

Characterization and long-term follow-up of Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS)

Dissertation Caroline De Visscher, 3 June 2021 10:00

Main supervisor: Prof David Mataix-Cols, KI

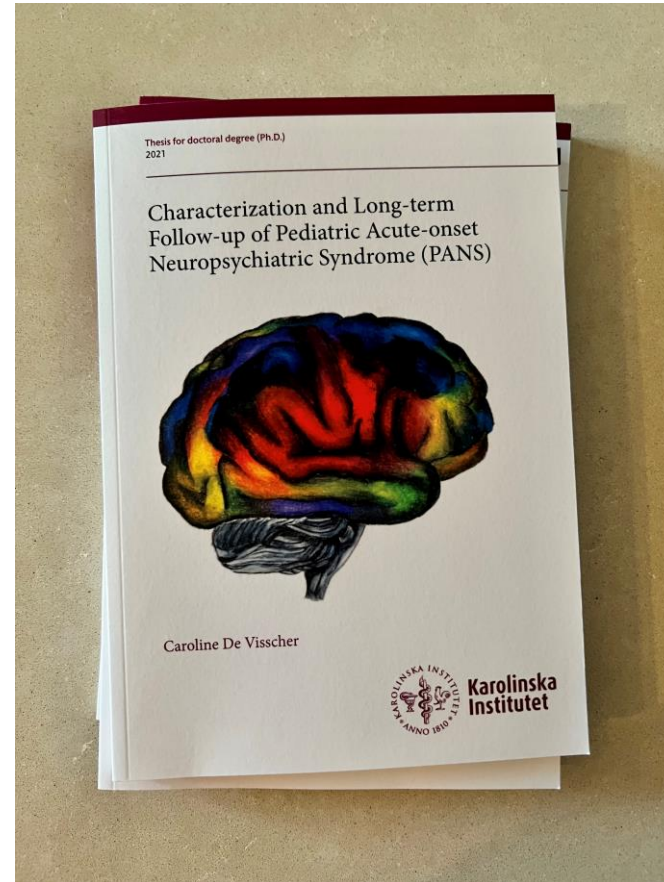
Co-supervisors: Prof Eva Serlachius, KI
Dr Eva Hesselmark, KI
Prof Robert Harris, KI
Dr AnnaCarin Horne, KI

Opponent: Dr Thomas Pollak, King's College London

Examination board: Dr Janet Cunningham, UU
Prof Elisabeth Fernell, GU
Dr Tatja Hirvikoski, KI

Karolinska Institutet

Caroline De Visscher
Barnpsykiater, Med Dr, MLA
Moment Hälsa



Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome

- **PANS** är en (symptom) beskrivning av patienter med akut insättande OCD och/eller anorexi associerat med andra neuropsykiatriska symptom som ångest, emotionell instabilitet, irritabilitet, regression, sensoriska och/eller motoriska avvikelser och somatiska sjukdomstecken. Klinisk diagnos – inga biomarkörer.
- **PANDAS** – tidsmässig relation till en streptokockinfektion.
- *Sjuka barn, svåra symptom/funktionstapp!*

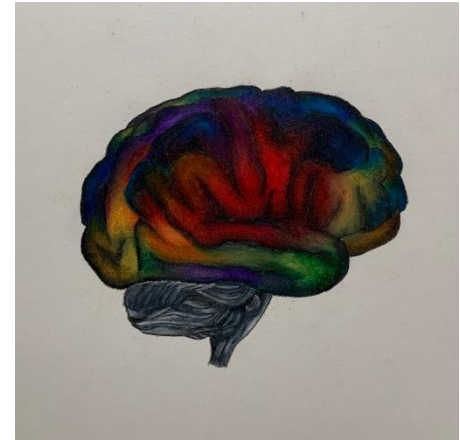


Fortfarande kontroversiella diagnoser

- Ej kodade i ICD-10 i DSM-5.
- Svåra att skilja från DSM-5 diagnoser som beskriver liknande psykiatriska symptom.
- Brist på evidensgrundande studier/behandlingar.
 - Vaga inklusions/exklusionskriterier.
 - Vaga eller alltför specifika utfallsmått.
 - Brist på skattningsskalor för att värdera responders/non-responders.
 - Open label trials eller fallserier, få RCTs.
- Tillförlitliga biomarkörer saknas.
- Stort mediaintresse.
 - Risk för över-/underförskrivning av antibiotika, antiinflammatoriska och immunmodulerande läkemedel.

