

## 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.

PANS är en uteslutningsdiagnos och sannolikt relativt ovanligt. Enligt socialstyrelsen skall utredning och behandling endast ske inom ramen för forskning och utveckling. Detta dokument är gemensamt framtaget av somatisk barnsjukvård och BUP i Stockholm för att uppdatera kunskapsläget på området (bygger på tidigare version från 2014) och för att skapa en vårdkedja för dessa barn. All tillgänglig publicerad litteratur har under vintern 2017/18 gått igenom och ligger till grund för handlägningsrutinerna. Det är önskvärt att en gemensam samsyn och likartad vårdkedja skapas nationellt så snart som möjligt.

### Definition av PANS

PANS innebär akut insättande OCD (tvångssyndrom) och/eller ätstörning associerat med ångest, emotionell instabilitet, irritabilitet, regression, sensoriska och/eller motoriska avvikelser och somatiska sjukdomstecken. Symtomen kommer ofta i skov, men vare sig skovvis förlöpande sjukdom eller neuropsykiatriska symtom är specifikt för PANS utan tvärtom något som ses vid ett flertal olika sjukdomar. Förloppet kan också te sig kroniskt-progressivt.

Begreppet PANDAS används ofta för en undergrupp av PANS med en tidsmässig koppling till en streptokockinfektion. Det är svårt att särskilja PANS och PANDAS eftersom vi saknar biomarkörer för endera tillståndet.

**Tabell 1. PANS-kriterier** (Swedo et al, 2012)

<p><b>I. Akut insättande OCD-symtom och/eller extrem ätstörning</b></p> <p><b>II. Samtidig och plötslig debut av andra, svåra neuropsykiatriska symtom;</b> minst två från följande sju kategorier:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Påtagligt förhöjd ångestnivå</li><li>(2) Emotionell labilitet och/eller depression</li><li>(3) Irritabilitet, aggression och/eller svårt trotsbeteende</li><li>(4) Tillbakagång i utvecklingsnivå/beteende</li><li>(5) Försämring av skolprestationer</li><li>(6) Sensoriska och motoriska avvikelser</li><li>(7) Somatiska symtom inkluderande sömnstörning, enures eller täta trängningar till vattenkastning</li></ol> <p><b>III. Symtomen kan inte förklaras av annat neurologiskt/medicinskt tillstånd</b> som exempelvis Sydenhams chorea, SLE, Tourettes syndrom</p>
---

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

I den samlade litteraturen, som huvudsakligen består av fallbeskrivningar och fallserier, ser man olika på hur ”nyttillkomna” symtomen skall vara: vissa studerade kohorter är tidigare friska barn medan andra innehåller barn med tidigare problem av olika slag som tydligt försämrats. Denna heterogenitet ligger sannolikt bakom svårigheterna att bedriva studier på området; grupperna och barnen är sinsemellan alltför olika för att korrekta slutsatser ska kunna dras. Kriterierna för PANS (Tabell 1) innehåller inget krav på att barnet skall ha varit tidigare friskt, men detta skapar också ett problem i att det inte är möjligt att skilja ut de barn som har ett skov i en grundsjukdom kopplat till exempelvis en infektion, utan att infektionen i sig är orsakande. Så försämras exempelvis ofta barn med epilepsi eller annan neurologisk sjukdom i samband med infektion oavsett den underliggande orsaken (som kan vara strukturell, metabol, genetisk etc.).

### *PANS som en neuroinflammatorisk sjukdom*

PANS beskrivs och omtalas i litteraturen ofta som en neuroinflammatorisk sjukdom och som sannolikt orsakad av patologiska antikroppar. Evidens för sådan etiologi saknas dock i princip helt och försök att påvisa neuroinflammation har givit motstridiga och varierande resultat. Det bör således än så länge betraktas som en hypotes, om än högst möjlig. Ett besvärligt faktum ur både teoretisk och praktisk synpunkt är att inga tillgängliga metoder för att påvisa en inflammatorisk process i centrala nervsystemet (CNS) är användbara vid PANS.

