föreslagna diagnoskriterier

Pediatric autoimmune Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (Swedo et al, Am J Psychiatry 1998, 155(2): 264–271)

- I. OCD och/eller tics.
- II. Debut efter 3 års ålder och **före puberteten**.
- III. Akut debut med abrupt insättande symtom och skovvist förlopp.
- IV. Tidssamband** mellan symtomdebut och/eller försämring och **streptokockinfektion grupp A**.
- V. Samband med neurologiska avvikelser (särskilt motorisk överaktivitet och koreiforma rörelser).



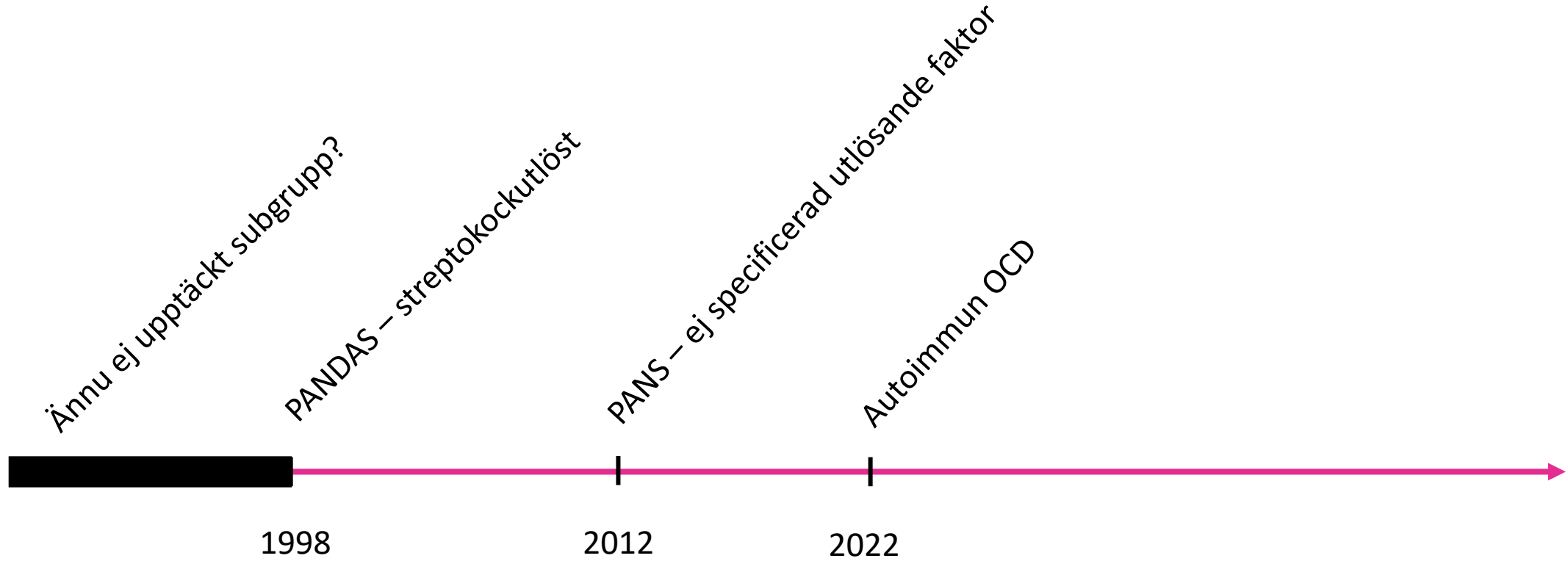
PANS Föreslagna diagnoskriterier

Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (Swedo et al, Pediatrics & Therapeutics 2012, 2(2))

- I. Urakut insättande OCD-symtom och/eller extrem anorexia.
- 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 (inkl tics).
 7. Somatiska symtom inkluderande sömnstörning, enures eller täta trängningar till vattenkastning.
- III. Symtomen kan inte förklaras av annat neurologiskt/medicinskt tillstånd som exempelvis Sydenhams korea, SLE, Tourettes syndrom.

PANS = Pediatric acute-onset
neuropsychiatric syndrome (2012)

PANDAS = Pediatric autoimmune neuropsychiatric
disorders **associated with streptococcal infections**
(1998)



Framtiden = autoimmun OCD?

Röd flagg för autoimmun OCD förelås:

- (sub)Akut debut
- Ovanlig ålder för insjuknande
- Kognitiv påverkan
- Samtidiga neurologiska symtom t.ex. motoriska avvikelser
- Autonom dysfunktion
- Behandlingsresistens
- Tidsassocierad symtombörda med infektion
- Samtidig autoimmun sjukdom eller malignitet
- Undersökningsfynd med höjda nivåer av R-ak mot Dopamin-R/Basala ganglier. Inflammatoriska förändringar i basala ganglier på Mrt Hjärna.
- Utifrån ovan typning i möjlig-trolig-definitiv autoimmun OCD

Endres D, Pollak TA m.fl. Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an "autoimmune OCD" subtype? *Transl Psychiatry*. 2022 Jan 10;12(1):5. doi: 10.1038/s41398-021-01700-4. PMID: 35013105; PMCID: PMC8744027.

Nuvarande kunskapsläge om PANS

Allt mer forskning

Samlas på Stanford: <https://med.stanford.edu/pans/publications.html>

PANS-enhet under Barnmedicin – allergi, immunologi, reumatologi

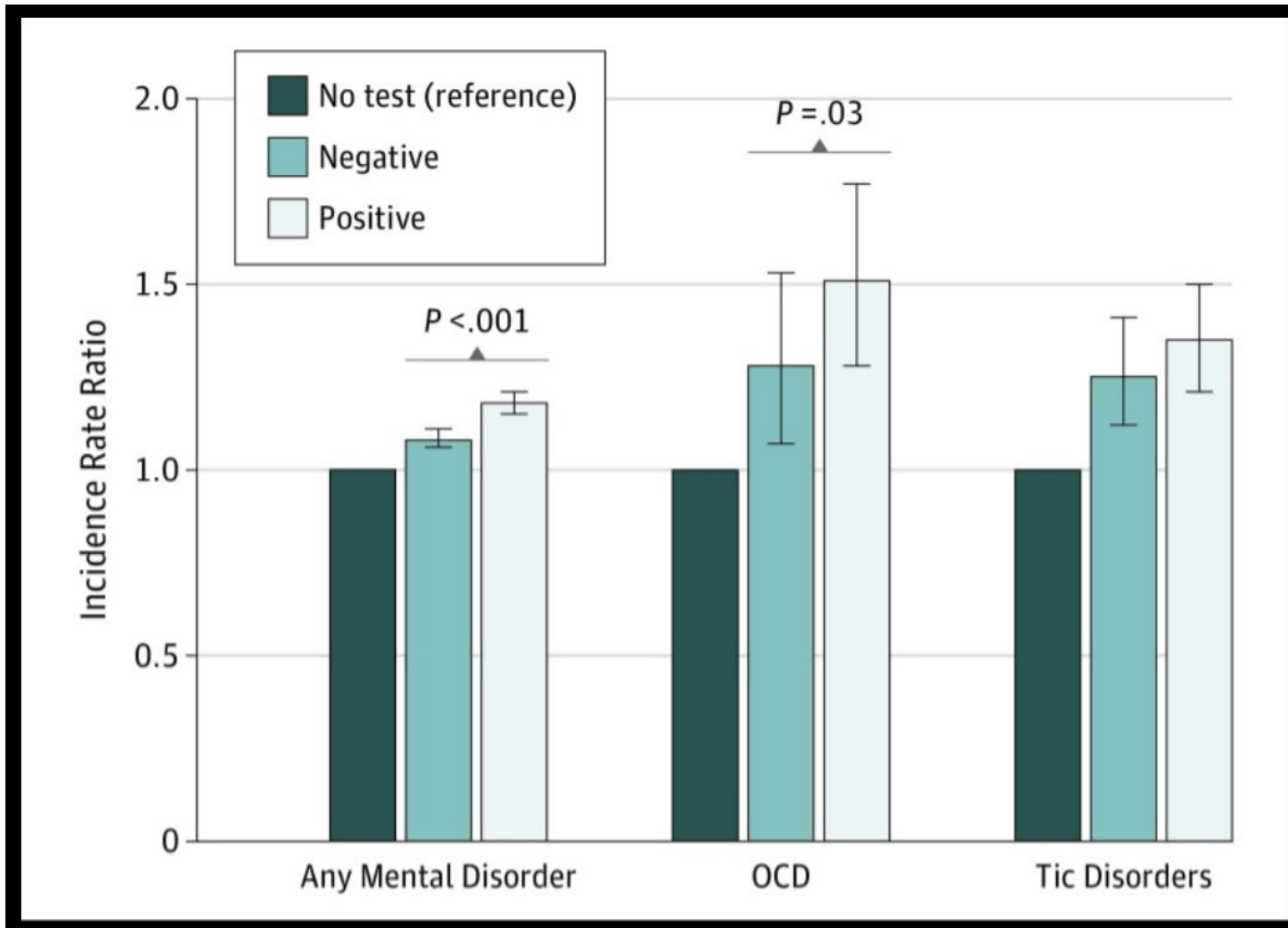
Rubriker:

