

Misstänk PANDAS hos barn med akuta neuropsykiatriska symtom

Infektion bakom sjukdomen – långvarig antibiotikabehandling bör övervägas

SUSANNE BEJEROT, docent, överläkare, Norra Stockholms psykiatri
susanne.bejerot@gmail.com
KAI BRUNO, överläkare, BUP Brommaplan, Stockholm
GUNILLA GERLAND, utbildare, Stockholm
LARS LINDQUIST, professor, infektionskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Hudinge

VIVIANN NORDIN, med dr, överläkare, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm
HENRIK PELLING, överläkare BUP-kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
MATS B HUMBLE, överläkare, Psykiatriskt forskningscentrum, institutionen för hälsovetenskap och medicin, Örebro universitet

Tvångssyndrom betraktas som ett ångesttillstånd och behandlas med kognitiv beteendeterapi (KBT) och serotoninupptagshämmare (SRI) [1, 2]. Vid barndomsdebut läker 12–35 procent av fallen ut spontant, medan övriga kommer att ha skovvisa symtom eller utveckla ett kroniskt förlopp [3]. Mycket talar för att sjukdomen är heterogen.

En subgrupp med specifik etiologi har på senare år utkristalliserats. Det gäller barn som insjuknar akut med tvångssyndrom och/eller tics, där allt mer talar för att sjukdomsbilden utgör en autoimmun sjukdom som kan utlösas av β -hemolyserande streptokocker grupp A. År 1998 publicerades en fallserie där 50 barn med sjukdomsbilden ingick, specifika diagnoskriterier upprättades och tillståndet benämndes »pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections« (PANDAS) [4].

Omdiskuterad diagnos

Sedan dess har forskarsamhället diskuterat och även ifrågasatt diagnosens validitet. Skälen är flera: (a) även andra infektioner, t ex mykoplasma [5] eller fästingburna infektioner [6], har i enstaka fall rapporterats utlösa en liknande bild, likaså encefaliter medierade av autoantikroppar mot t ex N-metyld-aspartat (NMDA)-receptorn [7]; (b) man har inte prospektivt kunnat säkerställa ett tidsmässigt samband mellan streptokockinfektion och klinisk försämring [8, 9]; (c) även psykotiska symtom har beskrivits; (d) tillståndet kan gå i remission utan behandling och slutligen (e) även ungdomar och unga vuxna tycks kunna utveckla sjukdomsbilden.

Samtidigt har stödet på senare år ökat för att PANDAS faktiskt utgör en entitet som klinisk skiljer sig från »vanligt« tvångssyndrom [10-12] och att sjukdomen identifierats över hela världen [13-15]. Dessutom har man i en eftergranskning av en negativ behandlingsstudie faktiskt kunnat påvisa behandlingseffekt i en subgrupp karakteriserad av ett mycket akut insjuknade parat med svår separationsångest [9].

Med åren har det kliniska underlaget ökat, och i en sammanställning av ca 400 fall kunde man skönja ett mönster som kännetecknar sjukdomen [10]. Mot bakgrund av detta har en mer övergripande beteckning lanserats, »pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome« (PANS) [10], där man frångår krav på etiologi och prepubertalt insjukande (insjuknandeålder upp till 21 år). Dessutom kan antingen tvångssyndrom, tics och/eller svår anorexi utgöra ett obligatoriskt diagnoskriterium [10, 11] (Tabell I). Här använder vi termen

PANDAS som ett samlingsnamn för infektionsrelaterade tvångssyndrom, men vi inkluderar den symtombredd som beskrivs i PANS-kriterierna.

Uppkomstmekanismer

Hypotetiskt kan PANDAS ha en uppkomstmekanism som påminner om den för Sydenhams korea, en autoimmun postinfektös neurologisk manifestation av reumatisk feber hos genetiskt predisponerade individer.