Det är väl beskrivet att autoimmun neuroinflammation kan orsaka neurologiska sjukdomstillstånd hos barn. Särskilt vid akuta och subakuta insjuknanden skall autoimmun inflammation ingå som differentialdiagnos vid sidan om infektiösa, strukturella, cerebrovasculära och metabola orsaker. Exempel på sådana sjukdomstillstånd är akut disseminerad encefalomyelit (ADEM), transversell myelit, opsoklonus-myoklonus syndrom (OMS) och Guillain Barre´s syndrom. Hos barn är ofta en föregående infektion en provocerande faktor men autoimmuna tillstånd kan också uppträda paramaligt (=relaterat till/triggat av ockult eller påvisad tumörsjukdom), efter vaccination eller utan att man kan påvisa en utlösande faktor. De patofysiologiska mekanismerna vid dessa tillstånd är ofullständigt kända. Ofta men inte alltid kan objektiva tecken på inflammation påvisas (i ryggmärgsvätska eller med neuroradiologi) och immunmodulerande behandling har ofta men inte alltid en god effekt. Neuroinflammation kan också uppstå som del i en systemisk reumatisk sjukdom eller kollagenos, ex CNS-engagemang vid SLE.

Under senare år har kunskapen om autoimmuna orsaker till neurologisk sjukdom ökat. Symtombilden vid autoimmun encefalit kan innefatta medvetandepåverkan, dyskinesier eller annan motorikstörning, epilepsianfall, autonoma symtom men ofta också framträdande kognitiva och neuropsykiatriska symtom. Anti-NMDA receptor encefalit är exempel på ett nyligen beskrivet, väldefinierat kliniskt tillstånd där autoimmun patofysiologi klarlagts i form av antikroppar mot NMDA-receptorn och där immunmodulerande behandling är avgörande för prognosen. En encefalit ger ofta symtom från såväl kortikala som subkortikala områden i CNS, vilket inkluderar bl.a. medvetandepåverkan. Det finns också former av autoimmun encefalit som bara påverkar ett begränsat område i hjärnan. Vid en sådan regional encefalit med engagemang av basala ganglier kan man notera t.ex. isolerade motoriska symtom

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

och/eller neuropsykiatriska symtom.

Vissa infektioner beskrivs oftare än andra kunna ge ”postinfektiösa” autoimmuna neurologiska komplikationer. Som exempel kan nämnas mykoplasma, bartonella, influensa, herpesfamiljens virus och mässling. Streptokockinfektion som orsak till Sydenhams chorea, ett tillstånd med motoriska och neuropsykiatriska symtom, är ytterligare ett exempel, men inte heller där är de exakta sjukdomsmekanismerna klarlagda. I beskrivningen av PANS dras ofta paralleller till de neuropsykiatriska symtomen och till behandlingen vid Sydenhams chorea men till skillnad från detta tillstånd saknas studier som tydligt kunna påvisa kopplingen med streptokocker.

#### *Vårdkedjan vid behandling av PANS (algoritm bild 1)*

**Barn med en mild/måttlig sjukdomsbild** sköts inom öppenvården, i första hand vid BUP OCD och relaterade tillstånd, och vid behov i samarbete med BUMM.

**Barn med svårare sjukdomsbild** behöver utredas skyndsamt av högspecialiserad somatisk barnsjukvård och snar remiss skickas till BUP OCD och relaterade tillstånd för samarbete. Patienter som bedöms uppfylla kriterierna för PANS erhåller behandling enligt algoritm. Fall som inte svarar på behandling tas till gemensamma neuroimmunologiska ronder för bedömning av vidare utredning och eventuell behandling.

*En grundförutsättning för utredning och behandling av misstänkt neuroinflammation med neuropsykiatrisk symtombild är att patienten har fått en allsidig barnpsykiatrisk bedömning (gradering av OCD-symtom, psykiatrisk differentialdiagnostik m.m.) och att det finns en barnpsykiatrisk mottagning som i samverkan med barnneurolog bedömer behandlingseffekt och följer upp på längre sikt. Kognitiva funktioner bör bedömas genom neuropsykologisk testning vid svårare eller kroniskt-progressivt förlopp.*

#### *Behandling av PANS*

Evidensläget för behandling av PANS är svagt och svårvärderat, medan det vid tvångssyndrom (OCD) generellt är mycket väldokumenterat vad gäller behandlingseffekt av KBT och psykofarmaka. Det finns på området ytterst få studier av hög kvalitet, I stället består litteraturen huvudsakligen av fallrapporter/observationer (i dec 2017 fanns 9 behandlingsstudier varav 4 RCT samt 64 fallrapporter/fallserier). Det är därför svårt att få stöd för någon behandling och behandlingsalgoritmen baseras på befintlig litteratur och beprövad erfarenhet.

