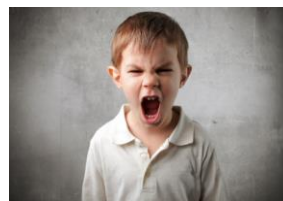


# Immunpsykiatri

## Patienter i gränlandet mellan psykiatri och neurologi

Caroline Gromark  
Överläkare, BUP Klinisk forskningsenhet  
Doktorand, Institutionen för klinisk  
neurovetenskap, KI



## Outline

- Immunpsykiatri
- Reumatisk feber
- Anti-NMDA-receptor encefalit
- PANDAS
- PANS
- Bedömning
- Behandling
- Forskning
- Take home message

## Immunpsykiatri

- Teorin att immunförsvaret bidrar till utveckla och bibehålla psykiatriska symptom.
- Association mellan autoimmun sjukdom och OCD/tics.
- Patienter med OCD/tics har en ökad samsjuklighet med autoimmun sjukdom.



Neuroscience & Biobehavioral Reviews  
Volume 71, December 2016, Pages 542-562



Review article

### The link between autoimmune diseases and obsessive-compulsive and tic disorders: A systematic review

Ana Pérez-Vigil<sup>1, R.B.</sup>, Lorena Fernández de la Cruz<sup>1</sup>, Gustaf Brander<sup>4</sup>, Kayoko Isomura<sup>1,5</sup>, Caroline Gromark<sup>6</sup>, David Mataix-Cols<sup>1,6</sup>



### HHS Public Access

Author manuscript  
*J Mol Psychiatry*: Author manuscript, available in PMC 2019 January 01.

Published in final edited form as:  
*J Mol Psychiatry*. 2018 July ; 23(7): 1652-1658. doi:10.1038/jmp.2017.215.

### A total-population multigenerational family clustering study of autoimmune diseases in obsessive-compulsive disorder and Tourette's/chronic tic disorders

David Mataix-Cols, PhD<sup>1,2,6</sup>, Emma Frans, PhD<sup>3,6</sup>, Ana Pérez-Vigil, MD<sup>1</sup>, Ralf Kuja-Halkola, PhD<sup>3</sup>, Caroline Gromark, MD<sup>1,2</sup>, Kayoko Isomura, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Lorena Fernández de la Cruz, PhD<sup>1</sup>, Eva Serlachius, MD, PhD<sup>1,2</sup>, James F. Leckman, MD, PhD<sup>4</sup>, James J. Crowley, PhD<sup>1,5</sup>, Christian Rück, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Catarina Almquist, MD, PhD<sup>3,6</sup>, Paul Lichtenstein, PhD<sup>3</sup>, and Henrik Larsson, PhD<sup>7</sup>

## Reumatisk feber

- Cardit, artrit
- Sydenham's chorea
  - Choreatisk rörelsesjuka,
  - Men också; beteendeförändring, OCD, tics, ångest...
  - Duration ofta 2-3 mån , men symtomen kan återkomma.
  - "Molecular mimicry" – auto-Ak mot dopaminreceptor D1 och D2.
  - Antibiotikaprofylax rekommenderas (för att undvika hjärtpåverkan).
  - Immunmodulerande behandlingar effektiva.



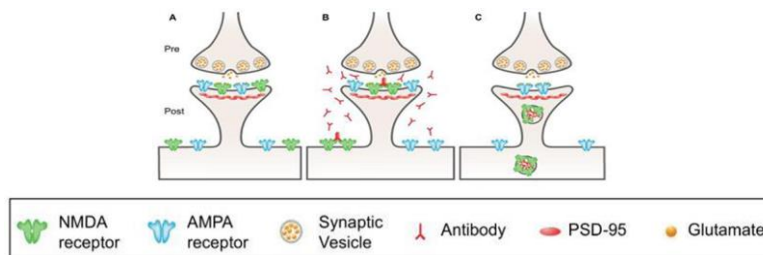
## Anti-NMDA-receptor encefalit

- Transmittorsubstansen glutamat reagerar med N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) receptorn som är involverad i inläring, minnesfunktioner etc.
- Bristande funktion i receptorn leder till neurologiska och/eller psykiatriska symtom.
- Vanligare hos kvinnor.
- Ofta paramalignt (teratom)



## Effekten av Ak mot NMDA-receptorn

- Receptorn "göms" och kan inte fungera.
- Processen är reversibel när Ak-nivåerna sjunker.