- [Evaluation and Treatment Recommendations](#)
- [Stanford Publications](#)
- [Stanford Poster Presentations](#)
- [Overview Articles](#)
- [Imaging in PANS/PANDAS](#)
- [REM Sleep without Atonia](#)
- [Autoantibodies in PANS/PANDAS](#)
- [Psychiatric and Behavioral Interventions](#)
- [Immunomodulation](#)
- [Genetics](#)
- [Caregiver Burden](#)
- [Infections and Antibiotics in PANS/PANDAS](#)
- [Animal Models of PANS/PANDAS and Strep](#)
- [Observational studies, case studies, and case control studies with relevance to PANS/PANDAS](#)
- [Long-term Outcomes in PANS/PANDAS](#)
- [Differential Diagnoses](#)
- [Microbiome in PANS/PANDAS](#)
- [Education in PANS](#)
- [Allergic Disorders and Immune-mediated Food Disorders in PANS](#)
- [PANS in Adults](#)
- [Low Ferritin and Anemia in PANS](#)
- [OCD and Tourettes](#)
- [OCD, Emotional lability, and other psychiatric symptoms in Sydenham's Chorea](#)
- [Sydenham Chorea](#)
- [Autoimmune Encephalitis](#)
- [Microglia Activation in PANS, PANDAS, OCD, and Tourette Syndrome](#)
- [Other Relevant Strep Articles](#)
- [HLA PANS](#)
- [Dopamine Receptor Autoimmunity associated Encephalitis](#)
- [POTS](#)
- [COVID, POTS, and PANS](#)
- [Randomized placebo controlled treatment trials in PANS/PANDAS](#)

Exempel på slutsatser från forskning

- Streptokocker bryter ner Blodhjärnbarriären vid upprepade infektioner
- Barn med PANS har en hög förekomst av autoimmun sjukdom hos förstagrads släktingar och hög risk för egen AI-sjukdom
- Serum från barn med PANS innehåller antikroppar som binder in på interneuron
- Anhörigbördan vid PANS motsvarar den vid demens
- Infusionsbehandling med antikroppar gav minst 50% symtomreduktion i 8-46 veckor.

Registerstudie Danmark 1996-2013



- Över en miljon barn
- Positiv streptokocktestning var associerad med öka OCD och tics
- Ökad risk, men lägre, vid icke-strep+faryngit

Autoimmun OCD?

A nationwide study from Sweden in 30,082 patients with OCD demonstrated a significant correlation with different autoimmune disorders: **Individuals with OCD had a 43% increased risk of any autoimmune disorders.**

Mataix-Cols, D., Frans, E., Pérez-Vigil, A. *et al.* A total-population multigenerational family clustering study of autoimmune diseases in obsessive–compulsive disorder and Tourette’s/chronic tic disorders. *Mol Psychiatry* **23**, 1652–1658 (2018).
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.215>

A nationwide study from Taiwan of 63,165 patients with a history of autoimmune disorders and 315,825 controls showed a higher incidence of OCD in patients with previous autoimmune disorders, especially in patients with systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, and Sjögren’s syndrome

Wang LY, Chen SF, Chiang JH, Hsu CY, Shen YC. Systemic autoimmune diseases are associated with an increased risk of obsessive-compulsive disorder: a nationwide population-based cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54:507–16.

Hur ser PANS ut?

- Kognition och lärande
- Kommunikation och samspel
- Psykisk hälsa
- Sensorik och somatik

Could a child in your school have PANS or PANDAS?

Cognition and Learning

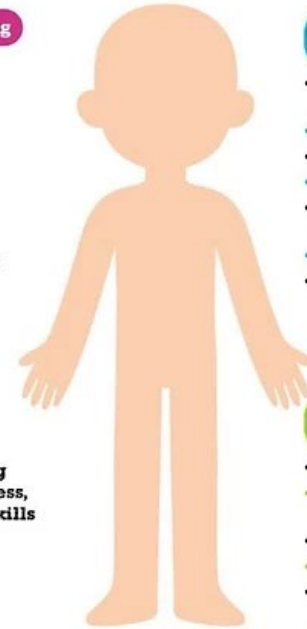
- Dysgraphia
- Dyscalculia
- Sleep issues
- Brain fog
- Visual processing difficulties
- Working memory issues
- Auditory processing difficulties

Communication and Interaction

- Regression in language use
- Onset of stuttering
- Regression of coping skills, social awareness, or social language skills
- Trouble with peers
- Reactivity
- Screaming and verbal outbursts
- Tantrums
- Suicidal language

Social, Emotional and Mental Health

- Emotional and social regression
- Anxiety
- Panic attacks
- OCD
- Issues with regulating emotions
- Self-harm
- Suicidal thoughts



Sensory and Physical Needs

- Tics
- Changes in fine and gross motor skills
- Sensory sensitivities
- Eating disorders
- Enuresis/urinary frequency
- Masking

PANS (Paediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome)

This is a neuropsychiatric condition which is triggered by a misdirected immune response.

PANDAS (Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections)

PANDAS is a subset of PANS. Similarly, it is a neuropsychiatric condition which is triggered by a misdirected immune response to a streptococcal infection.