Övergripande syfte

- Skapa en kohort av PANS-patienter och följa dem longitudinellt.
- Beskriva olika sjukdomsförlopp.
- Bidra till att förbättra evidensbaserad bedömning, behandling och uppföljning med mer tillförlitliga utfallsmått.
- Utveckla vården för barn och unga med PANS genom publicerade behandlingsrutiner och multidisciplinära samarbeten barnpsykiatri/neurologi/reumatologi och immunologi.



PANS-teamet, 2014



KAROLINSKA

Universitetssjukhuset

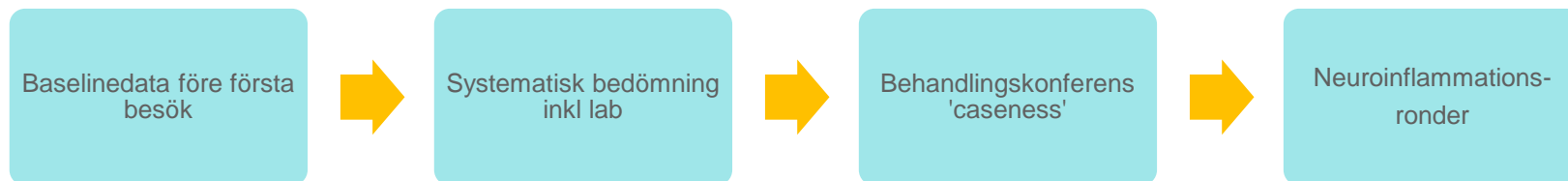
Stödjande dokument
Status: gällande

1 (12)

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.

Vårdprocess



Studie I

JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY
Volume XX, Number XX, 2019
Mary Ann Liebert, Inc.
Pp. 1–9
DOI: 10.1089/cap.2018.0127

Establishing a Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic: Baseline Clinical Features of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Cohort at Karolinska Institutet

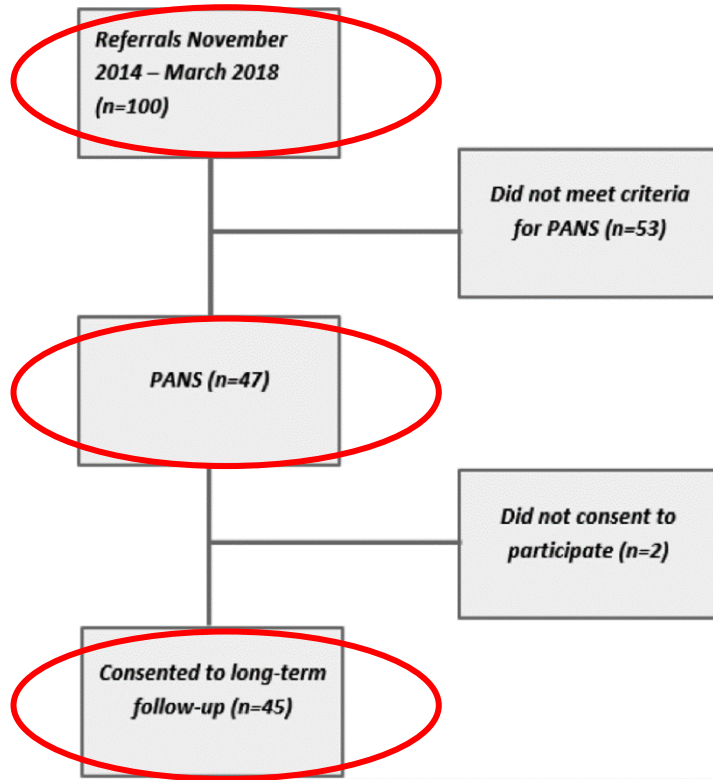
Caroline Gromark, MD,^{1–3} Robert A. Harris, PhD,¹ Ronny Wickström, MD, PhD,^{4,5}
AnnaCarin Horne, MD, PhD,^{4,6} Maria Silverberg-Mörse, MD,²
Eva Serlachius, MD, PhD,^{1,3} and David Mataix-Cols, PhD^{1–3}



Studie I

- Skapa en svensk kohort av väl utredda PANS-patienter och beskriva deras kliniska karaktäristika inkl samsjuklighet, lab status och utförlig ärftlighetsanamnes.

