

Statusartikel | Klinisk Praksis

Ugeskr Læger 2020;182:V07200504

Affektanfald hos børn

Bettina Bjerring & Nanette Mol Debes

Afdeling for Børn og Unge, Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V07200504

HOVEDBUDSKABER

- Affektanfald er en af de hyppigste ikkepileptiske anfaldsformer i den tidlige barndom.
- Dysfunktion i det autonome nervesystem synes at spille en rolle, men der mangler viden om den eksakte patofysiologi, behandling og prognose.
- Der synes at være god effekt af jerntilskud, uanset jernstatus.

Affektanfald (AA) hos børn er ufrivillige anfald, hvor et barn pga. en udløsende stimulus, f.eks. vrede, forskrækkelse, smerte eller et mindre traume holder op med at trække vejret. I svære tilfælde kan barnet miste bevidstheden i en kort periode. AA er ofte ledsaget af kramper og varer 10-60 s [1, 2]. Forældrene oplever anfaldene som voldsomt stressende og yderst skræmmende [2].

Hyppigheden af AA kan variere fra adskillige anfald om dagen til få anfald om året [2]. Der ses en lidt større forekomst af AA blandt drenge end blandt piger [3]. Barnet får typisk det første AA, når det er 6-18 måneder gammelt, og de fleste vokser fra det før skolealderen [4, 5]. Prævalensen angives at være op til 4,6% hos raske børn i vestlige lande [6], og det regnes for en af de hyppigste ikkepileptiske anfaldsformer i den tidlige barnealder [4].

AA er en klinisk diagnose. Differentialdiagnoser såsom epilepsi og hjerterytmeforstyrrelser skal overvejes [1]. På trods af at AA som udgangspunkt har en god prognose [2], er der set eksempler på, at AA i sjældne tilfælde har udløst pludselig død, forandringer i hjertet og epilepsi [7].

Patofysiologien bag AA er formentlig multifaktoriel, og dysfunktion i det autonome nervesystem samt jernmangelanæmi synes at spille en rolle [2].

Under et AA kan der forekomme spasmer i glottis [2, 5], og bevidsthedstab er en følge af nedsat cerebral blodgennemstrømning efterfulgt af hypoksi pga. øget intratorakalt tryk og apnø [5, 8]. Under anfaldet kan barnet blive blegt eller cyanotisk eller en kombination af begge. De cyanotiske anfald forekommer hyppigst, og udgør ca. 70% af alle tilfælde [1, 9].

Cyanotiske AA udløses ofte af gråd, vrede eller frustration [5], mens blege AA som regel udløses af smerter eller angst. Ved cyanotiske anfald siger barnet ofte en lyd, hvorefter det holder vejret efter eksspiration [5]. Barnet bliver hurtigere cyanotisk end børn, som holder vejret frivilligt [2], dette skyldes muligvis højre-venstre-shunting gennem foramen ovale under Valsalvas manøvre, som kunne forekomme under et AA [5], eller gennem intrapulmonær shunting [10]. Ved blege anfald er barnet som regel mere stille og kan blive

bevidstløs efter et dybt gisp [2]. Parasympatisk hyperaktivitet, som forårsager nedsat kardial kontraktilitet og bradykardi, synes at spille en rolle i patogenesen bag blege AA [5, 11].

I denne artikel gennemgås den nyere litteratur mhp. en opgørelse over den nuværende viden om årsag, behandling og prognose hos børn med AA.

Artikler, der er publiceret i perioden 2010-2020, er blevet inkluderet efter en systematisk PubMed-søgning. Undtagen et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie (evidensniveau B) er det observationelle studier (evidensniveau C), som er publiceret om emnet i de seneste ti år [12].

RESULTATER

Oversigt over de inkluderede studier kan ses i **Tabel 1**.

ÅRSAGER

Jernmangel

I et tværsnitstudie med 46 børn med AA og 30 raske kontrolpersoner blev der ikke fundet signifikante forskelle i serumniveau af jern, zink, hæmoglobin og røde blodlegemer mellem de to grupper [13]. Der blev fundet en signifikant forskel i serumniveau af ferritin mellem grupperne, hvor børn med AA havde et lavere niveau [13]. I et andet studie med 40 børn med AA og 20 raske søskende som kontrolpersoner blev der fundet et lavere serumniveau af jern og hæmoglobin og en højere totaljernbindingskapacitet i patientgruppen end i kontrolgruppen [14]. I et tyrkisk case-kontrol-studie med 66 børn, hvoraf halvdelen var diagnosticeret med AA, blev der ikke fundet en sammenhæng mellem jernmangelanæmi og AA [15].