If you notice a **change** that has occurred in a child across multiple different areas of functioning then please think about PANS or PANDAS. Children do not need all of the symptoms. Early diagnosis and recognition is key. Parents/caregivers should consult with their GP. For more information go to www.panspandasuk.org | Charity Number: 1178484



PANS PANDAS UK
Charity Number: 1178484

Vanliga symtom vid PANS (n=28)

Eva Hesselmark 2019 Clinical features of paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: findings from a case-control study, BJPsych Open

1. OCD 89%

contamination 61%

symmetry

causing harm

sexual or religious

hoarding 25%

2. Tics 71%

3. Eating disorder 61%

Frekvens av symtom i fallande ordning

- OCD 89%
- Sömnpåverkan: mardrömmar, sömnstörning 89%
- **Sensorisk överkänslighet för ljud och ljus, taktila och visuella upplevelser 82%**
- Separationsångest 79 %
- Urinträngningar eller sängvätning 75%
- Tics 71%
- **Koncentrationssvårigheter 71%**
- Emotionell labilitet 71%
- Aggressivitet, irritabilitet 64 %
- Försämrade skolprestationer 63%
- Generell ångest 62%

Frekvens av symtom fortsättning bild 3

- Ätstörning/restriktivt ätande 61%
- Personlighetsförändring 61%
- Uppspärrade ögon och vidgade pupiller 46%
- Regressivt beteende (t ex bebisspråk) 46%
- **Hyperaktivitet 46%**
- Fobier 46%
- Dysgrafi 44%
- Panikattacker 43%
- Subtila koreiforma rörelser 42%
- **Syn- eller hörselhallucinos 36%**

Patientfall pojke Olle – nu 14 år

- Nybesök BUP 9 år
- Nyligt fått diagnos ADD med autistiska drag
- Remiss från skolläkare för behandlingsinsatser för ADHD-läkemedel
- Svårt att hantera hans utbrott hemma. Det har blivit svårt i skola och med kompisrelationer
- Påbörjas föräldrastöd, väntelista för medicindiskussion med läkare

Patientfall pojke Olle 9 år

Under föräldrastödsinsatsen framkommer att:

- Man fått kontakt med inkontinenssjuksköterska
- Selektivt ätande
- Att Olle efter att ha blivit tagen i en lek slagit en lärare på ett sådant sätt att läraren chockats.
- Det finns svårigheter med läsningen
- Pedagogiska anpassningar görs i skolan
- Specialpedagog och skolpsykolog handleder pedagogerna runt Olle

Under läkarbesöket BUP framkommer:

- Förskoleklass fungerade bra
- Låg grad av ärftlighet för NPF. Sysling med ADHD. Morbror dyslexi.
- Inkontinensdebut vid 7åå i årsk 1, samtidigt som han blev våldsam. Samtidigt debut av koncentrationssvårigheter, insomningssvårigheter. Fixering vid hur strumpor sitter, diskreta tvång (symmetri)
- Alltmer våldsam. Sparkat sig till en tåfraktur. Kastar upp marsvinen i luften. Hotar att döda marsvinen. Föräldrarna oroliga att någon person kan komma att skadas allvarligt. Lillasyster mest utsatt näst husdjuren.
- "Kaoset kom som en fingerknäppning - Pandoras ask öppnades".
- Man förklarar förändringen med att Olle då upptäckte att han inte kunde läsa.

Patientfall pojke Olle

Vid påbörjad ADD-medicin (metylfenidat) får försvårad OCD, blinktics och ökad känslighet för sensoriska intryck, rigiditet. Strumppåtagning tar en timme. Hotat att mörda sin mamma. Mamma sjukskriven.

Immunpsykiatrisk tillstånd möjligt trots allt?

Journalanteckning bedömning

”Upplever att diagnosen ADD med autistiska drag inte alls motsvarar pojken stora svårigheter i dagsläget. Tycks ha påtagligt mycket större behov av anpassningar i skolan.

Annorlunda utvecklingsanamnes med plötslig problemdebut vid 4-års ålder. Därefter en tid med bättre fungerande.

I årskurs 1 beskrivs plötslig förändring med aggressionsutbrott, koncentrationssvårigheter och urinläckage. Dessutom sparsam ärftlighet för NPF. Föräldrarna har tidigare beskrivit att "kaoset kom som en fingerknäppning. Nu tydligare bild av tvångssyndrom som föräldrarna beskriver nydebuterade samtidigt som ovan, men påtagligt försämrats sedan insättning metylfenidat.

Bedömer att det skulle kunna vara vägvisande med provbehandling med NSAID. Immunpsykiatrisk tillstånd möjligt trots allt?”

Patientfall pojke Olle

Behandlingsförsök med Ipren (antiinflammatoriskt) x 3 i tre dagar.
Dag 2-3,5 stor positiv förändring (!)

Remitteras till immunopsykmottagningen och erhåller diagnos misstänkt
PANS F068

NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och antihistamin
mycket effektiva i början. Nästan inga symptom i 4 månader tills Olle drabbas
av en övre luftvägsinfektion. Får då ett nytt skov.

Utvecklar juvenil artrit.

Olle - nuläge

- Anpassad skolgång
- Inte helt symtomfri
- Har ett fungerande familjeliv
- Får skov vid infektioner
- Har prövat flera olika PANS-behandlingar med olika effekt. Stabilt läge sedan snart 12 månader, men biverkningar av kombinationen Fluvoxamin (SSRI) och Ipren som inte gått att sätta ut.
- Senaste PANS-skalepoäng=26 p jmf 95p som värst

OCD

VS

PANS

- 2% prevalens
- Medianålder debut 10-14 år
- Majoritet insikt om orealistiskt rädsla som de ev försöker hålla hemligt
- Ökar successivt
- Ökar vid stress/påfrestning

- Okänd prevalens – 25% av OCD?
- 7-8 år
- Oftast svår rädsla
- Debut-svår inom 72 timmar
- Debut/skov efter immunaktivering
- Tyngre symtom-börda
- Kroppsliga symtom (urin, sömn, motorik, neurologi)
- Mycket ofta + separationsångest
- 76% har 1-3 gradsläkting med autoimmun sjukdom

Finns specifika PANS-symtom?

Sensoriskt: Sent debuterande hypersensitivitet (ffa hud - texturer)?

Finmotorik: Plötslig dysgrafi

Sömnstörning: REM Sleep behavior disorder; vid polysomnografi icke-hämmad motorisk aktivitet under REM-sömn?

”80% had evidence of rapid eye movement (REM) sleep motor disinhibition, as characterized by excessive movement, laughing, hand stereotypies, moaning, or the continuation of periodic limb movements during sleep (PLMS) into REM sleep”.

”Rapid Eye Movement Sleep Abnormalities in Children with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS)”, T. Gaughan J Clin Sleep Med. 2016.



Hur kan PANS se ut i skolan?

Ett barn som plötsligt är förändrat

Till skillnad från tidigare:

- Inte klarar att lämna föräldrarna utan gråt, panik
- Behöver springa på toaletten ofta
- Får sämre skrivstil, inte kan hålla sig på raderna
- Sämre balans, osmidigare på idrotten än tidigare
- Får utbrott
- Fastnar i kapprummet med att kläder ska sitta rätt
- Fastnar på toaletten med handtvättande
- Fastnar med att suddaskriva-sudda

PANS/PANDAS **Know the Signs. Know the Treatments.**

Behavioral Regression

You can see the difference between the self-portrait during a PANS flare with regression and the self-portrait while the child was healing.