## PANDAS

- **P**ediatric **A**utoimmune **N**europsychiatric **D**isorders **A**ssociated with **S**treptococcal infections

Pre-pubertal, akut debut av OCD och/eller tics associerade med neurologiska avvikelser, efter en streptokockinfektion.

### All five diagnostic criteria must be met:

- 1) Presence of obsessive-compulsive disorder (OCD) or a tic disorder.
- 2) Pre-pubertal, acute symptom onset.
- 3) Acute symptom onset and episodic (relapsing-remitting) course.
- 4) Temporal association between Group A streptococcal infection and symptom onset/exacerbations.
- 5) Associated with neurological abnormalities (particularly motoric hyperactivity and choreiform movements).

## PANS

- **P**ediatric **A**cute-onset **N**europsychiatric **S**yndrome

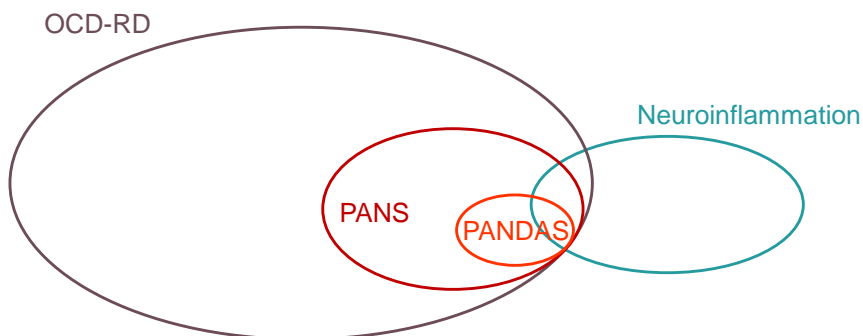
Symtombeskrivning av patienter med akut insättande OCD och/eller anorexi associerat med andra neuropsykiatriska symptom såsom ångest, emotionell instabilitet, irritabilitet, regression, sensoriska och/eller motoriska avvikelser och somatiska sjukdomstecken.

Klinisk diagnos – inga biomarkörer.

*Sjuka barn, svåra symptom/funktionstapp!*

## Diagnoskriterier PANS

Criterion	Description
I	Abrupt, dramatic onset of obsessive-compulsive disorder or severely restricted food intake.
II	Concurrent presence of additional neuropsychiatric symptoms, (with similarly severe and acute onset), from at least two of the following seven categories: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anxiety.</li> <li>2. Emotional lability and/or depression.</li> <li>3. Irritability, aggression, and/or severely oppositional Behaviors.</li> <li>4. Behavioral (developmental) regression.</li> <li>5. Deterioration in school performance (related to attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-like symptoms, memory deficits, cognitive changes).</li> <li>6. Sensory or motor abnormalities.</li> <li>7. Somatic signs and symptoms, including sleep disturbances, enuresis, or urinary frequency.</li> </ol>
III	Symptoms are not better explained by a known neurologic or medical disorder, such as SC.