*Se algoritm bild 1.*

Behandlingen inriktas på att

- 1. Behandla en verifierad infektion,**
- 2. behandla en förmodad inflammatorisk komponent, samt**
- 3. behandla psykiatriska symtom.**

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

Som alltid måste all behandling bedömas individuellt och ett helhetsperspektiv av barnets sjukdom och situation måste beaktas. I detta ingår även begreppet ”*compassionate use*”, dvs. att en svår sjukdomsbild bör medge en högre acceptans av biverkningsrisk och vice versa.

### *Barnpsykiatrisk behandling*

- Kognitiv beteendeterapi och SSRI har god evidens för behandling av OCD.
- Kognitiv beteendeterapi bedöms ha god effekt på OCD-symtom även vid PANS, men svårvärderade studier.
- SSRI har använts symtomlindrande, ofta i försiktiga doser. Ej konklusiva studier.
- Andra psykofarmaka: ej konklusiva studier.

### *Antibiotikabehandling*

- Endast till individer med verifierad bakteriell infektion eller då den kliniska misstanken på sådan är hög.
- Antibiotikaval utifrån påvisad bakterie eller amoxicillin/klavulansyra (Spektramox), behandlingstid 14 dagar. Vid streptokockinfektion sedvanlig behandling med PcV 25-50mg/kg och dygn beroende på infektionens lokalisation och art. Behandlingstid 10-14 dagar.
- Långtidsprofylax med antibiotika skall inte ges på PANS-indikation då detta enligt litteraturen saknar effekt och risken för biverkningar är stor.

### *Tonsillektomi*

- Ingen effekt vid PANS (två studier och fallrapporter om totalt 24 patienter)

### *Immunmodulerande behandling*

Vid svår symtombild och då neuroinflammation är verifierad eller starkt misstänkt (se PM autoimmun neuroinflammation hos barn).

- **NSAID**
  - **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. Initial behandlingstid 4-6 veckor, därefter utsättningsförsök åtminstone var tredje månad. Risk för esofagit/gastrit/ulcus, ge esomeprazol som skydd.
- **STEROIDER**
  - För akut behandling av neuroinflammation är förstahandsbehandling oftast högdos iv steroider: **metylprednisolon** (Solu-Medrol®) 30 mg/kg (max 1000 mg) x 1 iv i 3-5 dagar.
  - Om neuroinflammation ej kan påvisas men en immunologisk komponent misstänks kan behandlingsförsök med steroider anses motiverat. Detta ges som peroral pulsbehandling med **dexametason** 10-20 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta givet som

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

tvådos under tre dagar. Upprepas varje månad och utvärderas efter tre månader.

- Vid god effekt av initial högdos- eller pulsbehandling kan **prednisolon** peroralt i nedtrappande dos övervägas för att minska recidivrisk. Även vid steroidbehandling finns betydande risk för esofagit/gastrit/ulcus och esomeprazol bör övervägas.

#### • IVIG

- Befintliga studier av **intravenösa immunoglobuliner (IVIG)** visar inte någon säker effekt och motiverar inte risken med behandling eller behandlingskostnaden (två studier samt 6 fallserier om totalt 19 patienter). Det är viktigt att beakta att många familjer och behandlare ändå uppfattar IVIG som effektivt varför det i flera rekommendationer finns med som möjlig behandling såsom ”*potentiellt verksamt trots avsaknad av evidens*”. Vår slutsats är att avsaknaden av evidens i kombination med potentiella biverkningar och kostnaden gör att behandling med IVIG endast bör ske inom ramen för behandlingsstudie. I ett fåtal fall kan det finnas skäl för undantag från denna grundregel, exempelvis vid påvisad hypogammaglobulinemi.