Studie I



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 ^a	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%)

Studie I

- OCD och beteendesymptom var de vanligaste debutsymptomen, men somatiska symptom såsom enures och smärttillstånd får inte missas.
- 64% hade en släkting med en psykiatrisk/neuropsykiatrisk diagnos, medan 76% hade en släkting med en autoimmun eller inflammatorisk diagnos.
- De vanligaste lab fynden var komplementaktivering (37%), leukopeni (20%), positiv ANA (17%) och förhöjda TPO-Ak (11%).

Studie II

Child Psychiatry & Human Development
<https://doi.org/10.1007/s10578-021-01135-4>

ORIGINAL ARTICLE



A Two-to-Five Year Follow-Up of a Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Cohort

Caroline Gromark^{1,2,5}  · Eva Hesselmark^{1,2} · Ida Gebel Djupedal² · Maria Silverberg² · AnnaCarin Horne^{3,4} · Robert A. Harris¹ · Eva Serlachius^{1,2} · David Mataix-Cols^{1,2}

Accepted: 26 January 2021
© The Author(s) 2021



Studie II

- Bedömning av aktuell psykiatrisk och somatisk hälsa, inkl förnyade lab prover 2-5 år efter inklusion i kohorten.
- Undersöka kliniska karaktäristika som skulle kunna påverka förlopp och prognos, såsom att definiera ett skov och olika sjukdomsförlopp.
- Alla patienter i kohorten med >2 år sedan inklusion kontaktades för en ny bedömning, oavsett om de fortfarande hade en aktiv vårdkontakt.

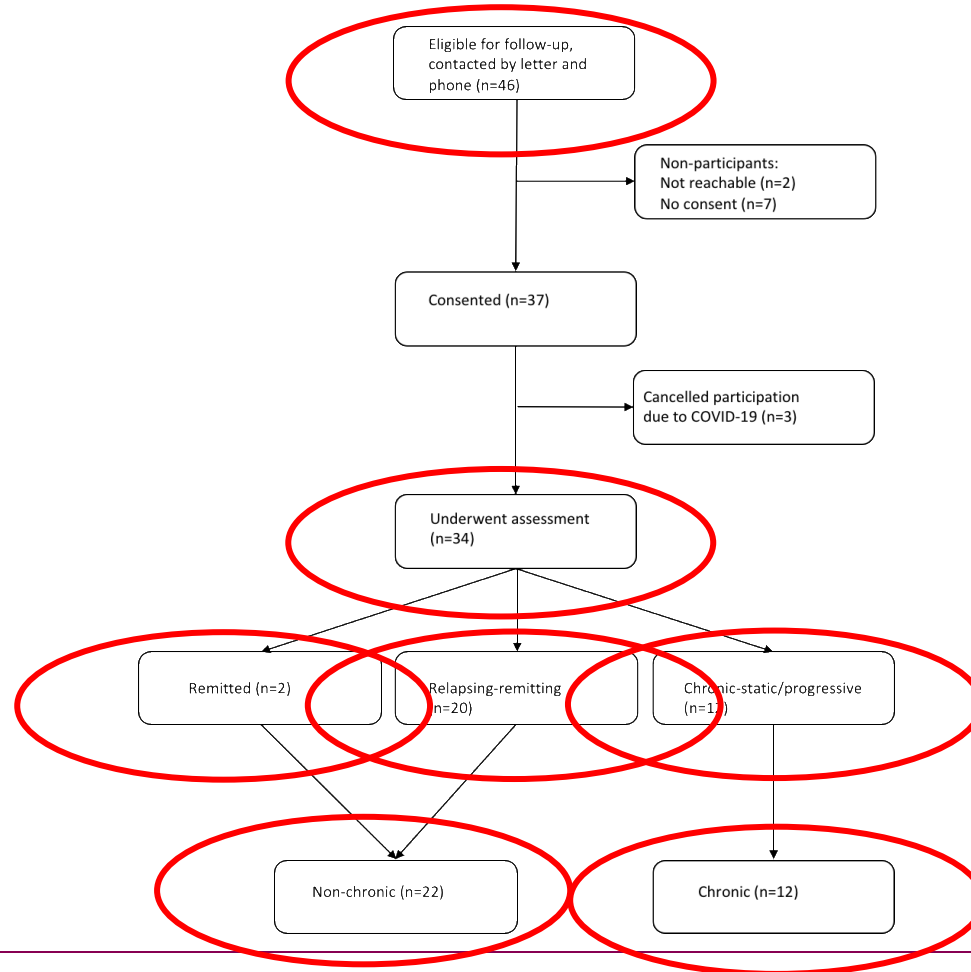
Studie II

- Skov:
 - Försämring av PANS-relaterade symptom och/eller funktionstapp (CGI-S lika med eller >4) under längre än 4 dagar, oavsett given behandling.
- Sjukdomsförlopp:
 - *Remission*: Inga PANS-symptom de senaste 12 mån.
 - *Skovformat förlopp*: Åtminstone ett skov de senaste 12 mån, men i remission $>50\%$ av tiden de senaste 12 mån.
 - *Kroniskt-statiskt/progressivt förlopp*: Uppfyller kriterier för skov $>50\%$ av tiden de senaste 12 mån.