## PANS Research Consortium Consensus guidelines

- Del I – Psykiatriska och Beteendemässiga Interventioner

*"In general, typical, evidence-based interventions are appropriate for the various symptoms of PANS and PANDAS."*

- Del II – Immunmodulerande behandlingar

*Guidelines for immunomodulatory therapies in PANS patients with (1) mild, (2) moderate-to-severe, and (3) life-threatening severity.*

- Del III – Infektionsbehandling och –prevention

*PRC recommends initial course of antimicrobial treatment, w and w o evidence for strep, but long-term antibiotic prophylaxis is not recommended for patients with non-strep PANS.*

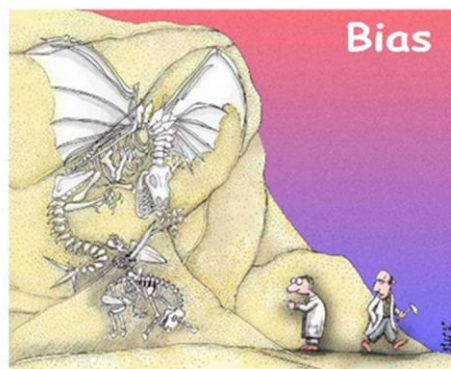
*"Intercurrent infections should be diagnosed and treated promptly according to current standard guidelines."*

*Thienemann et al, JCAP, 2017  
Frankovich et al, JCAP, 2017  
Cooperstock et al, JCAP, 2017*

## Fortfarande kontroversiella diagnoser

- Uteslutningsdiagnoser.
- Svåra att skilja från DSM-5 diagnoser som beskriver liknande psykiatriska symptom.
- Biomarkörer saknas.
- Brist på evidensgrundande studier.
  - Vaga inklusions/exklusionskriterier.
  - Brist på skattningsskalor för att värdera responders/non-responders.
  - Open-label trials eller fallserier, få RCTs.
- Stort mediainteresse.
  - Risk för överförskrivning av antibiotika, antiinflammatoriska och immunmodulerande läkemedel.

## Men patienter har vi.....



*"Ignore it, Jeffries. It's unscientific."*

## BUP Klinisk forskningsenhet

- Fn ca 60 patienter med misstänkt inflammatoriskt medierade neuropsykiatriska symptom, dvs PANS.
- 2-3 nya immunpsykiatribedömningar (PANS/PANDAS)/v, men större behov.
- Remisser fr BUP och barnmedicin, hela Sverige.
- Breddat immunpsykiatriprojekt fr o m 2019 (nu!).



## Vårdförlopp

- Frågeformulär skickas ut före första besöket.
- **Besök 1:** Läkare och psykolog.
  - Anamnes.
  - Skattningsskalor.
  - Blodprover ordinerar.
  - Information om forskningsstudier.
- **Besök 2:** Läkare.
  - Somatisk undersökning.
  - Blodprovssvar.
  - Vårdplan.
- **Neuroinflammationsronder:** Barnneurolog, barnreumatolog och barnpsykiater.
  - MRI, EEG, LP?
  - Immunmodulerande behandling?

## Psykiatrisk bedömning

- Psykiatrisk anamnes; Vilka symtom/svårigheter fanns tidigare...? Ärftlighet? Stressorer? Nuvarande symtom? Skolfunktion?
- Psykiatrisk diff diagnostik med MINI-kid.
- CY-BOCS
- YGTSS
- Kognitiv bedömning; WISC, WPPSI, NEPSY, Rey-Osterrieth
  
- Andra skalor: PANS scale revised (Dr Leckman, Yale), PNISSI (Dr Bejerot, Örebro University)



## Somatisk bedömning

- Somatisk anamnes:  
Autoimmunitet?? Smärta? Trötthet? Sömn?
- Feber, viktnedgång....?
- Hjärta: blåsljud..?
- Lungor
- Mage
- Sköldkörtel
- Hud: eksem, irritation, infektion, dermatografi, livedo...?
- Hals: rodnad, tonsillhypertrofi, petechier, munsår, tandstatus....?
- Näsa: rodnad, svullnad...?
- Öron: extern otit, otitis media...?
- Neurologi/motorik: chorea, choreiforma rörelser, milkmaid sign, finmotorik..?
- Leder, triggerpunkter: svullnad, smärta..?