During Flare



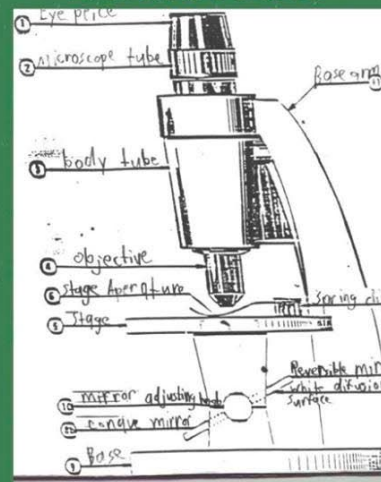
In Treatment



Handwriting Deterioration

Prior to acute onset of PANDAS, the student could write neatly. After, handwriting becomes almost illegible and not neatly placed on the paper.

Before PANS

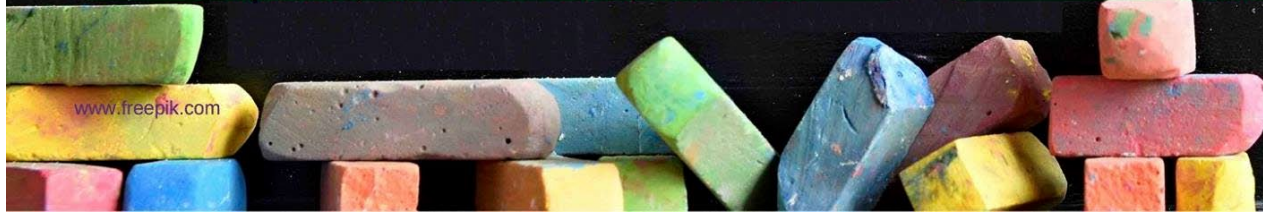


During Flare

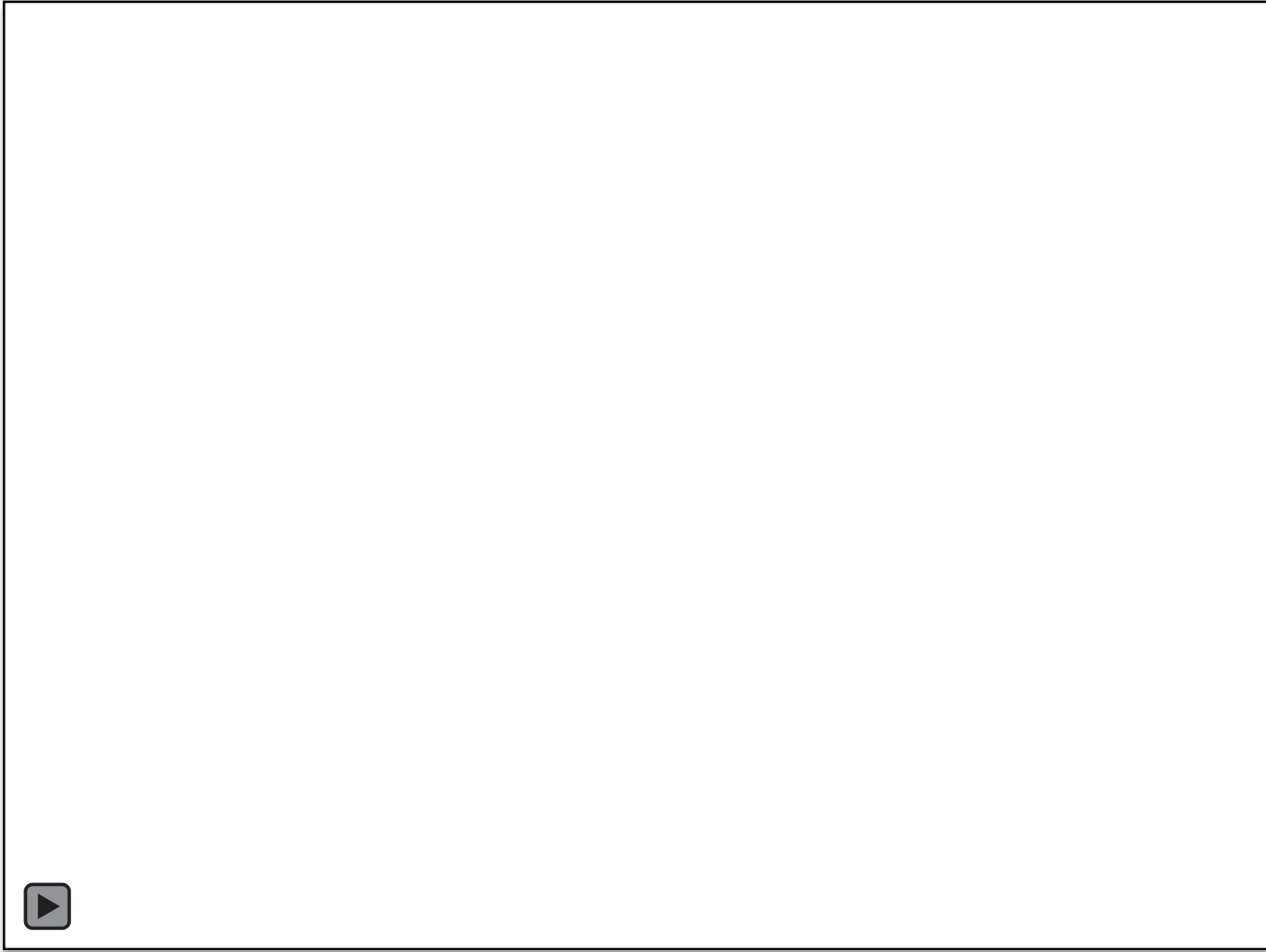


If a Child has Sudden, Acute Onset of OCD and/or Food Restriction & Multiple Neuropsychiatric Symptoms, Consider PANS/PANDAS.

Images Credit: Susan E. Swedo, M.D. Pediatrics & Developmental Neuroscience Branch NIMH, NIH Intramural Program



NEW ENGLAND
PANS/PANDAS
ASSOCIATION



Patientfall Pojke 16 år

- Remiss till Immunopsykmottagning -19:
- Kontakt med BUP RÖ sedan juni-17 pga ångest med debut efter sportlovet i 15åå. Total skolfrånvaro. Bedömts som otrolig PANDAS med tanke på ålder. Behandlats bl.a. inom mellanvård under diagnos tvång och medelsvår depression. Minskade tvång och nedstämdhet på Zoloft, men kvarstående nedsatt funktion socialt, skolfrånvaro. F.n. aktuellt också med NP-frågeställning enl remiss.

Pojke 16 år forts

Föräldrarna uppmanades av bekant 2017 att fundera över PANDAS. Vid kontakt med vården har familjen tidigare fått besked om att diagnos PANDAS ej är aktuell då X varit för gammal vid ett ev insjuknande.

ÄRFTLIGHET: För autoimmuna sjukdomar psoriasis, reumatism. Ingen för NPF undantaget en kusin med Asperger. På långt håll bipolär sjukdom.

Kommer nu på egenremiss med frågeställning PANS

Pojke 16 år forts

FÖRLOPP: Enl frld ej avvikande utveckling, aldrig tidigare haft några psykiska problem.