#### • PLASMAFERES

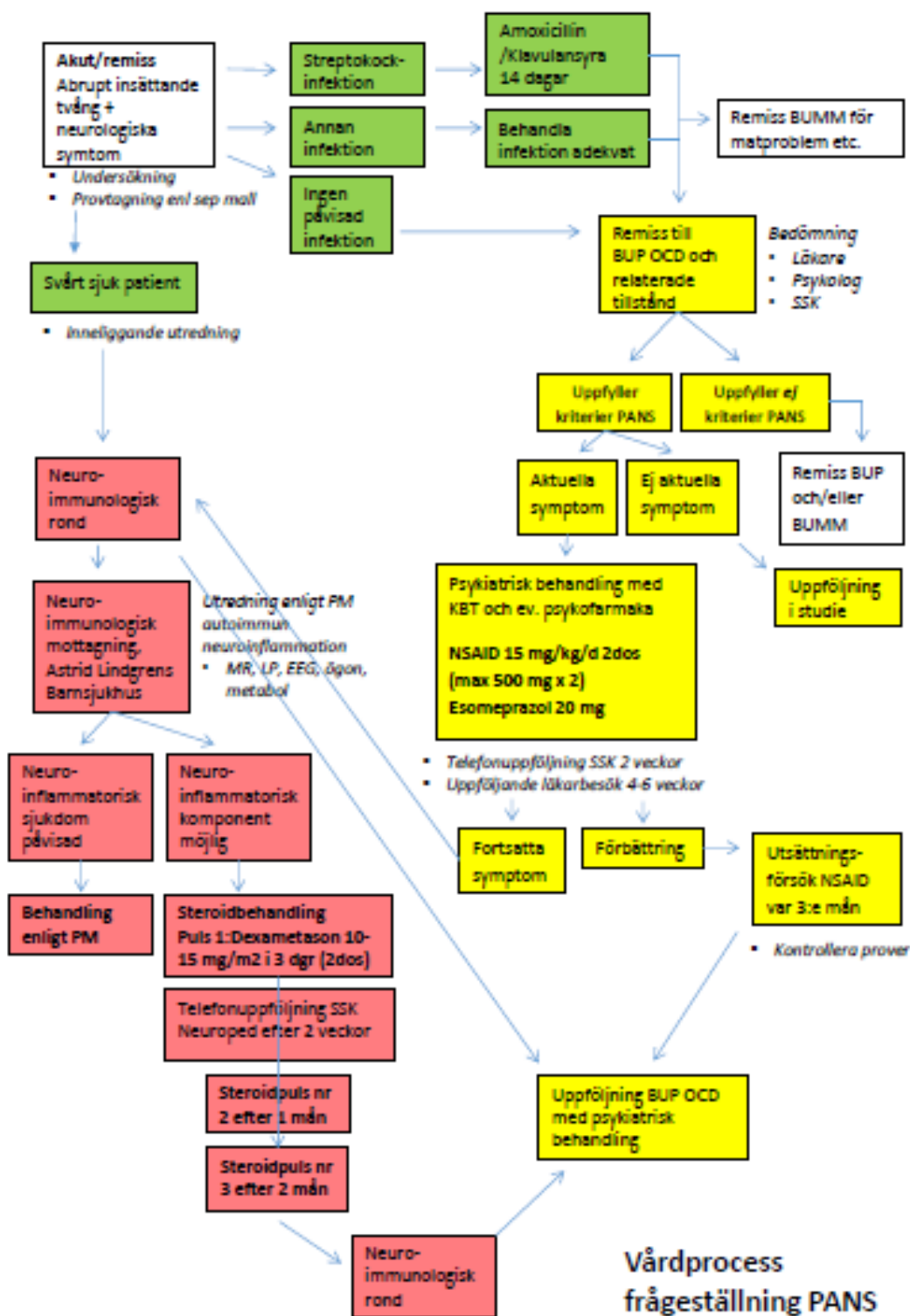
- **Plasmaferes** är ett alternativ för akut behandling av aggressiv neuroinflammation. Behandlingen är invasiv, kräver övervakning på intensivvårdsavdelning och är aktuell vid svår autoimmun encefalit. Barn behöver vanligen sederas relativt tungt för att tolerera behandlingen. Vid neuropsykiatriskt dominerad symtombild är plasmaferesbehandling ytterst sällan indicerad. En studie och 7 fallrapporter visar god effekt men effekten av plasmaferes kan inte uttolkas i studierna. Med tanke på risk med behandling kan detta i nuläget enbart rekommenderas vid verifierad neuroinflammatorisk sjukdom av svår grad.