Forstyrrelser i det autonome nervesystem

I et studie fandt man en signifikant højere frekvens af respiratoriske sinusarytmier blandt børn med AA end blandt raske kontrolpersoner [13]. Resultater af et andet studie viste signifikant flere ekg-forandringer, bl.a. i QT-intervallet, blandt børn med AA end blandt raske kontrolpersoner [14].

Personlighedstræk og sociale forhold

I et tyrkisk case-kontrol-studie blev der fundet en sammenhæng mellem AA og særlige personlighedsmæssige karaktertræk (høj grad af angst eller depression og trang til overbeskyttelse hos moderen) og en øget risiko for udvikling af AA efter eksponering for stressende faktorer, såsom forældrenes skilsmisse, under graviditeten [15].

TABEL 1 / Oversigt over de inkluderede studier.

Reference	Studiedesign	Forsøgspersoner: n, alder	Måling	Resultat	Evidens-niveau ^a
<i>Patofysiologi</i>					
<i>Azab et al, 2015, Egypten [13]</i>	Prospektiv tværsnitsundersøgelse	AA: 46 Kontrolgruppe: 30 15-48 mdr.	Blodprøver og ekg	Ingen signifikant forskel ift. hæmoglobin-, serumjern- og zinkniveau mellem grupperne Signifikant lavere serumferritin-niveau og signifikant højere frekvens af respiratorisk sinus-arytmi i AA-gruppe	C
<i>Tomoum et al, 2018, Egypten [14]</i>	Tværsnitsstudie	AA: 40 Kontrolgruppe: 20 12-13 mdr.	Hjerteperformance og blodprøver	Signifikant lavere hæmoglobin- og serumjernniveau og højere total jernbindingskapacitet i AA-gruppe	C
<i>Eliacik et al, 2016, USA [15]</i>	Case-kontrol-studie	AA: 33 Kontrolgruppe: 33 5 mdr.-6 år	Sociodemografiske og psykologiske aspekter	Stressende faktorer antenatalt øger risikoen for AA Sammenhæng mellem psykologiske aspekter og AA	C
<i>Calik et al, 2013, Tyrkiet [16]</i>	Case-kontrol-studie	AA: 31 Kontrolgruppe: 35 6-42 mdr.	Blodprøver	Lavere total antioxidantkapacitet og højere total oxidantstatus samt oxidative stress index i AA-gruppe	C
<i>Saad et al, 2014, Egypten [17]</i>	Case-kontrol-studie	AA: 67 Kontrolgruppe: 60 8-35 mdr.	Blodprøver	Lavere serumselen- og antioxidant-niveau og højere oxidantniveau i AA-gruppe	C
<i>Behandling</i>					
<i>Jain et al, 2017, Indien [18]</i>	Prospektiv interventionsstudie Behandling: jern 3 mg/kg/dag	AA: 100 6-36 mdr.	Blodprøver og oplysninger om effekt af behandling	72,9% fuld respons med jern-behandling 23% mere end 50% reduktion i hyppigheden af AA Børn med hyppige anfald ved forsøgets start havde ringe effekt 8 børn havde bivirkninger, som krævede dosisændring	C
<i>Gürbüz et al, 2019, Tyrkiet [19]</i>	Retrospektivt case-kontrol-studie Behandling: jern 4 mg/kg/dag	AA: 312 Kontrolgruppe: 100 ^b 1-48 mdr.	Blodprøver, eeg, ekg og oplysninger om effekt af behandling	Hæmoglobinniveau signifikant lavere i AA-gruppe Signifikant færre og kortere AA efter behandling	C
<i>Sawires & Botrous, 2012, Egypten [20]</i>	Dobbeltblindet RCT Behandling: piracetam eller placebo 2 × dgl. i 4 mdr.	AA: 20 Placebogruppe: 20 6 mdr.-5 år	Oplysninger om effekt af behandling	Signifikant fald i antal af AA efter 1. og 2. md. ved brug af piracetam Ingen signifikante ændringer i antal af AA i placebogruppen	B
<i>Prognose</i>					
<i>Olsen et al, 2010, Danmark [21]</i>	Retrospektivt kohortestudie	85 familier til børn med AA	Journaler og spørgeskemaundersøgelse	AA prædisponerer til besvimelse og koncentrationsproblemer Familier tendens til epilepsi	C

AA = affektanfald; RCT = randomiseret klinisk studie.

a) A-D med faldende evidens.

b) Som har haft et ukompliceret feberkrampetilfælde.