Sydenhams korea, beskriven 1676 av den brittiske läkaren Thomas Sydenham, är i dag ovanlig i västvärlden. Sjukdomen karaktäriseras av neurologiska symtom som korea, finger-spel, tvångssymtom och emotionell labilitet, men även hudsymtom, kardit och dysartri kan förekomma [16]. Dessutom har tal- och skrivsvårigheter, svårigheter med skolarbete, nedsättning av handfunktion, balansrubbingar, muskelsvaghet, personlighetsförändring, ångest, vredesutbrott och uttalad sömnlighet rapporterats vara vanligt förekommande [17]. Sydenhams korea uppstår som en reaktion på en obehandlad streptokockinfektion, där korsreagerande antikroppar reagerar mot celler i basala ganglierna [18]. I misstänkta fall av PANDAS har man ibland också kunnat uppmäta förhöjda koncentrationer av korsreagerande antikroppar i serum och sjunkande nivåer vid symtomremission [18].

Sydenhams korea och PANDAS: likheter och skillnader

Symtombilden vid Sydenhams korea och PANDAS har påtagliga likheter men också olikheter: t ex ser man en förhöjd antikroppsproduktion mot vissa neuronala ytantigener vid Sydenhams korea, medan detta inte har påvisats vid PANDAS [19]. Hypotesen att PANDAS är resultat av en autoimmun process, där basala ganglierna angrips, har således ännu inte bekräftats. Däremot har antikroppar mot lysogangliosid GM1, som i sin tur kan förändra signaleringen i nervcellen, identifierats [18]. Ytterligare stöd för en immunologisk genes är ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar överlag hos mödrar till barn med PANDAS jämfört med normalbefolkningen (18 respektive 5 procent) [20].

Nyligen har man i en djurmodell med streptokockinfektade råttor identifierat autoantikroppar mot dopamin 1- och dopamin 2-receptorer, som även beskrivits vid Sydenhams

SAMMANFATTAT

Vid akut uppkomst av tvångssyndrom och/eller tics (och/eller anorexi) kombinerat med andra psykiska eller fysiska symtom, t ex separationsångest, personlighetsförändring, motoriska avvikelser eller urinvägssymtom, ska ett autoimmunt utlöst tillstånd övervägas.

Behandlingen kan innefatta antibiotika och/eller intravenöst immunglobulin eller plasmaferes.

Vid kvarstående tvångssymtom

efter adekvat insatt behandling bör KBT initieras och vid behov kombineras med SRI-läkemedel i försiktig upptrappning.

Kunskap om immunologiskt utlösta psykiatriska tillstånd kommer att leda till frågor och oro hos många anhöriga för att något viktigt är missat i utredningen och behandlingen.

Det är angeläget att läkare från olika specialiteter samarbetar för att närmare beskriva handläggningen.

TABELL I. Föreslagna diagnostiska kriterier för »pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome« (PANS) enligt Swedo, et al [10].

Kriterium	Beskrivning
I	Akut, dramatisk debut av tvångssyndrom eller av ett allvarligt begränsat födointag.
II	Samtidig förekomst av övriga neurologiska/psykiska symtom med likartad svår symtombild och akut debut, som inkluderar minst två av nedanstående symtom: 1. Ångest 2. Emotionell labilitet och/eller depression 3. Irritabilitet, aggressivitet och/eller svåra trots-symtom 4. En utvecklingsmässig tillbakagång i beteendet 5. Försämrade skolprestationer 6. Sensoriska eller motoriska avvikelser 7. Somatiska tecken och symtom som inkluderar sömnstörning, enures eller ökad miktionsfrekvens.
III	Symtomen förklaras inte bättre av någon känd neurologisk eller annan somatisk sjukdom, som Sydenhams korea, SLE eller Tourettes syndrom. <i>Observera:</i> Den diagnostiska utredningen vid misstänkt PANS måste vara tillräckligt omfattande för att utesluta dessa och andra relevanta sjukdomar. De samtidigt uppträdande symtomens natur bör styra vilka undersökningar som krävs, tex magnetkameraavbildning, lumbalpunktion, EEG eller andra diagnostiska test.

korea [21]. Det är väl känt att nervsystemet och immunsystemet interagerar med bla cytokiner som kommunicerar och kontrollerar det immunologiska svaret. Cytokiner utgår från immunologiskt verksamma celler, men även andra celltyper, inklusive nervceller, producerar och reagerar på cytokiner. De är också involverade i den normala neuronala utvecklingen, tex avseende cellers synapsformation och migration [22]. Studier pågår kring cytokinernas roll vid PANDAS [13].