Patienten insjuknade vid sportlovet 2017 med en rejäl infektion och efter det plötsligt påkomna svåra symtom av tvång, nedstämdhet och prestationsångest. Började sova bredvid mamma. Var tidig med att lära sig läsa men klarar numer inte alls att läsa ens en sida.

Varit hemma ifrån skolan i 2 år; depressiva besvär, prestationsångest och tvång. Symtomen har klingat av något successivt.

Han blev sämre i samband med en ÖLI våren 2019. Blev spontant förbättrad både i ÖLI och i ångestsymtom. Han har tagit Ipren i samband med infektioner men aldrig ihållande. Har inte haft antibiotika.

Pojke 16 år forts

- Bedöms uppfylla diagnoskriterier för PANS
- Nyinsättning antiinflammatorisk behandling
Pronaxen 500 mg 1 x 2 i 4 v.

Uppföljningstiden skjuts upp och pga rapporterad halsinfektion med symtomförsämring ånyo får X stå kvar på behandlingen till nästa mottagningstillfälle.

Pojke 16 år forts

Behandlingsutvärdering efter 10 v:

”Modern vill meddela att det har blivit som att "vända på en hand" sedan han påbörjade Pronaxenbehandlingen. Det är som en annan person. Positiv, social, ser friskare ut. Börjat läsa igen från att inte ha läst under lång period.

Skolstarten har fungerat bra och man kan ju möjligen tänka sig att det är själva skolstarten som har stimulerat till ett bättre mående alternativt”.

Pojke 16 år forts

PANS-scale FÖRE behandling

- Symtom (tvångsymtom + förknippade neuropsykiatriska symtom) (N): 22 + 10 p, Funktionsnedsättning N: 20
- Total PANS-skalepoäng N: 45

PANS-scale UNDER behandling NSAID 10v

- Symtom (tvångsymtom + förknippade neuropsykiatriska symtom) Under behandling (N): 5 + 5p, Funktionsnedsättning N: 0
- Total PANS-skalepoäng N: 10p

BDI-C (depressionssymtom) FÖRE resp 10 v NSAID

- 16 p (lätt deprimerad) → 0p

HAD (ångest och depressionssymtom) FÖRE resp 10 v NSAID

- Å 12 p (moderat ångest) → 3p (normal)
- D 4 p → 0p (normal)

Pojke nu man 21 år

Övertogs av vuxensidan Psykiatripartners med fortsatt stöd av BUP-läkare v.b. Försiktigt trappat ut Sertralin och sedan Pronaxen.

Nu medicinfri. Inget nytt skov.

Klarade gymnasiestudierna på yrkesgymnasium. Valfungerande.

Avslutad från psykiatrin.

Immunopsyk-mottagningen US

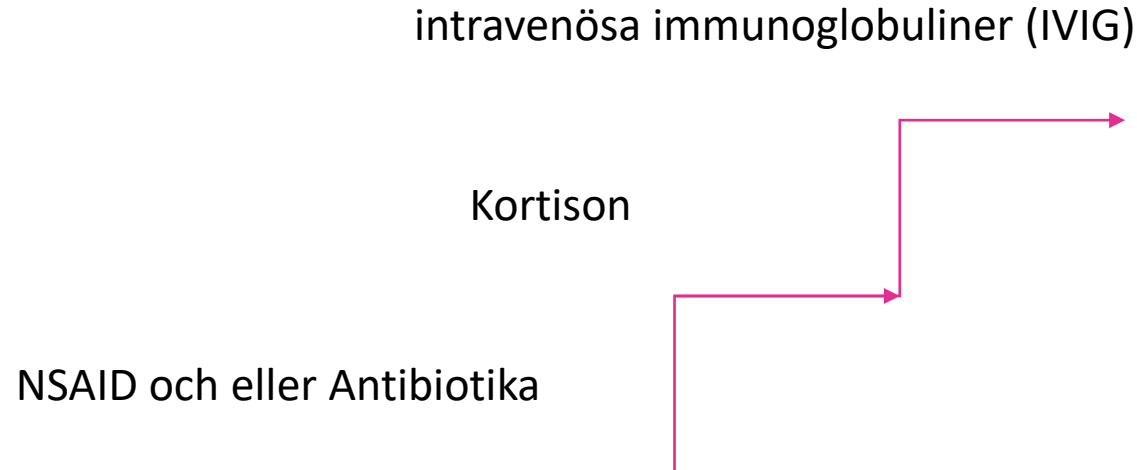
- Organiseras under Barnneuromottagningen US, Linköping
- Sambedömning en barnläkare + minst en barn och ungdomspsykiater. En mottagningsdag/månad.
- Tacksamt stöd av 10% Barn/skol/BUP-sjuksköterska.

- Formulär inför besöket PNISSI (diagnostiskt stöd)
- Intervju (videoklipp, ritprov)
- Somatisk undersökning inkl milk maids grip, PrechtI, Balans, tunginspektion, infektionstecken MoS, öron, hud, tecken på artrit.
- PANS-skattning före och efter om behandling inleds.

Forts Immunopsykmottagningen

Alltid också kontakt med en BUP-mottagning (alt Hab, 1:a linjen)

Medicinsk behandling utifrån behandlingstrappa:



Behandling

Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. Frankovich J. et al and PANS/PANDAS Consortium. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. September 2017, 27(7): 574-593. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148>

”Antibiotika och immunomodulerande behandlingar har ofta dramatisk effekt och minskar symtom till en uthärdlig nivå, eller avlägsnar dem helt”

Tre lika viktiga delar;

Infektionsbekämpande +

Inflammationsdämpande/immunomodulerande +

Psykologiska/pedagogiska insatser

Forskning på Immunopsykmottagningen

- Kohortsammanställning 2018-2020

”PANS in children and adolescents – a cohort study in east Sweden”

Preliminära resultat:

- Insjuknande i tidig skolålder
- Något fler pojkar än flickor
- 1/3 hade en NPF-diagnos sedan tidigare
- Nästan alla insjuknade efter en infektion
- Stor andel har autoimmun ärftlighet.

BUP-insatser

- Bemötandet
- Diagnosinformation (riktad till föräldrar, syskon, barnet, förskola/skola)
- Strategier vid aggressionsutbrott, panikattacker
- Stöd i kommunikation med skola kring anpassningar
- KBT Separationsångest / OCD
- Sömnstöd - tyngdtäcke / läkemedel
- SSRI (Start low go slow), Antihistamin
- Intyg till FK
- ND
- Föräldrastöd

I Östergötland samverkar Barnmedicin och BUP

HUVUDBUDSKAP

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

MEDICINSK KOMMENTAR

PANS och PANDAS – diagnoser med stora kunskapsluckor

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

PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome) och undertillståndet PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) är omdebatterade forskningsdiagnoser som inte är systematiskt utvärderade och ännu inte förekommer i vedertagna sjukdomsklassificeringssystem. Dessa tillstånd innefattar akut debuterande tvångssyndrom (OCD) eller ätstörning med dramatisk symtomutveckling och



Selma Idring Nordström,

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



Eva Hesselmark,

med dr,
psykolog,
enhetschef; båda
BUP-mottagningen
för immunpsykiatri,
Region Stockholm