## Behandling & uppföljning

- *Så gott vi kan med väldigt lite evidens!*
- Verifierad infektion behandlas.
- Typisk debut/förlopp > överväg NSAID (Naproxen).
- Ordentligt sjukt barn eller barn med tydliga neurologiska symptom > kortisonpulsar eller IVIG via barnmedicin. Rituximab? Plasmaferes?
- Behandla symptomen! KBT för OCD/tics, SSRI, Abilify, melatonin, guanfacin...
- Tät uppföljning, symtomen ändras över tid. Kognitiva svårigheter? Kognitiv bedömning!
- Föräldrastöd, föräldrautbildning, KOMET.

## Behandlingsrutiner för Stockholm

### Rutiner för handläggning av barn med misstänkt PANS (inklusive PANDAS)

**Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS)** är en deskriptiv symtomdiagnos med såväl psykiatriska som somatiska besvär som debuterar akut. Etiologin är okänd och sannolikt heterogen. En neuroinflammatorisk komponent kan inte uteslutas trots att objektiva fynd sällan stöder detta. Det finns idag inga biomarkörer som med god evidens kan bestyrka diagnosen hos barn med misstänkt PANS, men den medicinska utredningen behövs för differentialdiagnostik.

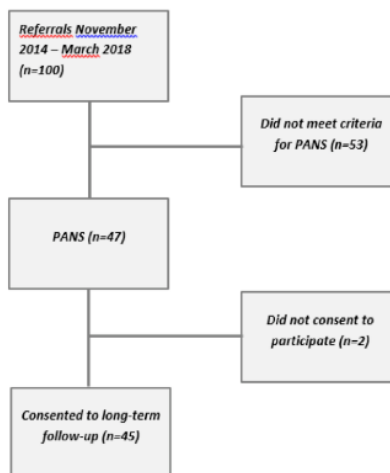
Wickström, Gromark, Silverberg Mörse, Home et al.

## Pågående forskning

- *Characterization of Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS).*

- Det övergripande målet är att öka kunskapen om den kombination av psykiatriska, neurologiska, reumatologiska och immunologiska symptom som karaktäriseras som PANS.
- Skapa en kohort av väl karaktäriserade patienter med PANS och följa dessa genom bedömning, behandling och uppföljning.
- Utveckla vården!

## Flödesschema

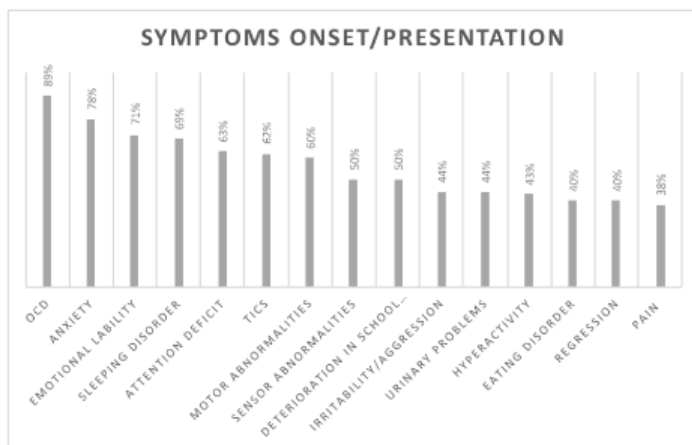


## Demografi

Patient demographics	Frequencies/ means (SD)
Male	25/45 (56%)
Mean age at symptom onset (years)	7.5 (SD 2.5)
Mean age at intake (years)	9.0 (SD 3.1)
Developmental abnormalities (psychomotor, language disorder and/or learning disability)	8/45 (18%)
Preexisting psychiatric/neuropsychiatric diagnoses	8/45 (18%)
Preexisting autoimmune disease or inflammatory disorder	11/45 (24%)
CGAS at intake <sup>a</sup>	50 (SD 10.1)
CGI-S at intake	3.8 (SD 0.9)
Acute symptom onset	42/45 (93%)
Infection in temporal relation to symptom onset	42/45 (93%)
Onset of autoimmune disease or inflammatory disorder in temporal relation to symptom onset	7/45 (16%)

<sup>a</sup>Available for 43 patients only.