Symtombild

Symtombilden vid PANDAS utgörs av ett mycket hastigt insjuknande i tvång och/eller tics hos ett prepubertalt barn eller i undantagsfall hos ungdomar med svår anorexi [4, 10]. Föräldrar kan ofta ange exakt tidpunkt för sjukdomsutbrottet och en eskalering under loppet av 2–3 dygn. Barnet kan beskrivas som »besatt« med uppspärade ögon och vidgade pupiller. Ibland försvinner symtomen efter 6–8 veckor; i andra fall återkommer de med ett sågtandsartat förlopp [23].

I många fall ses ett tydligt tidssamband (<2 veckor) med en infektion med β -hemolyserande streptokocker grupp A, men subkliniska eller icke-detekterbara infektioner utesluter inte PANDAS [23]. Även andra psykiska symtom förekommer, ofta flera samtidigt, varav de vanligaste är koncentrationssvårigheter, hyperaktivitet, separationsångest, emotionell labilitet och sömnstörning [10]. Personlighetsförändring i form av trotssymtom, aggressivitet, irritabilitet och regressivt beteende (tex bebisspråk) är också vanligt [10, 14]. Sensorisk överkänslighet för ljud och ljus, taktila och visuella upplevelser (tex att saker flyter) [4, 24–26], mardrömmar och, mer sällsynt, syn- och hörselhallucinos [10], paranoida symtom, katoner [27, 28] och anorexi [29, 30] förekommer också.

Det är vanligt med försämring av finmotoriken med svårigheter att skriva och rita. Subtila koreiforma rörelser i form av »pianospelande« fingerrörelser kan noteras, tex när patienten står med utsträckta armar och spretar med fingrarna och blundar. Motorisk klumpighet [12] och plötsliga gångsvårigheter har rapporterats, liksom förlust av kognitiva förmågor,

särskilt avseende matematiska färdigheter och visuospatial förmåga [11, 31]. Andra ofta beskrivna symtom är täta urin-trängningar och nytillkommen sängvätning [10]. I en jämförande studie skiljde sig PANDAS-gruppen från andra barn med tvångssyndrom genom ökad förekomst av tics, urin-trängningar, hyperaktivitet, trots, impulsivitet, rädsla vid sänggående, separationsångest, avvikande rörelser i händer och fingrar samt försämrade handstil och skolprestation, medan social fobi däremot var vanligare i gruppen med tvångssyndrom utan PANDAS [32].

Utredning

I det akuta skedet bör en svalgodling göras, som dock kan befinnas vara negativ eftersom neurologiska symtom kan uppstå halvårsvis efter infektionen [33, 10]. Parade serumprov kan tas för att följa antikroppstitrar mot streptolysin O (AST) och DNAs B. Förhöjda titrar är vanliga, även bland symtomfria 7–12-åringar [23], men dubblade eller halverade titrar ger stöd för pågående eller genomgången infektion. I en fallkontrollstudie var åtminstone en titer förhöjd hos 100 procent med PANDAS mot 63 procent bland kontrollerna [12]. Magnetkameraundersökning anses överflödigt för diagnostiken [34]. Den kan dock påvisa en 10–15-procentig volymökning av basala ganglierna som är reversibel vid framgångsrik behandling [27, 35].

Nyligen har en amerikansk grupp påvisat en lovande biologisk markör för att säkerställa diagnosen PANDAS. Serum eller likvor från personer med akut symtomgivande PANDAS inducerar i nervceller förhöjd aktivitet av enzymet kalcium-/kaldmodulinberoende proteinkinase II (CaMK II), en nivå som dock är lägre än vad som har visats vid Sydenhams korea [18]. Analysen har börjat användas kliniskt [36] och kan nu beställas även i Sverige (Wieslab AB, Malmö).

Klinikern bör göra differentialdiagnostiska överväganden mot neurologiska sjukdomar som systemisk lupus erythematosus (SLE), Tourettes syndrom, Sydenhams korea, autoimmun utlöst psykosjukdom, schizofreni och somatiseringsyndrom.