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

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

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

Det finns många kliniska utmaningar kring PANS: gränsdragningen gentemot typiska psykiatriska tillstånd är otydlig och tillstånden saknar specifika diagnostiska markörer, samtidigt som det akuta förloppet motiverar differentialdiagnostik gentemot kända somatiska tillstånd, såsom verifierbar neuroinflammation, malignitet med mera, som del i en bred

Upplevd effekt av given behandling

- svar från patientfamiljer (159st) patientföreningens medlemsenkät:

Behandling	Ingen effekt	Liten effekt	Moderat effekt	Stor effekt
KBT	47%	35%	11%	7%
SSRI	40%	32%	15%	13%
BZD	39%	22%	30%	9%
ADHD-lkm	37%	31%	20%	12%
Antipsykotika	58%	20%	13%	9%
Antibiotika	7,5%	7,5%	16%	69%
NSAID	4%	24%	31%	41%
IVIG	1%	4%	12%	83%
Kortison	13%	20%	20%	47%
Andra immunosuppressiva*	7%	0%	29%	64%

* Azatioprin, Metotrexate, Mabthera, Cellcept

Remiss med frågeställning PANS/PANDAS

Riktas till:

Barnmottagningen US, Linköping – vi vill samla alla östgötska barn med misstänkt PANS/PANDAS hos oss

Gå gärna igenom en PANS-screening och kommentera

- Symtombild
- Debuten
- Förlopp
- Ev behandlingseffekt av Ipren/antibiotika

Om mycket svårt tillstånd söker familjerna akut. Barnakuten har en riktlinje för utredning och behandling vid plötsligt påkomna neuropsykiatriska symtom.

Om ni får en elev med misstänkt PANS

- Diskutera ev bedömning av elevhälsopersonal inför remiss med föräldrarna
- Använd gärna PANS-screening-formulär
- Möjlighet finns till diagnosinformation riktad till skolpersonal och dialog kring skolanpassningar

PANS-screening RÖ

Diagnoskriterier för PANS enligt pandasppn.org (2014) samt Swedo et al (2012). Screeningfrågor skapad av C Gromark, enheten för OCD och relaterade tillstånd 2014. Reviderad av M Hellman, Psykiatripartners i Östergötland 2020.

Plötslig debut eller plötslig och påtaglig försämring av tvångssymtom, restriktivt födointag eller tics?

JA → Fortsätt med kriteriefrågorna nedan

NEJ → PANS föreligger ej

Fråga	Diagnoskriterium	Föreligger nu		Förelåg tidigare (ej nu)	
<p>Plötslig debut eller allvarlig försämring av OCD-symtom "över natten"? Har symtomen utvecklats inom 3 dygn?</p> <p>Föreligger begränsat matintag? Viktnedgång eller <u>dehydrering</u>?</p>	<p>KRITERIUM I</p> <p>Abrupt, dramatisk debut av OCD-symtom eller allvarligt begränsat matintag. (Tillägg -20: tics)</p>	Ja	Nej	Ja	Nej
<p>Plötslig debut eller allvarlig försämring av generaliserad ångest, separationsångest, rädslor eller fobier?</p>	<p>KRITERIUM II</p> <p>Samtidig förekomst av <u>neuro-psykiatriska</u> symtom med likartad svår symtombild och akut debut från åtminstone två av följande sju kategorier:</p> <p>1. Ångest</p>	Ja	Nej	Ja	Nej
<p>Föreligger humörsvängningar eller hastigt debuterande depression? Finns självskadebeteende eller suicidala tankegångar?</p>	<p>1. Emotionell labilitet och/eller depression</p>	Ja	Nej	Ja	Nej
<p>Plötslig personlighetsförändring, utbrott eller aggression som ej stämmer med barnets vanliga temperament?</p>	<p>2. Irritabilitet, aggression och eller svår trots</p>	Ja	Nej	Ja	Nej

Förlust av åldersadekvat språk? Tillbakagång i ADL? Skriver/ritar som ett mindre barn? "Klängighet"?	3. Regression	Ja	Nej	Ja	Nej
Fungerande skolarbete som förut? Kan barnet sitta still? Koncentrera sig? Har ADHD-lik symptom och/eller inlärningssvårigheter tillkommit plötsligt?	4. Försämrade skolprestation	Ja	Nej	Ja	Nej
Ter sig barnet klumpigt? Finns plötsligt debuterande eller allvarligt försämrade tics? Finns andra ofrivilliga rörelser? Har barnet försämrade förmåga att skriva för hand (dysgrafi)? Finns ökad sensorisk känslighet (ex för textilier, beröring, lukt, ljus, ljud)? Verkar barnet se eller höra saker som inte finns?	5. Sensoriska eller motoriska avvikelser	Ja	Nej	Ja	Nej
Finns sömnstörning eller urinvägssymtom?	6. Somatiska symptom (ex sömnstörning, <u>eneures</u> , <u>miktionsrubbing</u>)	Ja	Nej	Ja	Nej
Föreligger åtminstone två "Ja" under KRITERIUM II?		Ja	Nej	Ja	Nej
	KRITERIUM III Symtomen förklaras inte bättre av annan känd neurologisk eller medicinsk åkomma	Ja	Nej	Oklart (Ej utrett)	

Lästips

<https://www.vilarare.se/specialpedagogik/teman/nar-bade-hem-och-skola-skakas-om/>



Lästips

Hur i helvete kunde det bli
så här? : om en okänd
sjukdom och svensk
psykiatri
av Birgitta Aupeix



Lästips

Liv, demonen & änglarna av [Malin Roca Ahlgren](#)

Lämplig i åldern 9-12 år



Frågor?

Varmt tack för att vi fick låna Er värdefulla tid för forskningsprojekt

Prevalens av PANS genom ökad kunskap om sjukdomen bland sjukvårdspersonal och elevhälsa i suicidpreventivt syfte





Treatment history:

Discontinuation of **Ibuprofen** after 6 month – clear deterioration.

Reinsertion **NSAID** with effect but not as good as before.

New infections cause severe symptoms.

CBT without compliance

Antibiotics with good effect but unacceptable GI-side effects.

Cortisone with good, but short effect 4 w, bad side-effects.

Fluoxetine 2 w more aggressive, no effect OCD.

IVIG once.

impossible due to severe needle phobia. Kicked a nurse in the stomach, bit mum.

- Fluvoxamine / fevarin 125 mg/day
- Methotrexate Metotab 10 mg 2 tablets every 7th day
- Folic acid 5 mg 1 tablet every 7th day
- Ibuprofen 400 mg x 3
- Omeprazole 20 mg x1

PANS-scale 26 p oct 2022 (95 p dec 2021)

Föreläsning för dem som missat:

Kontakta:

regionostergotland@sane.se

Datum

IRL

Digitalt

- **Om du är pedagog och har ett barn med PANDAS eller PANS i din klass så vill jag ge några råd:**
- Lyssna på föräldrarna och eleven själv, de vet mest om vad just denna elev behöver
- Be att få träffa någon av elevens sjukvårdspersonal för att lära dig mer om vad just denna elev behöver
- Läs på och lär dig om diagnosen
- I samråd med föräldrarna kan det vara bra att informera de andra eleverna och deras föräldrar om elevens särskilda behov
- Informera all övrig personal på skolan, det är viktigt att alla känner till barnets behov så att ingen kravställer i onödan.
- För mer tips om hur du gör undervisningen tillgänglig kan du läsa mitt tidigare blogginlägg om detta här <http://funkkonsulten.se/blogg/tillg%C3%A4ngig-undervisning>