Oxidanter og antioxidanter

Et studie med 31 børn med AA og 35 raske børn viste, at niveauet af oxidativt stress var signifikant højere i patientgruppen end i kontrolgruppen [16]. Derudover fandt man, at børn med jernmangelanæmi havde øgede oxidantniveauer i blodet.

I et andet studie fandt man højere oxidantkoncentration i en patientgruppe end i en kontrolgruppe, og der

blev ligeledes fundet lavere antioxidantkoncentration i patientgruppen [17]. Koncentrationen af selen, som er et centralt element i glutationperoxidaseenzymet, som beskytter organismen mod oxidativt stress, var lavere i patientgruppen end i kontrolgruppen [18].

BEHANDLING

Behandling af børn med AA med jerntilskud er blevet undersøgt i adskillige studier. I et prospektivt interventionsstudie fra 2017 fik 100 børn med varierende sværhedsgrad af AA og uagtet deres hæmoglobin- og jernkoncentration ved forsøgets start behandling med jern i tre måneder [18]. Ved forsøgets afslutning havde 72,9% af børnene opnået anfaldsfrihed, og mere end 20% oplevede mere end 50% fald i hyppigheden af AA. Hvis barnet havde hyppige anfald, havde behandlingen ringe effekt. Der blev ikke fundet en association mellem debutalderen for AA, sværhedsgraden af anfald, typen af anfald og responsen på jernbehandling.

Anbefalingen om at give alle børn med AA jerntilskud blev bekræftet i et case-kontrol-studie, hvor 312 børn, der var diagnosticeret med AA, blev behandlet med jerntilskud i tre måneder og sammenlignet med 100 raske børn, som havde haft ukomplicerede feberkræmper [19]. Hæmoglobinniveaulet var signifikant lavere i patientgruppen end i kontrolgruppen. Efter behandling med jern var der signifikant færre AA, og anfaldene blev kortere.

I et randomiseret dobbeltblindet studie fra 2012 undersøgte man effekten af behandling med piracetam – et gammaaminosmørsyrederivat – i fire måneder hos 40 deltagere i behandlingsgruppen [20], hvor der skete et signifikant fald i antallet af AA over en firemånedersperiode.

PROGNOSE

I et dansk studie fra 2010 har man undersøgt fremtidige sequelae i forbindelse med AA [21]. Studiet var baseret på en retrospektiv gennemgang af journaler fra en undergruppe af patienter, som havde svære AA og havde brug for indlæggelse på en børneafdeling. Der blev sendt et spørgeskema til de involverede familier, og 85 familier ud af 115 responderede. Det blev fundet, at AA prædisponerer til besvimelse, og at der var en familiær tendens til epilepsi. Derudover viste studiet, at børnene med AA klarede sig lige så godt i skolen som deres jævnaldrende, men knap 30% havde koncentrationsproblemer. Der blev ikke fundet koncentrationsproblemer i den inkluderede kontrolgruppe bestående af børn med feberkræmper. En af patienterne med AA døde som 20-årig af udiagnosticeret Wolff-Parkinson-Whites syndrom.

DISKUSSION

Formålet med dette litteraturstudie var at gennemgå den nuværende viden om årsag, behandling og prognose hos børn med AA.

ÅRSAGER

I flere studier er der fundet forandringer i ekg som udtryk for dysregulering af det autonome nervesystem hos børn med AA [13, 14].

Betydningen af lav jernkoncentration som årsag til AA er blevet undersøgt i flere studier. Resultaterne er

ikke entydige, og præcis hvordan jernkoncentrationen er relateret til AA er stadig ikke fuldt belyst. I et studie fandt man, at lav serumferritinkoncentration var associeret med udvikling af AA [13], i et andet blev lav serumkoncentration af jern korreleret med AA [14]. I et tredje studie fandt man ingen sammenhæng mellem jernmangelanæmi og AA [15], og i et fjerde studie fandt man, at jernmangelanæmi var en risikofaktor for udvikling af AA [16]. Pga. disse divergerende resultater er det svært at konkludere noget med sikkerhed om jern som en patofysiologisk mekanisme bag AA. Årsagen til forskellene i målingerne kan være forskelle i studiernes metoder. Jernmangel spiller muligvis en rolle i den autonome regulering [14], idet jern indgår i dannelsen af tyrosinhydroxylasen, som er nødvendig ved katekolaminsyntesen [22] og medvirker i enzymfunktionen samt som neurotransmittere i centralnervesystemet [23]. Disse funktioner påvirkes også af oxidativt stress. I to case-kontrol-studier har man undersøgt sammenhængen mellem oxidativt stress og AA hos børn, og i begge har man fundet en signifikant association [16, 17]. De inkluderede patientkohorter i disse studier er dog relativt små (hhv. $n = 31$ og $n = 60$) i betragtning af, at AA ikke er en sjælden diagnose. Både selen- og jernmangel er blevet foreslået at føre til øget oxidativt stress og dermed at kunne være en risikofaktor for udvikling af AA [16, 17, 24, 25].