Behandling: antibiotika, immunmodulering, plasmaferes

Baserat på klinisk erfarenhet förordas långvarig antibiotikabehandling, i första hand med fenoximetylpenicillin (PcV), motsvarande den vid reumatisk feber, som förstahandsbehandling [37]. En kontrollerad behandlingsstudie med PcV (250 mg \times 2) under fyra månader, inkluderande 37 barn med PANDAS, utföll dock negativt. Hela 35 streptokockinfektioner uppstod under behandlingstiden, vilket antogs bero på att behandlingen inte upprätthöll tillräckliga antibiotikanivåer under hela dygnet. Andra orsaker till det negativa resultatet kan vara för få inkluderade fall men också att den patofysiologiska immunreaktion som kan antas ligga bakom PANDAS redan skett och inte längre är påverkbar med antibiotika. Andra antibiotika, som cefalosporiner, amoxicillin med klavulansyra (Spektramox) och makrolider (azitromycin eller erytromycin) kan övervägas om inte PcV har avsedd effekt, men hittills har endast PcV och azitromycin undersökts i kontrollerade studier [38].

På vissa håll förordas antibiotikabehandling oavsett om det finns stöd för en infektion eller inte [11]. Det kan förefalla paradoxalt att ordinera antibiotika om ingen säkerställd infektion föreligger, men antibiotika kan eventuellt ha effekt genom andra mekanismer än direkt angrepp på bakterier [39];

»Föräldrar kan ofta ange exakt tidpunkt för sjukdomsutbrottet och en eskalering under loppet av 2–3 dygn.«

FAKTA 1. Fallbeskrivningar

Fall 1

Hos en tidigare helt frisk väl-fungerande 8-årig pojke utbröt från en minut till en annan ett samlartvång. Dagarna innan klagade han över urinrängningar.

- Påföljande dag utvecklades separationsångest och något senare hörsel- och synhallucinos samt paranoida symtom (bla misstankar om att modern kan försöka döda honom). Han fick det svårt med förändringar, insomningssvårigheter, försämrad distanstill, »barnligt beteende« och började tugga oupphörligt på kläderna. Sängvätning, muskel- och ledvärk, ryckningar i sömnen samt motorisk rastlöshet rapporterades också. Under en period förelåg svängande feber. De akuta symtomen följdes ofta av vidgade pupiller.
- Han uppfattades som personlighetsförändrad, oberäknelig och känslomässigt distanserad. I skolan noterades överaktivitet, koncentrations-svårigheter, okontrollerade utbrott och skrivsvårigheter. Streptokockprov var positivt, men omfattande ytterligare provtagning visade inget anmärkningsvärt, förutom lätt förhöjda mykoplasmatitrar.
- Antibiotikabehandling med PcV (500 mg × 2) påbörjades. Trots påtaglig förbättring efter ett par dagar kvarstod

de psykotiska symtomen och personlighetsförändringen, varför pojken en månad senare fick behandling med intravenöst immunglobulin (1 g/kg kroppsvikt 2 dagar i följd). Pojken normaliserades personlighetsmässigt, och de psykotiska symtomen upphörde helt. Under veckorna som följde försvann gradvis samtliga symtom.

- Efter två månaders symtomfrihet gjordes ett kort uppehåll i medicineringen med PcV, varvid genast nya symtom debuterade, som gång- och balanssvårigheter, koordinationsproblem och nedsatt bålstabilitet. Pojken fick behandling med Ibuprofen och dosen PcV ökades, varefter symtomen gradvis vek.
- Pojken är i dag symtomfri men kvarstår på antibiotika. I samband med infektioner noteras enstaka symtom som balanssvårigheter, muskelvärk, överkänslighetskänsla och förstörade pupiller. Ibuprofen (200 mg × 3, under tre dagar) har vid dessa tillfällen haft god effekt.

Fall 2

Pojke med flera tidigare halsinfektioner vid flera tillfällen. Då han var 7 år gammal hade han en period på några veckor med besvär från halsen, harklingsbehov, »luktade illa ur munnen«

men ingen feber. Vid läkarbesök fick familjen besked att det inte fanns behov av antibiotikabehandling eller provtagning.