#### • ÖVRIGA LÄKEMEDEL

- Vid verifierad neuroinflammation och otillräcklig effekt av ovanstående kan tyngre immunsuppressiv behandling såsom **cytostatika** och **nyare biologiska läkemedel** övervägas. Med tanke på biverkningsprofil kan detta i nuläget inte rekommenderas på icke verifierad neuroinflammatorisk misstanke.

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27



Handläggare: Tommy Stöberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

*Kriterier för vilka patienter med psykiatriska/neuropsykiatriska symtom som skall utredas inom barnneurologin*

**Akut eller subakut insjuknande** inom de senaste 3-6 månaderna hos tidigare friskt barn\*  
**OCH**

**en symtombild som är av sådan art och grad att den inger oro för underliggande orsak** såsom infektiös eller autoimmun encefalit, metabol sjukdom, stroke, tumör med något av följande:

- Encefalopati: somnolens, agitation, konfusion, psykos, påtaglig personlighetsförändring, kognitiva symtom (minne, språk, inlärning), psykomotorisk regression, ”förlust av funktioner”
- OCD eller anorexi med ovanligt abrupt insjuknande och svår sjukdomsbild liksom psykos med atypisk bild
- Fokalneurologiska symtom: pares, ataxi, dystoni, chorea/atetos, myoklonier, sensoriska bortfall, parestesier, kranialnervpåverkan, sfincterpåverkan; även mer diskreta motoriska symtom som är nytillkomna, t.ex. försämrad förmåga att skriva
- Epilepsianfall
- Dysautonomi: hyper/hypotoni, taky/bradykardi, hypoventilation, rubbad temperaturreglering

*\*i enstaka fall kan utredning vara indicerad trots längre sjukdomshistoria och/eller flertal skov och/eller tidigare neuropsykiatrisk problematik men av mildare grad och art.*

Barn med långvariga och monomorfa neuropsykiatriska symtom bör som regel handläggas inom barnpsykiatrin.

***Att neuropsykiatriska symtom fluktuerar i svårighetsgrad över tid är i sig ej skäl för neuropediatrik etiologisk utredning.***

Misstanken om underliggande behandlingsbar orsak till neuropsykiatriska symtom stärks av:

- Infektions-/feberrelaterat insjuknande (para- eller postinfektiöst)
- Huvudvärk, kräkning, nackstyvhet, nedsatt allmäntillstånd
- Progressivt förlopp med försämring eller tillkomst av nya symtom

Förhöjt CaM kinas II med eller utan antikroppar hos barn som inte uppfyller kriterierna ovan har för låg specificitet för att i nuläget motivera vidare utredning.

*Utredning efter bedömning av misstanke om autoimmun genes (v.g. se ovan) till neuropsykiatriska symtom*

*Utredning följer principerna för utredning vid misstänkt akut neuroinflammation, se PM. Undersökningar skall göras i anslutning till det akuta/subakuta insjuknandet och kan innefatta*

- Blodprover: basal kemi, inflammation och autoimmunitet, infektioner, metabol.

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

- Lumbalpunktion för likvoranalyser: inflammation och autoimmunitet, infektioner.
- Neuroradiologi: MR har högre sensitivitet än DT för såväl inflammatoriska som metabola tillstånd.
- EEG: tecken på epilepsi? Tecken på encefalit eller annan encefalopati?
- Infektionsprover från olika lokalisationer inkl vid streptokockmisstanke snabbtest och odling från svalg samt serologi.
- Fördjupad metabol utredning kan vara indicerad i vissa fall.
- Sensitivitet och specificitet för den sk. Cunnigham-panelen (i Sverige via Wieslab, Malmö) med CaM kinas II och antikroppsanalyser är för låg för att ha någon plats i utredning.