CGI-S

1. Normal, not ill
2. Borderline ill
3. Mildly ill
4. Moderately ill
5. Markedly ill
6. Severely ill
7. Among the most extremely ill patients

Studie II



- Medelålder vid uppföljning var 11.7 år, medeluppföljningstid 3.5 år
- Både CGAS och CGI-S förbättrades under uppföljningstiden
- OCD och tics var vanligt men fyllde ej längre kliniskt signifikanta svårigheter (CY-BOCS<15; YGTSS<30)
- Hyperaktivitet/impulsivitet, ångest och beteendeavvikelser mer stabilt över tid
- 85% hade medicinerat och 59% genomgått psykologisk behandling de senaste 12 mån
- 6% hade en tidigare NP-diagnos, 38% hade erhållit en under uppföljningstiden
- 32% hade en tidigare AD-diagnos, 12 % hade erhållit en under uppföljningstiden

Studie II: Kronisk vs icke-kronisk grupp

- Lika lång uppföljningstid
- Lägre ålder och lägre CGAS i kronisk grupp
- 100% i den kroniska gruppen hade medicinerat de senaste 12 mån
- IL-1- β och TNF- α var båda signifikant förhöjda i den kroniska jmf med den icke-kroniska gruppen

Studie II

- Remission var ovanligt, men prognosen god
- Majoriteten hade förbättrats signifikant, men 1/3 utvecklade kroniska, funktionshinderande symptom (yngre och mer funktionsnedsatta/större funktionstapp vid debuten)
- OCD och tics verkar bli bättre, medan beteendevikelser och ångest kvarstår
- Föreslagna definitioner av skov och sjukdomsförlopp särskiljer kroniska och icke-kroniska grupper avseende funktionsnedsättning och vårdbehov vid follow-up
- Hög samsjuklighet NP- och AD

Studie III

De Visscher et al. *BMC Psychiatry* (2021) 21:484
<https://doi.org/10.1186/s12888-021-03450-5>

BMC Psychiatry

RESEARCH

Open Access

Measuring clinical outcomes in children with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: data from a 2–5 year follow-up study



Caroline De Visscher^{1,2,3*}, Eva Hesselmark^{1,2}, Daniel Rautio^{1,2}, Ida Gebel Djupedal², Maria Silverberg², Selma Idring Nordström^{1,2}, Eva Serlachius^{1,2} and David Mataix-Cols^{1,2}



Studie III

- Bedöma lämpligheten av kliniska standardmått för bedömning och uppföljning av patienter med PANS, värdera agreement/överensstämmande mellan informanter och föreslå ett standardbatteri av relevanta mått.
- Data samlades in som del av långtidsuppföljningen av PANS-kohorten.
- Kliniker-, föräldra- och barnskattade mått av specifika symptom, global symptombyrda och generellt fungerande.
- Beskrivande analyser, ICCs för grad av överensstämmande mellan informanter och korrelationskoefficienter för att mäta grad av association mellan olika mått.

Studie III

- Median- och medelvärden på både globala and specifika symptomskalor vid uppföljning indikerade låga-till-medelsvåra symptom och en hög funktionsnivå
- Stor variabilitet
- Överensstämmande mellan informanter var utmärkt för funktionsmåten, låg till måttlig för mått på global symptombörda och varierad för symptomspecifika skalor
- Klinikerskattad global symptombörda och klinikerskattade globala funktionsmått överensstämde bättre med skattningar från föräldrar och barn än när specifika symptomskalor skattades

Studie III

- PANS är en varierad patientgrupp med olika symptom/sjukdomsbilder
 - Studier som använder specifika symptomskalor som enda utfallsmått, ex CY-BOCS, riskerar att både över- eller underskatta behandlingssvar
 - Globala mått är mest användbara
 - Minimimera mängden av skattningsskalor för att inte belasta familjen (och förlora data)

Clinician-rated scales:

CGAS
CGI-S
CY-BOCS
YGTSS

Parent-rated scales:

CGI-S
KIDSCREEN-10
SMFQ-P
SAAI-P
AQ-10
SNAP-IV

Child-rated scales:

CGI-S
KIDSCREEN-10
SMFQ-C
ISI-C

Studie IV

Commentary: Meeting the specific challenges of children with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome during the COVID-19 pandemic

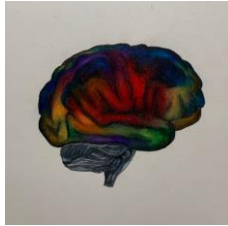
Caroline De Visscher MD^{1,2}, Helene Ringberg MSc², Eva Serlachius MD PhD^{1,2}, Lorena Fernández de la Cruz PhD^{1,2}, David Mataix-Cols PhD^{1,2}

¹ Centre for Psychiatry Research, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

² Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Stockholm, Sweden

Studie IV

- Global enkätundersökning
- Föräldrar till 154 barn i åldrarna 3-17 år (96 pojkar; 62%) med PANS
- Deltagarna kom huvudsakligen från Sverige (33%), USA (32%), Storbritannien (13%), och Kanada (12%)
- 1/3 rapporterade försämrade PANS-symptom
- Majoriteten av familjerna upplevde otillräcklig vård och stöd under pandemin
- De främsta orsakerna som angavs var minskad tillgänglighet till vård och läkemedel, minskad tillgänglighet till stödfunktioner i samhället, skolstängningar och oro utifrån hur själva infektionen skulle påverka ett sjukt barn
- Tillgång till digitala vårdkontakter upplevdes hjälpsamt



Slutsatser

- Symptompresentationen vid PANS kan variera stort mellan patienter, symptomen kan vara svåra och leda till funktionsnedsättning.
- Multidisciplinära samarbeten behövs för att hantera kombinationen av psykiatriska och somatiska symptom och behovet av breda behandlingsstrategier.
- Indikationer om att PANS i vår kohort var associerat till autoimmunitet/inflammation (autoimmun samsjuklighet, ärftlighet för autoimmuna tillstånd och avvikande inflammationsmarkörer).
- Majoriteten blev signifikant bättre under uppföljningstiden, 1/3 utvecklade mer kroniska symptom, full remission var ovanligt.



- Vi vet inte om avvikelserna i de testade inflammationsmarkörerna är relaterade till prognos. För att en biomarkör ska vara användbar behöver den kunna diskriminera patienter med PANS från vanliga OCD-RD patienter.
- Vi rekommenderar användningen av globala skalor kompletterade med ett fåtal skalor som skattar kärnsymptom.
- Viktigt med neuropsykiatriska bedömningar!
- Patienter som inte uppfyllde strikta PANS-kriterier, framför allt pga andra kärnsymptom än OCD/ätstörning, inkluderades inte i kohorten men erhöll liknande behandling och uppföljning. Med positiva resultat!

ACTA PÆDIATRICA

NURTURING THE CHILD

REVIEW ARTICLE | [Open Access](#) |    

Clinical guidance for diagnosis and management of suspected Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome in the Nordic countries

Helle Cecilie Viekilde Pfeiffer , Ronny Wickstrom, Liselotte Skov, Camilla Birgitte Sørensen, Inger Sandvig, Inger Helene Gjone, Sofia Ygberg, Caroline de Visscher, Selma Idring Nordstrom, Linn Breen Herner, Eva Hesselmark, Tammy Hedderly, Ming Lim, Nanette Marinette Debes
... [See fewer authors](#) 

First published: 13 April 2021 | <https://doi.org/10.1111/apa.15875>

Framåt...?

- Fokusera bredare på psykiatriska symptom associerade med autoimmun eller inflammatorisk sjukdom
- Fortsatta samarbeten för att möjliggöra bra behandlingsstudier och fortsätta utveckla behandlingsriktlinjer
- Identifiera potentiella biomarkörer, prediktiva och prognostiska faktorer

STORT TACK!

- *Patienter och familjer som deltagit i forskningen*
- *Handledare, kollegor och samarbetspartners på KI, G22 och ALB*

- *Region Stockholm (ALF)*
- *Jane & Dans stiftelse för vetenskapliga ändamål*
- *FRF-stiftelsen*
- *Drottning Silvias Jubileumsfond*
- *Fonden för Psykisk Hälsa*



caroline.de.visscher@momentpsykologi.se