- Cirka en månad senare började pojken göra klickande ljud med tungan och fick sedan ryckiga rörelser som engagerade en stor del av kroppen. Föräldrarna tyckte först det såg ut som han »lekte dinosaurier«. Han sträckte på ryggen och vred huvudet. Han hade också ett annorlunda gångmönster, stannade på tröskeln, måste backa ett steg och sedan gå två steg framåt. Han kunde hålla tillbaka rörelserna under korta stunder. Han tyckte själv att beteendet var konstigt och var orolig för hur kompisarna skulle reagera; annars var han sig lik.
- När pojken haft de ofrivilliga rörelserna i cirka en månad var han på ny läkarundersökning. Strep-A-prov var positivt. Medicinering sattes då in med PcV under 10 dagar. Symtomen minskade successivt. Föräldrarna bedömde att pojken hade normalt eller närmast normalt rörelsemönster efter ytterligare två månader. Under en uppföljningstid på ett halvt år har han mått bra.

Fall 3

En flicka på 4 år med normal social och intellektuell utveckling

drabbades plötsligt av svåra tvångssymtom efter en infektion: hon vägrade äta om någon vidrört maten, ta på sig kläder om någon tagit i dem eller dricka om någon vidrört glaset. Andra symtom var aggressionsutbrott, humörsvingningar och ångestattacker med skrik på hjälp. Sensoriska förändringar avseende luktsinne och taktill överkänslighet tillkom samt krav på särskilda tallriker och att alla kläder måste vara i precis samma färg.

- Trots negativa titrar påbörjades Kåvepeninbehandling (250 mg × 3). Efter en vecka uppnåddes symtomfrihet.
- I samband med en maginfluensa, då hon inte kunde behålla föda, återkom alla symtom och hallucinationer. Hon blev symtomfri två dagar efter att PcV återinsattes.
- Efter ca 4 månader gjordes utsättningsförsök, varvid symtomen återkom efter en vecka, nu med nytillkomna tics. Emellertid vägrade flickan nu medicinering under 5 månader. Hon utvecklade svåra problem med tics, tvångssymtom och aggressionsutbrott samt enures, såväl dag som natt.
- Efter att PcV återinsattes blev flickan åter helt symtomfri efter en knapp vecka.

klavulansyra har tex dopaminerga effekter [40]. Emellertid kan antibiotikabehandling främst motiveras för att förebygga återfall (som kan vara svårare att kupa med återupptagen antibiotikabehandling) eller för att en gradvis förvärring av symtomen ska förhindras uppkomma vid upprepade skov. Mot den bakgrunden kan behandling upp till genomgången pubertet försvaras, förutsatt att klinisk förbättring inträffat under påbörjad behandling.

Vid Sydenhams korea i kombination med reumatisk feber rekommenderas behandling upp till 21 år [34]. I svårare fall kan immunmodulerande behandling med intravenöst immunglobulin (IVIG) [41] eller plasmaferesbehandlingar övervägas [24]. Det finns flera hypoteser om vilka mekanismer som medierar den antiinflammatoriska och autoimmunhämmande effekten av IVIG [42]. En hypotes är att symtomreduktionen är ett resultat av elimination av antistreptokockantikroppar som antas korsagera med nervvävnad [43, 44]. I en kontrollerad behandlingsstudie på barn gavs fem plasmaferesbehandlingar under loppet av två veckor, alternativt IVIG (Gamunex 100 mg/ml infusionsvätska) 1 g/kg kroppsvikt eller placebo under två konsekutiva dagar. Den aktiva behandlingen resulterade i ca 50 procents symtomreduktion, medan placebo hade en negligerbar effekt [26]. Hos 14 av 17 barn kvarstod behandlingseffekten vid en ettårsuppföljning.

Plasmaferesbehandling hade effekt på tvångssyndrom, ångest och emotionell labilitet och även på tics [26]. En öppen fallserie redovisar också god effekt hos vuxna som haft

tvångssymtom under många år [15]. Ibuprofen, en prostaglandinhämmare, kan ha viss tillfällig symtomlindrande effekt om symtomen tilltar, tex vid en tillstötande infektion. Tonsillektomi kan också övervägas [45, 46].