I et tyrkisk studie fandt man, at psykologiske og familiære forhold også kan påvirke det autonome nervesystem [15]. I studiet er der ikke beskrevet indflydelse fra mulige kulturelle faktorer, der kan være medvirkende til studiets resultater, og om de tyrkiske familieforhold kan overføres til andre kulturer.

Der er brug for yderligere studier til undersøgelse af indflydelsen af jern, selen og oxidativt stress og deres betydning for patofysiologien bag AA.

BEHANDLING

Selvom betydningen af jernkoncentration ikke er helt klar i forhold til patofysiologien, anbefaler man i flere studier jerntilskud som en del af behandlingen hos børn med AA [18, 19] – også selvom der hos børn med hyppige anfald var ringere respons på jernbehandling end hos børn med færre anfald og uanset børnenes jernstatus. En svaghed ved et af studierne er, at der ikke er en kontrolgruppe, og at jerns eventuelle negative bivirkninger ikke tages i betragtning, på trods af at otte børn oplevede bivirkninger, som krævede en tilpasning af dosis [18]. Derudover mangler der en diskussion af behandlingsvarigheden og mulige langtidseffekter og -bivirkninger. [18]. Derudover mangler der en diskussion af behandlingsvarigheden og mulige langtidseffekter og -bivirkninger.

I et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet studie af brug af piracetam konkluderede man, at det var et sikkert og effektivt præparat at anvende i behandling af AA [20], selvom faldet i antallet af AA kun var signifikant efter den første og anden måned. Brugen af dette præparat bør kortlægges nærmere i fremtidige studier, hvor man også undersøger langtidseffekter og bivirkninger.

Ud fra de foreliggende studier anbefales det at fastholde den nuværende anbefaling vedrørende medicinsk behandling af AA, nemlig behandling af en eventuel jernmangelanæmi og en otteugerskur med jern [1, 26].

PROGNOSE

Som anført er prognosen god, og langt de fleste børn vokser fra AA før skolealderen [2, 4]. I et dansk retrospektivt studie fandt man ved en spørgeskemaundersøgelse, at børn med AA i tidlig barnealder var i større risiko for at få koncentrationsproblemer og at besvime senere i livet end børn, der ikke havde haft

AA [21]. Der kunne være tale om en autonom dysfunktion, som disponerer til både AA og besvimelser. Spørgeskemaerne blev besvaret af 73,9%, hvilket kunne medføre selektionsbias. Studiet bygger på en tiårig periode. I fremtidige studier kunne det være relevant at se på senfølger i en længere periode i en større kohorte og at inkludere raske kontrolpersoner. . Der kunne være tale om en autonom dysfunktion, som disponerer til både AA og besvimelser. Spørgeskemaerne blev besvaret af 73,9%, hvilket kunne medføre selektionsbias. Studiet bygger på en tiårig periode. I fremtidige studier kunne det være relevant at se på senfølger i en længere periode i en større kohorte og at inkludere raske kontrolpersoner.

KONKLUSION

I denne artikel belyses den nuværende viden om årsag, behandling og prognose for børn med AA. Der mangler fortsat evidens på alle områder. patofysiologien. Betydningen af jernkoncentration er usikker, men der er beskrevet en god effekt af behandling med jerntilskud, uanset barnets jernstatus, ligesom også brug af et antiepileptikum kan være effektivt. Begge behandlingsformer bør dog undersøges yderligere i fremtidige studier. Betydningen af oxidativt stress som patofysiologisk faktor er ligeledes usikker. Børn med AA er muligvis i øget risiko for besvimelser og koncentrationsproblemer senere i livet.

KORRESPONDANCE: *Nanette Mol Debes*. E-mail: nanette.marinette.monique.debes@regionh.dk

ANTAGET: 13. oktober 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. november 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Breath-holding spells in children

Bettina Bjerring & Nanette Mol Debes

Ugeskr Læger 2020;182:V07200504

Breath-holding spells are involuntary reflexive episodes in infants triggered by a provocation, which can result in seizures and loss of consciousness. The exact pathophysiology is yet unknown, but a dysregulation of the autonomic system seems to play a role. Several studies have examined the influence of iron, personality traits and oxidative stress, and treatment with iron has been shown to be effectful in some cases. Concentration problems and an increased risk of developing syncope later in life have been described. The level of evidence is low, and more future studies are needed, as argued in this review.