Akut barnneurologisk utredning (diff diagnostiskt syfte)

- LP: celler, proteinprofil med isofokusering, IL6, neuronala AK (KS eller Akademiska), albumin, neuroborrelios, neurotrofa virus, frysprov
- Blodprover: Blodstatus, B-celler, Kreatinin, ALAT, 25-OH Vitamin D, Ferritin, TSH, T4 fritt, TPO-Ak, Transglutaminas-Ak, ANA, SR, CRP, SAA, Immunglobulin A, G, M, Subklasser IgG, Komplement C4, C3, C3d, C1q, Komplementfunktion, IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-alfa, frysprov
- Ev blodprov för Streptokock-Ak (konsultremiss Umeå),
- Serologier: mycoplasma, borrelia, TBE
- Bakterieodling svalg, NPH (+ev hud, perianalt etc)
- MR hjärna,
- EEG
- Ev ögonundersökning,
- Ev metabol utredning

Artikeltips:

- Where it all started:

Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman D, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:2, February 1998; pp265-271.

Kommentar behandling

<https://roi.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationella-riktlinjer-for-var-d-vid-depression-och-angestsyndrom>

”Vid särskilt svår sjukdomsbild får den drabbade en akut dramatisk påverkan med svår ångest, är onåbara för konventionell behandling och i behov av omedelbar lindring. Åtgärden är intravenöst immunoglobulin eller plasmaferes.”

TABLE 4. CORTICOSTEROID-SPARING AGENTS (THERAPIES USED IN CONJUNCTION WITH STEROIDS OR TO REPLACE CORTICOSTEROIDS) THAT HAVE BEEN USED IN PEDIATRIC ACUTE-ONSET NEUROPSYCHIATRIC SYNDROME/PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTION

	<i>IVIg</i>	<i>TPE</i>	<i>Rituximab or MMF^a</i>
New onset.	One to six monthly courses of IVIG in moderate-to-severe disease or in severe-to-extreme if TPE not available.	Use in severe-to-extreme cases if patient has life-threatening disease.	Patient has moderate-to-extreme impairment. and patient has proven (documented by mental health professional) responsiveness to corticosteroids, IVIG, or TPE. and patient has evidence of inflammation/ autoimmunity and objective signs of organic brain disease.
Relapsing-remitting course.	Consider repeated dosing of IVIG if patient meets criteria for an immunodeficiency syndrome.	Not indicated unless patient is in a severe-to-extreme flare.	Consider use if patient has a deteriorating baseline (i.e., each flare leaves the patient with permanent deficits) or frequent relapses. and patient has proven responsiveness to corticosteroids, IVIG, or TPE. and patient has evidence of inflammation/ autoimmunity and objective signs of organic brain disease.
Very delayed care, chronic-static, or chronic-progressive course.	Trial of IVIG. If patient responds, then symptoms recrudescence then patient is deemed immune therapy responsive, thus consider (A), (B), or (C). (A) Monthly IVIG until patient is no longer having period of improvement after IVIG and recrudescence as IVIG effect wanes. (B) Rituximab, MMF, etc. (C) (A)+(B).	Response to TPE may be transient. Consider introduction of rituximab or MMF if there is evidence of autoimmunity.	Patient has moderate-to-extreme impairment. and patient has proven responsiveness to corticosteroids, IVIG, or TPE. and patient has evidence of inflammation/ autoimmunity and objective signs of organic brain disease.

Nya riktlinjer Region Östergötland (KS)

Handläggning av misstänkt PANS/PANDAS på Barnakuten:

1. Beskriv symtombilden, särskilt ev tillbakagång i utveckling.

Filma ev rörelseavvikelser.

2. Leta infektioner/immunaktivering.

MoS, öron, hud, underliv (för ev rodnad, stjärtfluss eller vaginal flytning).

Odlas samtliga från svalg och nasopharynx, ev hud, ev perianalt.

- Alla med **akut** behov av barnneurologisk utredning läggs in på Barnsjukhuset.

- Alla med **akut** behov av barnpsykiatrisk konsultation remitteras dit akut.

3. Alla icke akuta misstänkta fall **remiss till Barnneuromottagning** sambedömning barnneurolog + barn- och ungdomspsykiater gällande differentialdiagnos, symtomskattning och ev kriterieuppfyllnad PANS. Fortsatt behandling? Kontakt med forskningscenter BUP OCD, Stockholm.

4. **Inled behandling** i väntan på uppföljande besök på barnneuromottagningen

- Ev **AB** (infektion verifierad i anamnes eller grundligt status, som föregått de psykiska symtomen och som inte blivit adekvat antibiotikabehandlad)
- **NSAID** i högdos med Esomeprazolskydd för magen.

Obs! Vid låg symtomgrad eller långvarig sjukdom över 6 månader remittera barnet till barnneurologmottagning för sambedömning utan att påbörja behandling.

- **Behandla en verifierad infektion - Antibiotikabehandling**
- Om verifierad bakteriell infektion / kliniska misstanken på sådan är hög.
- Antibiotikaval utifrån påvisad bakterie / amoxicillin/klavulansyra (**Spektramox**), behandlingstid **14 dagar**.
- Ej långtidsprofylax

- **Behandla en förmodad inflammatorisk komponent**
- NSAID beskrivs i fallserier kunna lindra de neuropsykiatriska symtomen, men konklusiva resultat saknas. Mild biverkningsprofil medger dock behandlingsförsök.
- I första hand ges **Naproxen** 10-20 mg/kg/dygn (startdos **15 mg/kg/dygn**) uppdelat i två dostillfällen. Vid akut behandling men svårigheter att svälja tabletter kan man ge Ibuprofen flytande form 20-30 mg/kg/dygn uppdelat på 3-4 doser men rekommenderat på längre sikt är Bonyl 25mg/ml (licenspreparat), 10-20 mg/kg/dygn uppdelat på 2 tillfällen. Initial behandlingstid **4-6 veckor**, därefter **utsättningsförsök** genom uttrappning på 2 veckor. Därefter uttrappningsförsök åtminstone var tredje månad. Risk för esofagit/gastrit/ulcus. Ge **Esomeprazol** som skydd för magen.

Praktiskt:

Diagnoskod F068 (spåra patienterna i FoU)

Ändra diagnostexten "Andra specificerade psykiska syndrom och störningar orsakade av hjärnskada, cerebral dysfunktion eller kroppslig sjukdom" till '**PANS misstänkt**'.

I kallelsen inför sambedömning

-PNISSI

-skriftlig information om vad sambedömningen innebär

Patientfall 3

Flicka 10 år. Kommer för bedömning misstanke PANDAS. Plötslig nylig påkommen personlighetsförändring. Vill inte lämna hemmet, vill inte gå ur bilen. Tvång med ritualer kring att gå in och ut ur dörr. Fortsatt skolgång men har börjar kissa på sig dagtid. Slutat äta med bestick. Vill äta med händerna.

Familj och flicka neg Strep A. Mild PANS? Ab 14 dagar utan märkbar förändring under denna tid. Påbörjar KBT via BUP PP. Förbättras sakta och tillfrisknar. Recidiv.