SRI i andra hand

Behandling med SRI får i sammanhanget ses som andrahandsbehandling. Doseringen av SRI ska inledningsvis vara låg och höjas varsamt eftersom barn med PANDAS-bild tycks vara påtagligt biverkningskänsliga [11], och upparvning har rapporterats. En positiv men tillfällig effekt av prednisolon (2 mg/kg kroppsvikt eller max 60 mg dagligen under fem dagar) har föreslagits kunna förutsäga om patienten kommer att svara på IVIG-behandling eller inte. För denna rekommendation finns dock ingen publicerad evidens, och risken för mani bör beaktas. Emellertid är det visat att prednisolon snabbare än placebo minskar de motoriska symtomen vid Sydenhams korea [47].

Som kliniker kan man notera mycket varierande sjukdomsbilder och förlopp hos olika patienter med akut insjuknande i en sannolikt autoimmun neurologisk-psykiatrisk sjukdomsbild [9]. Fallbeskrivningar i Fakta 1 återspeglar den mångfasetterade bilden.

Diskussion

Även om streptokockinfektioner är vanliga hos barn är det inte vanligt med uttalade neurologiska-psykiatriska symtom.

»När nu alltfler av psykiatrins patienter handläggs av icke-läkare finns risk att somatiska aspekter glöms bort.«

Det är belagt att infektion med streptokocker kan utlösa en autoimmun process, som vid reumatisk feber och Sydenhams korea, och att det som ett led i sjukdomsbilden då kan finnas tvångssymtom, tics, ångest eller personlighetsförändring. Det finns nu också klara belägg för att infektioner kan utlösa akuta neurologiska-psykiatriska tillstånd utan samtidig svår korea.

När man konfronterats med typiska fall är det svårt att bortse från möjligheten att relativt enkla medicinska åtgärder, som tidigt insatt antibiotikabehandling, IVIG eller plasmaferes, hade kunnat förskona patienterna från en invalidiserande livslång sjukdom. Enhetlig handläggning av PANDAS försvåras av att (a) tvångssyndrom är ett heterogent sjukdomstillstånd; (b) en enhetlig laboratoriemarkör för säkerställande av diagnosen PANDAS saknas; (c) även om ett enskilt fall har utlösts av en streptokokkinfektion är det i den kliniska situationen ofta svårt att i efterhand påvisa att infektion förelegat; (d) dessutom kan möjligen PANDAS tänkas utlösas av andra i dag okända faktorer.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för ångestbehandling klassificeras profylaktisk antibiotikabehandling vid »medelsvårt tvångssyndrom (PANDAS)« som »FoU«, dvs något som kan ske inom ramen för klinisk forskning. I dag är såväl vem som ska behandla dessa barn som behandlingens längd och dosering oklara. I publicerade studier anges lägre doser och över kortare tid än vad som i klinisk praxis anses fungera. I dag är det ovanligt att ett barn med en symtombild förenlig med PANDAS erbjuds antibiotikabehandling utöver de stipulerade tio dagarna, och få barn har fått tillgång till IVIG trots att denna behandling är relativt okomplicerad. Det är okänt om plasmaferes givits på indikationen PANDAS i Sverige. I Fakta 2 presenteras ett mycket preliminärt förslag till handläggning av misstänkta fall.

Flera psykiatriska sjukdomar, t ex schizofreni [48], har visat sig kunna ha en immunologisk genes. Detta gäller givetvis

■ FAKTA 2

Förslag till handläggning vid misstanke om streptokokk-utlöst autoimmunt tillstånd

Anamnes – se Tabell I.