### *Förhållningssätt framgent*

Området PANS är omstritt och mycket dynamiskt. Det pågår ett antal studier av olika slag men då behandlingsprinciperna idag baseras på personliga erfarenheter och anekdotisk evidens har olika centra valt olika modeller. Detta leder till mycket oro bland patienter och familjer som uppfattar att de inte får den vård som man borde få och av detta följer ett stort tryck från bl.a. patientföreningar. Behandlingsprinciperna i detta dokument bygger på dagens evidensläge och för att kunna respekteras är det av yttersta vikt att det omprövas om ny evidens framkommer.

Alla centra som behandlar barn och unga med PANS-symtom måste därför ha ett strukturerat sätt att följa den internationella kunskapsutvecklingen på området. Det ter sig lämpligt att dessa komplicerade patienter koncentreras till ett begränsat antal vårdgivare med intresse för området och möjlighet att följa utvecklingen enligt ovan.

Då dokumentet också följer socialstyrelsens rekommendationer att behandling skall ske inom ramen för forskning och utveckling är det viktigt att sådan forskning genomförs. Utöver de observationsstudier som idag bedrivs är en behandlingsstudie av IVIG mest akut då det är den behandling som mest efterfrågas. En sådan studie finns i planeringsfas som en gemensam nationell studie ledd från Göteborg.

## **Deltagare i arbetsgruppen**

### *Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset*

- Ronny Wickström, Överläkare, Patientflödeschef Barnneurologi
- Karin Palmblad, Biträdande överläkare, Patientflödeschef Barnreumatologi
- Tommy Stödberg, Biträdande överläkare
- Anna-Carin Horne, Överläkare
- Sofia Ygberg, Specialistläkare

### *SachsskaBarnsjukhuset, Södersjukhuset*

- Margareta Albåge, Överläkare, sektionschef Barnneurologi

### *BUP OCD och relaterade tillstånd*

- Maria Silverberg Mörse, Överläkare, enhetschef
- Caroline Gromark, Överläkare

## **Versionshistorik**

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27



Varje dokument bör innehålla en historik som för varje version talar om vad som ändrats, vem som gjort ändringen och när ändringen gjordes.

Version	Datum	Förändring och kommentar	Ansvarig
1	140616		Tommy Stödberg
1	140616	Dokumentet är utformat i samarbete med Sachsska Barnsjukhuset.	
2	171114	Dokumentet utformat i samarbete med BUP OCD och relaterade tillstånd	Ronny Wickström

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

## Referenser

1. Hacothen, Y., et al., Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(7): p. 748-55.
2. Ramanathan, S., et al., Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*, 2014. 21(5): p. 722-30.
3. Dale, R.C., et al., Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*, 2012. 135(Pt 11): p. 3453-68.
4. Zuliani, L., et al., Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(6): p. 638-45.
5. Dalmau, J., et al., Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008. 7(12): p. 1091-8.
6. Dale, R.C. and F. Brilot, Autoimmune basal ganglia disorders. *J Child Neurol*, 2012. 27(11): p. 1470-81.
7. Macerollo, A. and D. Martino, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2013. 3.
8. Swedo, S.E., et al., Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 1998. 155(2): p. 264-71.
9. Kurlan, R., et al., Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*, 2008. 121(6): p. 1188-97.
10. Leckman, J.F., 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): p. 108-118 e3.
11. Snider, L.A., et al., Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(7): p. 788-92.
12. Perlmutter, S.J., et al., Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, 1999. 354(9185): p. 1153-8.
13. Kirvan, C.A., et al., Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol*, 2006. 179(1-2): p. 173-9.
14. Brimberg, L., 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): p. 2076-87.
15. Gause, C., et al., Antineuronal antibodies in OCD: comparisons in children with OCD-only, OCD+chronic tics and OCD+PANDAS. *J Neuroimmunol*, 2009. 214(1-2): p. 118-24.
16. Singer, H.S., [PANDAS--Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: is it a specific clinical disorder?]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2004. 26(4): p. 220-1.
17. Morris, C.M., et al., Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