## Debutsymptom



## Ärftlighet

Family history	Frequencies
Psychiatric/neuropsychiatric disorder in 1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup> , 3 <sup>rd</sup> degree relative	
Attention deficit hyperactivity disorder	9/45 (20%)
Autism spectrum disorder	5/45 (11%)
Tics	6/45 (13%)
Obsessive compulsive disorder	7/45 (16%)
Anxiety disorders	7/45 (16%)
Depression	16/45 (36%)
Any	29/45 (64%)
Autoimmune disease/inflammatory disorder in 1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup> , 3 <sup>rd</sup> degree relative	
Thyroid disease	12/45 (27%)
Celiac disease	2/45 (4%)
SLE	0/45 (0%)
Rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis	11/45 (24%)
Psoriasis	7/45 (16%)
Diabetes mellitus type 1	2/45 (4%)
Inflammatory bowel disease	3/45 (7%)
Neuroinflammatory disease (multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis)	4/45 (9%)
Other (vitiligo, IgA nephritis, vasculitis, polymyalgia rheumatica, rheumatic fever)	20/45 (44%)
Any	34/45 (76%)

## Blodprover

Laboratory findings	Frequencies*
CBC abnormalities	26/45 (58%)
Elevated ESR	6/43 (14%)
Elevated CRP	4/37 (11%)
Low ferritin	8/39 (21%)
Low vitamin D	10/36 (28%)
TSH abnormalities	4/40 (10%)
Low T4	0/40 (0%)
Anti-TPO	4/38 (11%)
Transglutaminase antibodies	2/40 (5%)

\*Note: these tests were only assessed in a subsample of participants.

Laboratory findings	Frequencies*
ANA	7/41 (17%)
Histone antibodies	0/31 (0%)
Elevated SAA	3/22 (14%)
Complement activation	13/35 (37%)
Low IgG	4/36 (11%)
Low IgA	3/34 (9%)
Low IgM	0/34 (0%)
Elevated IL-1- $\beta$	0/25 (0%)
Elevated IL-6	1/25 (4%)
Elevated IL-8	0/25 (0%)
Elevated TNF- $\alpha$	0/24 (0%)
Positive strep/throat culture	5/10 (50%)

## Preliminärt om behandlingsvar

- Deskriptiv data – ingen behandlingsstudie.
- Bra antibiotikasvar om verifierad infektion.
- Dåligt antibiotikasvar om avsaknad av infektionstecken (risk för biverkningar).
- Generellt bra effekt av NSAID + relativt få rapporterade biverkningar.
- Generellt bra effekt av kortison vid svåra symtom (mer biverkningar av dagliga doser än av pulssteroider).
- Ofta svårt att värdera effekt av IVIG.
- SSRI, melatonin, guanfacin ger effekt efter indikation.....
- Ovanligt svåra biverkningar noterade vid CS.
  
- *KBT, PSYKOEDUKATION, FÖRÄLDRASTRATEGIER, ANPASSNINGAR!*

## Remiss?

- OCD, tics eller anorexi med hastig, atypisk debut och/eller atypiskt förlopp.
- Debut/markant försämring i samband med infektion.
- 'En enda röra' av psykiatriska/neurologiska/reumatologiska symptom.
- Autoimmun samsjuklighet.
- Ring och diskutera, lab prover etc kan kollas innan. 08-51452220.
  
- Nära samarbete med somatisk vård behövs.
- Bedömning och behandling av misstänkt PANS/PANDAS bör ske inom forskningsansluten enhet (Socialstyrelsen > FoU).

## Take home message

- Vi är först läkare, även inom psykiatri – tänk bredare kring etiologin!
- Det finns andra behandlingsmöjligheter än våra klassiskt psykofarmakologiska.
- Samarbeta med somatiken, konsultera kollegor.
- Ibland är en zebra en zebra...



**Tack för uppmärksamheten!**



[caroline.gromark@ki.se](mailto:caroline.gromark@ki.se),  
[caroline.gromark@sll.se](mailto:caroline.gromark@sll.se)