Somatisk undersökning

- Svalgrodnad, infekterade tonsiller
- Förekomst av fingerspel
- Förändrad förmåga att rita eller skriva
- Grovmotoriska symtom: testa växelhopp

Laboratorieundersökning

- Snabbtest för streptokocker eller helst svalgodling hos patient och anhöriga
- CaM kinas II-test i blodprov
- Ställningstagande till MR, EEG, lumbalpunktion

Behandling

- PcV i 14 dagar. Om dramatisk förbättring – fortsatt minst ett år, sedan eventuellt gradvis utsättning
- Vid avsaknad av effekt kan alternativa antibiotika provas, t ex amoxicillin
- Överväg tonsillektomi om kroniskt infekterade tonsiller föreligger; ge antibiotikaproylax inför och efter ingreppet
- Vid svåra kvarstående symtom, överväg plasmaferes eller IVIG
- Symtomlindrande effekt av ibuprofen; prova eventuellt SRI i lågdos

även PANDAS, även om etiologi och diagnostisk avgränsning inte är fullt klarlagda. Dessa fall bör tills vidare kodas inom ICD-10 som F06.8 »Andra specificerade psykiska syndrom och störningar orsakade av hjärnskada, cerebral dysfunktion eller kroppslig sjukdom« samt t ex B95.0 »Streptokocker grupp A som orsak till sjukdomar som klassificeras i andra kapitel«.

När nu alltfler av psykiatrins patienter handläggs av icke-läkare finns risk att somatiska aspekter glöms bort. Det krävs samarbete mellan psykiatrer, barnläkare/neurologer, infektionsläkare, allmänmedicinare och immunologer för att få ökad kunskap, möjliggöra forskning och skapa riktlinjer för optimal behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Gunilla Gerland är ordförande i intresseföreningen Sane (Förbundet Autoimmuna infektioner) utlösta neuropsykiatriska sjukdomar) <http://www.panspandas.se>*

REFERENSER

1. Bejerot S. Tvångssyndromet: nya aspekter på psykiatrins kameleont. Läkartidningen. 1992;89:2842-4.
2. Serlachius E, Thulin U, Andersson G, et al. Ångeststörningar hos barn och ungdomar – hjälp finns att få. Läkartidningen. 2012;43:1946-9.
3. Murphy TK, Sajid M, Soto O, et al. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. Biol Psychiatry. 2004;55:61-8.
4. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry. 1998;155(2):264-71.
5. Muller N, Riedel M, Forderreuther S, et al. Tourette's syndrome and Mycoplasma pneumoniae infection [letter]. American Journal of Psychiatry. 2000;157:481-2.
6. Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, et al. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome [letter]. Lancet. 1998;351:418-9.
7. Pielh F, Winnerbäck K. Nyupptäckt autoimmun encefalit misstogs för psykisk sjukdom. Anti-NMDA-receptorencefalit ställer krav på korrekt differentialdiagnostik. Läkartidningen. 2010;107:589-91.
8. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL; Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. Pediatrics. 2008;121:1188-97.
9. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;50(2):108-18.
10. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). Pediatrics & Therapeutics 2012. 2:2 Digital Object Identifier: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0665.1000113>
11. National Institute of Mental Health, Intramural Research Program, Background & History; <http://intramural.nimh.nih.gov/pdn/web.htm>
12. Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Edge PJ, Goodman WK. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. J Pediatr. 2012;160(2):314-9.
13. Hachiya Y, Miyata R, Tanuma N, et al. Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection. Brain Dev. 2012 Nov 8. doi:pii: S0387-7604(12)00261-6.
14. Mabrouk AA, Eapen V. Challenges in the identification and treatment of PANDAS: a case series. J Trop Pediatr. 2009;55(1):46-8.
15. Beşiroğlu L, Ağargün MY, Özbebit O, et al. [Therapeutic response to plasmapheresis in four cases with obsessive-compulsive disorder and tic disorder triggered by streptococcal infections]. Turk Psikiyatri Derg. 2007;18(3):270-6.
16. Malmberg P, Dahlström K, Carlsson Kendahl G, et al. Reumatisk feber bakom hastigt påkommen korea hos ung flicka. En fallbeskrivning. Läkartidningen. 2001;98:3545-9.
17. Demiroren K, Yavuz H, Cam L, et al. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. J Child Neurol. 2007;22(5):550-4.
18. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, et al. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. J Neuroimmunol. 2006;179(1-2):173-9.
19. Brilot F, Merheb V, Ding A, et al. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome. Neurology. 2011;76(17):1508-13.
20. Murphy TK, Storch EA, Turner A, et al. Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. J Neuroimmunol. 2010;229(1-2):243-7.
21. Brimberg L, Benhar I, Mascardo-Blanco A, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. Neuropsychopharmacology. 2012;37(9):2076-87.

22. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. *Neuron*. 2009;64(1):61-78. Review.
23. Murphy TK, Kurlan R, Leckman J. The immunobiology of Tourette's disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus, and related disorders: a way forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):317-31. Review.
24. Leonard HL, Swedo SE. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(2):191-8.
25. Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X, et al. A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1592-8.
26. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354(9185):1153-8.
27. Elia J, Dell ML, Friedman DF, et al. PANDAS with catatonia: a case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(11):1145-50.
28. Calkin CV, Carandang CG. Certain eating disorders may be a neuropsychiatric manifestation of PANDAS: case report. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16(3):132-5.
29. Sokol MS. Infection-triggered anorexia nervosa in children: Clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10:133-45.
30. Vincenzi B, O'Toole J, Lask B. PANDAS and anorexia nervosa-a spotters' guide: suggestions for medical assessment. *Eur Eat Disord Rev*. 2010;18(2):116-23. Review.
31. Lewin AB, Storch EA, Mutch PJ, Murphy TK. Neurocognitive functioning in youth with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(4):391-8.
32. Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):333-40.
33. Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:127-30.
34. Dale RC, Brilot F. Autoimmune Basal Ganglia disorders. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1470-81.
35. Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL, et al. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:913-5.
36. Statens Serum Institut. Test för Post-streptokokk neurologisk syndrom. <http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/4300-4399/4309.aspx>
37. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1564-71.
38. Snider, LA, Lougee, L, Slaterry, M, et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57(7):788-92.
39. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*. 2005;433(7021):73-7.
40. Riesenberger R, Rosenthal J, Molder L, et al. Results of a proof-of-concept, dose-finding, double-blind, placebo-controlled study of RX-10100 (Serdaxin®) in subjects with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(4):601-10.
41. van Immerzeel TD, van Gilst RM, Hartwig NG. Beneficial use of immunoglobulins in the treatment of Sydenham chorea. *Eur J Pediatr*. 2010;169(9):1151-4.
42. Gelfand, EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2015-25.
43. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, et al (1976). Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med*. 1976;144:1094-110.
44. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics*. 1994;93:323-6.
45. Heubi C, Shott SR. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(8):837-40.
46. Alexander AA, Patel NJ, Southammakosane CA, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(6):872-3.
47. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol*. 2006;34(4):264-9.
48. Lennox BR, Coles AJ, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2012;200(2):92-4.

SUMMARY

Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) was proposed as a specific disorder in 1995, but its validity has been questioned. Recently, however, more evidence has become available, supporting an autoimmune mechanism and suggesting that an expanded clinical entity, Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) should be considered in cases of rapidly emerging obsessions, compulsions, tics or anorexia accompanied with separation anxiety and/or personality change, motor impairment or urinary frequency among children. Three cases (4–11 years of age) with varying courses are reported. In these cases, psychotic symptoms were evident, variously responsive to antibiotics/immunoglobulins. All cases were related to infections, but group A Streptococci were verified in only one case. For treatment, antibiotics and/or intravenous immunoglobulin may apply. If obsessive-compulsive symptoms remain, cognitive behavioural therapy should be initiated, if necessary, combined with carefully titrated serotonin reuptake inhibitors.

- dauer L, et al. Results of a proof-of-concept, dose-finding, double-blind, placebo-controlled study of RX-10100 (Serdaxin®) in subjects with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(4):601-10.
41. van Immerzeel TD, van Gilst RM, Hartwig NG. Beneficial use of immunoglobulins in the treatment of Sydenham chorea. *Eur J Pediatr*. 2010;169(9):1151-4.
42. Gelfand, EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2015-25.
43. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, et al (1976). Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med*. 1976;144:1094-110.
44. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics*. 1994;93:323-6.
45. Heubi C, Shott SR. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(8):837-40.
46. Alexander AA, Patel NJ, Southammakosane CA, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(6):872-3.
47. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol*. 2006;34(4):264-9.
48. Lennox BR, Coles AJ, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2012;200(2):92-4.