- a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci*, 2009. 276(1-2): p. 45-8.
18. Swedo, S. et al., Overview of Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psych*, 2017. 27(7): p. 562-65.
  19. Thieneman, M. et al., Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions. *J Child Adolesc Psych*, 2017. 27(7): p. 566-73.
  20. Frankovich, J. et al., Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies. *J Child Adolesc Psych*, 2017. 27(7): p. 574-93.
  21. Cooperstock, M.S. et al., Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III—Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolesc Psych*, 2017. 27(7): p. 594-606.
  22. Chang, K. et al., Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psych*, 2015. 25(1): p. 3-13.
  23. Spartz, E.J. et al. Course of Neuropsychiatric Symptoms After Introduction and Removal of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Pediatric Observational Study. *J Child Adolesc Psych*, 2017. 27(7): p. 652-9.
  24. Brown, K.D. et al. Effect of Early and Prophylactic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Flare Duration in Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: An Observational Study of Patients Followed by an Academic Community-Based Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic. *J Child Adolesc Psych*, 2017. 27(7): p. 619-28.
  25. Brown, K. et al. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Response to Oral Corticosteroid Bursts: An Observational Study of Patients in an Academic Community-Based PANS Clinic. *J Child Adolesc Psych*, 2017. 27(7): p. 629-39.
  26. Zachary Farhood, A.A. et al., PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2016. Oct (89): p. 149-53.
  27. Hesselmark, E. et al., Biomarkers for diagnosis of Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome (PANS) – Sensitivity and specificity of the Cunningham Panel. *J Neuroimm*, 2017. 312: p. 31-37.
  28. Hesselmark, E. et al., Corrigendum to “Biomarkers for diagnosis of Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome (PANS) – Sensitivity and specificity of the Cunningham Panel”. *J Neuroimm*, 2017. 313: p. 116-17.
  29. Sigra, S. et al. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018. 86: p. 51-65.
  30. Skarphedinsson, G. et al., Standard individual cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: a systematic review of effect estimates across comparisons. *Nord J Psychiatry*, 2015. 69(2), p. 81-92.
  31. Atwells, S. et al. Inflammation in the Neurocircuitry of Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 2017. 74(8): p. 833-40.
  32. Kumar, A. et al., Evaluation of Basal Ganglia and Thalamic Inflammation in Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection and Tourette Syndrome: A Positron Emission Tomographic

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27

- (PET) Study Using 11C-[R]-PK11195. *J Child Neurol*, 2015. 30(6): p. 749-56.
33. Frankovich, J. et al. Multidisciplinary Clinic Dedicated to Treating Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Presenting Characteristics of the First 47 Consecutive Patients. *J Child Adolesc Psych*, 2015. 25(1): p. 38-47.
34. Williams, K.A. et al. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2016. 55(10): p. 860-7.
35. Cutforth, T. et al. CNS autoimmune disease after *Streptococcus pyogenes* infections: animal models, cellular mechanisms and genetic factors. *Future neurol*, 2016. 11(1): p. 63-76.
36. Mahony, T. et al. Palatal Petechiae in the Absence of Group A *Streptococcus* in Pediatric Patients with Acute-Onset Neuropsychiatric Deterioration: A Cohort Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017. 27(7): p. 660-6.
37. Mahony, T. et al. Improvement of psychiatric symptoms in youth following resolution of sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017. 92: p. 38-44.
38. Latimer, M.E. et al. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015. 25(1): p. 70-5.
39. Demesh, D. et al. The role of tonsillectomy in the treatment of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015. 141(3): p. 272-5.
40. Farhood, Z. et al. PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016. 89: p. 149-53.

Handläggare: Tommy Stödberg/Karolinska/SLL  
Fastställare: Ronny Wickström/Karolinska/SLL  
Organisation: BM3

Dokumentnr: Kar1-2637  
Version: 2  
Giltig fr o m: 2018-04-06  
Utskriftsdatum: 2018-04-27