LITTERATUR

1. Kristensen K. Affektkramper. Lægehåndbogen 2018. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatric/tilstande-og-sygdomme/neurologi/affektkramper/> (24. feb 2020).
2. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-holding spells in pediatrics: a narrative review of the current

- evidence. *Curr Pediatr Rev* 2019;15:22-9.
3. Evans OB. Breath-holding spells. *Pediatr Ann* 1997;26:410-4,
 4. DiMario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001;107:265-9.
 5. Leung AK. Breath-holding spells. I: Leung AK, red. *Common problems in ambulatory pediatrics: anticipatory guidance and behavioral pediatrics*. Nova Science Publishers Inc, 2011:97-102.
 6. Lombroso CT, Lerman P. Breath&holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;39:563-81.
 7. Rathore G, Larsen P, Fernandez C, Parakh M. Diverse presentation of breath holding spells: two case reports with literature review. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:603190.
 8. Leung AK, Robson WL. Breath-holding spells. *Hong Kong J Paediatr* 1991;8:97-104
 9. Sadek AA, Mohamed MM, Sharaf el-Zel-S et al. Clinico-laboratory profile of breath-holding spells in children in Sohag University Hospital, Upper Egypt. *Electron Physician* 2016;8:2227-31.
 10. Southall DP, Samuels MP, Talbert DG. Recurrent cyanotic episodes with severe arterial hypoxaemia and intrapulmonary shunting: a mechanism for sudden death. *Arch Dis Child* 1990;65:953-61.
 11. Gonzalez Corcia MC, Bottosso A, Loeckx I et al. Efficacy of treatment with belladonna in children with severe pallid breath-holding spells. *Cardiol Young* 2018;28:922-7.
 12. Evidensniveauer: Dansk Selskab for Almen Medicin. <https://vejledninger.dsam.dk/?mode=visKapitel&cid=1053> (2. jul 2020).
 13. Azab SF, Siam AG, Saleh SH et al. Novel findings in breath-holding spells: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1150.
 14. Tomoum H, Habeeb N, Elagouza I, Mobarez H. Paediatric breath-holding spells are associated with autonomic dysfunction and iron deficiency may play a role. *Acta Paediatr* 2018;107:653-7.
 15. Eliacik K, Bolat N, Kanik A et al. Parental attitude, depression, anxiety in mothers, family functioning and breath-holding spells: a case control study. *J Paediatr Child Health* 2016;52:561-5.
 16. Calik M, Abuhandan M, Aycicek A et al. Increased oxidant status in children with breath-holding spells. *Childs Nerv Syst* 2013;29:1015-9.
 17. Saad K, Farghaly HS, Badry R, Othman HA. Selenium and antioxidant levels decreased in blood of children with breath-holding spells. *J Child Neurol* 2014;29:1339-43.
 18. Jain R, Omanakuttan D, Singh A, Jajoo M. Effect of iron supplementation in children with breath holding spells. *J Paediatr Child Health* 2017;53:749-53.
 19. Gürbüz G, Perk P, Cokyaman T, Gürbüz ÖB. Iron supplementation should be given in breath-holding spells regardless of anemia. *Turk J Med Sci* 2019;49:230-7.
 20. Sawires H, Botrous O. Double-blind, placebo-controlled trial on the effect of piracetam on breath-holding spells. *Eur J Pediatr* 2012;171:1063-7.
 21. Olsen AL, Mathiasen R, Rasmussen NH, Knudsen FU. Long-term prognosis for children with breath-holding spells. *Dan Med Bull* 2010;57:A4217.
 22. Tsiftoglou AS, Tsamadou AI, Papadopoulou LC. Heme as key regulator of major mammalian cellular functions: molecular, cellular, and pharmacological aspects. *Pharmacol Ther* 2006;111:327-45.
 23. Oski FA, Honig AS. The effects on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr* 1978;92:21-5.
 24. Saad K, Hammad E, Hassan AF, Badry R. Trace element, oxidant, and antioxidant enzyme values in blood of children with refractory epilepsy. *Int J Neurosci* 2014;124:181-6.
 25. Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem* 2003;86:1-12.
 26. Pedersen KW, Knudsen FU. Skal børn med affektkrampes behandles med jern? *Ugeskr Læger* 2004;166:2789-91.