Behandling

Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. Frankovich J. et al and PANS/PANDAS Consortium. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. September 2017, 27(7): 574-593. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148>

”The empiric literature for treatment of PANS is scant, but extensive clinical experience with >1000 patients (cumulative total evaluated by PANS Research Consortium [PRC] clinicians) provides strong anecdotal evidence to support the use of anti-inflammatory and immunomodulatory therapies in PANS. Significant progress in reducing symptom severity and improving functioning can be accomplished even before evidence emerges from clinical trials, as has been shown for other inflammatory disorders including juvenile idiopathic arthritis, NPSLE (neuropsychiatric lupus), CNS vasculitis, AE, and chronic-progressive Behcet’s disease”

Exempel på granskade studier

- Murphy, ML, Pichichero, ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). Arch Pediatr Adolesc Med. 2002; 156(4):356-61.
- En prospektiv studie som under en 3-årsperiod (1998-2000) identifierade 12 skolbarn (7 pojkar och 5 flickor, 5-10 år) med nydebuterad PANDAS. Samtliga hade en abrupt debut av svårt tvångssyndrom (OCD) vilken bedömdes ha orsakats av streptokockinfektioner, verifierade genom svalgodling eller serologisk prov. Deltagarna fick antibiotikabehandling (olika typer) i 10 dagar. Alla patienter uppvisade en dramatisk, snabb förbättring på tvångssyndrom, ångest, och ticssymtom. Symtomfriheten inträffade i genomsnitt 14 dagar efter behandlingen och barnen blev fria från streptokockinfektionen efter behandling. Minst ett återfall noterades för 6 av 12 barn inom en tidsperiod på 1 månad till 3 år och i samtliga fall associerade med streptokockinfektion.

Exempel på granskade studier

- En randomiserad studie med 20 barn i åldrarna 4-13 år med nyinsjuknande av tvångssyndrom och/eller tics [2]. Symtomdebuten var inte nödvändigtvis akut eller plötsligt. Ej provtagning för streptokockinfektion. Randomisering till Cefalosporin eller placebo i 30 dagar. De barn som fick Cefalosporin uppvisade märkbara förbättringar i ticssymtomen på YGTSS (44,4 procent minskade med 25 procent, medelminskning = 9.5 poäng) jämfört med placebogrupper (9,1 procent minskade med 25 procent, medelminskning = 0.13 poäng), dock ej signifikant mellangruppskillnad ($p = 0,066$). Motsvarande uppskattning för tvångssymtomen visade att 33,3 procent sänkte sina CY-BOCS poäng med 25 procent i Cefalosporin-gruppen (medelminskning = 7.8) jämfört med 27,3 procent i placebogrupper (medelminskning = 4.7), inte signifikant mellangruppskillnad ($p = 0,546$).

Behandling

Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. Frankovich J. et al and PANS/PANDAS Consortium. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. September 2017, 27(7): 574-593. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148>

- Antibiotika såsom vid tonsillit – alla misstänkta PANS-fall (betänk mykoplasma som också anses kunna orsaka PANS)
- Långtidsprofylax för de svåraste fallen med GAS-association
- Vid nyinsjuknande och varje nytt skov svalgprov av alla familjemedlemmar, liksom då patient eller familjemedlem har halsont och feber inför ev behandling
- Vid nyinsjuknande och varje nytt skov noggrann patientundersökning med avseende på infektioner/kolonisering (och behandla dessa)

Behandling

Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. Frankovich J. et al and PANS/PANDAS Consortium. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. September 2017, 27(7): 574-593. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148>

Antibiotika

“With a new diagnosis of PANS, it has been our practice to provide an initial course of antimicrobial treatment for acute streptococcal infection as described earlier, regardless of whether or not GAS is identified at the time of diagnosis, similar to recommendations for the initial management of rheumatic fever (Gerber et al. 2009). Although data from controlled clinical trials are lacking, aggressive diagnosis and treatment of GAS infection seems prudent as a means of mitigating risk for neuronal injury. In practice, the majority of children with recent-onset PANDAS experience a reduction in neuropsychiatric symptoms within days or weeks after antimicrobial treatment active against acute GAS infection (Murphy and Pichichero 2002; Murphy et al. 2004; Snider et al. 2005; Falcini et al. 2013).”

PANS Gradering

Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. Frankovich J. et al and PANS/PANDAS Consortium. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. September 2017, 27(7): 574-593. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148> (29 medförfattare)

MILD:

- Kliniskt signifikanta symtom/uppenbara funktionsnedsättningar i *vissa* situationer och/eller miljöer.
- Tvång < 2 tim/dag och orsakar avbrott hemma och i skolan.
- Symtomen faller inom ramen för ”besvärligt men uthärdligt”

PANS Gradering forts

Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. Frankovich J. et al and PANS/PANDAS Consortium. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. September 2017, 27(7): 574-593. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148>

MÅTTLIG-SVÅR:

- Påverkar avsevärt dagligt liv, men barnet kan ha kortare perioder då symtomen avtar eller försvinner helt
- Tvångssymtom <70% av barnets vakna tid.
- Barnet kan ha ett nedsatt mat- och vätskeintag men inte till den grad att det utgör ett medicinskt problem.
- Ritualer och eller separationsångest kan hindra barnet från att lämna hemmet men barnet kan lämna hemmet i sällskap med en familjemedlem eller ha vänner på besök en kort stund.
- För många barn med måttlig till svår PANS/PANDAS är emotionell labilitet, irritabilitet och aggressivitet de mest problematiska symtomen.

PANS Gradering forts

Clinical Management of Pediatric Acute-Onset

Neuropsychiatric Syndrome. Frankovich J. et al and PANS/PANDAS Consortium. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. September 2017, 27(7): 574-593. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148>

EXTREM / LIVSHOTANDE:

- Stort lidande för barn och vårdnadshavare. Symtomen förhindrar barnet från att lämna hemmet/gå i skolan/utföra ADL
- Tvångssymtom 90–100% av sin vakna tid
- 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)
- Svåra symtom såsom allvarlig beteendemässig regression, kognitiv dysfunktion, extrem irritabilitet, minnessvårigheter, aggressivitet, emotionell labilitet, tankar på våld, hallucinationer och/eller vanföreställningar, förstärkta sinnesintryck, motoriska störningar (av koreatyp, dystoniska och stereotypa), svårigheter att gå och/eller sitta utan stöd.
- En kombination av ökad impulsivitet, beteendemässig regression, humörsvängningar och irrationella rädslor kan leda till livshotande impulsiva handlingar.

1998 – förslag på ny diagnos

Acute onset

OCD/tics/severe eating disorder

+

Samtidig akut debut av:

- Uppspärrade ögon och vidgade pupiller.
- Tillbakagång finmotoriskt, grovmotoriskt, matematiskt, kognitivt, språkligt
- Subtila koreiforma rörelser
- Urinträngningar eller sängvätning
- Regressivt beteende (t ex bebisspråk)
- NP symtom: koncentrationssvårigheter, hyperaktivitet, sensorisk överkänslighet för ljud och ljus, taktila och visuella upplevelser
- Ångest: grav separationsångest
- Sömnpåverkan: mardrömmar, sömnstörning
- Personlighetsförändring: trotssymtom, aggressivitet, irritabilitet, emotionell labilitet
- Psykotiska symtom: mer sällsynt, syn- och hörselhallucinos, paranoida symtom, katatoni