

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V06220403

# Demens hos børn

John R. Østergaard

Center for Sjældne Sygdomme, Børn & Unge, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V06220403

### HOVEDBUDSKABER

- Demens kan optræde hos børn, og i Danmark ses 12-20 nye tilfælde hvert år.
- Forskelle i debutalder, progressionshastighed og rækkefølge af sygdomsudbredelsen resulterer i en mangfoldighed af symptomer.
- Helgenomsekventering har øget de diagnostiske muligheder betydeligt.

Demens er fællesbetegnelsen for en række symptomer med ledsagende forringelse af den kognitive funktion, ud over hvad der kan forventes af den biologiske aldring. Alzheimers sygdom er den mest almindelige form og omfatter 50-75% af alle tilfælde [1]. Andre hyppige former er vaskulær demens, demens med Lewy-legemer og frontotemporal demens [2]. Den største risikofaktor for udvikling af demens er alder, og tidligt debuterende demens, defineret som debut af symptomer før 65-årsalderen, tegner sig for mindre end 10% af tilfældene [2]. Demens kan også forekomme hos børn, og vi kalder da tilstanden for børnedemens. Baseret på australske, engelske og amerikanske studier [3-7] er et forsigtigt estimat, at et ud af 3.000-5.000 levendefødte børn lider af specifikke monogene sygdomme, der, hvis de ikke behandles, vil føre til udvikling af børnedemens med indtræden af symptomer i alderen 0-18 år. I Danmark svarer det til 12-20 nye tilfælde om året.

I herværende gennemgang præsenteres de særlige forhold, der gør sig gældende for årsager, symptomer, diagnose, behandling og pleje, når børn udvikler demens.

### DEFINITION OG AFGRÆNSNING

Der er et betydeligt overlap mellem de sygdomme, der fører til børnedemens, og de sygdomme, der fører til progressive intellectual and neurological deterioration in children, der er defineret som »et fremadskridende tab over mere end tre måneder af allerede opnåede intellektuelle eller udviklingsmæssige evner med samtidig udvikling af unormale neurologiske manifestationer« [7]. Børnedemens skal adskilles fra et statisk eller forbigående tab, som kan følge episoder med

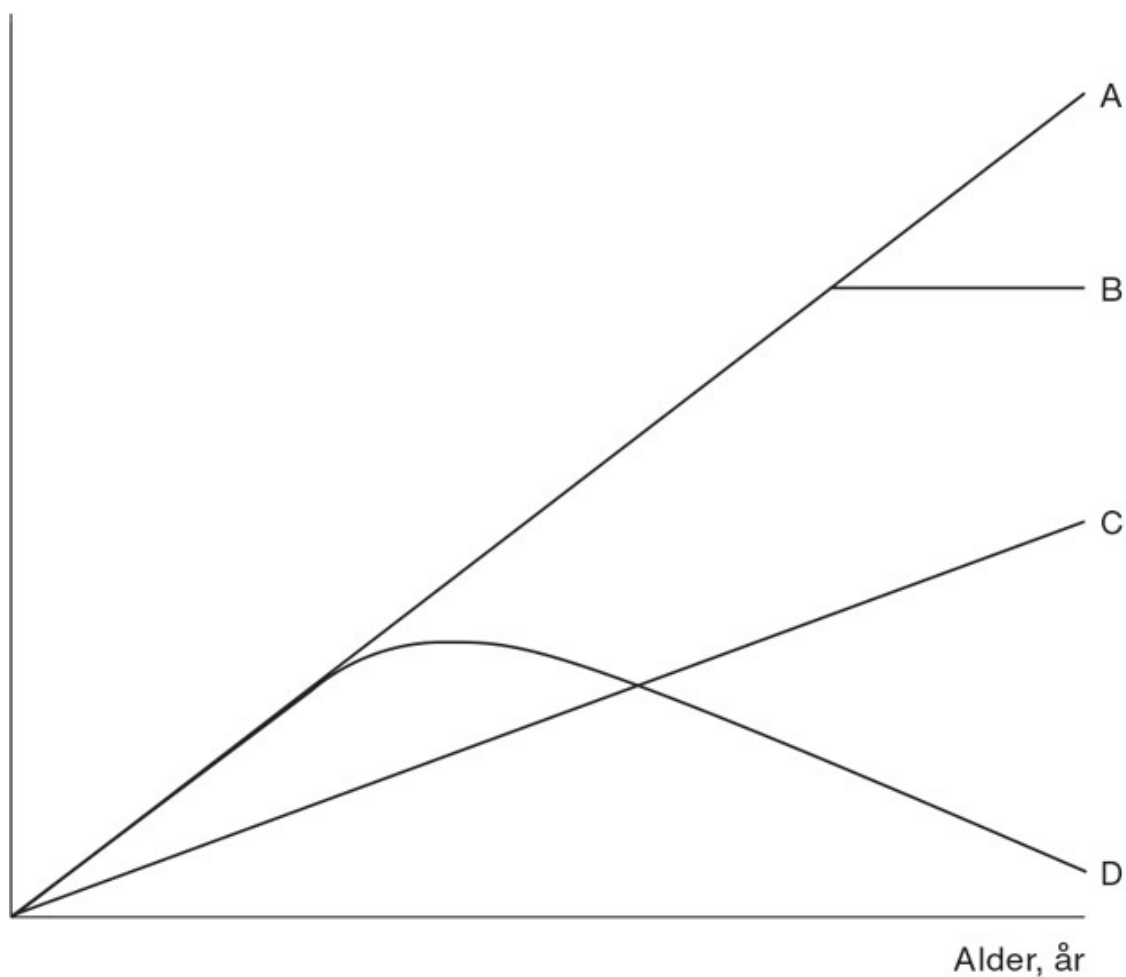
hovedtraume, neuroinfektioner eller iltmangel [6], samt fra et intellektuelt handicap karakteriseret ved en langsommere, intellektuel udvikling sammenlignet med den normale udviklingshastighed [8] (**Figur 1**).

## ÅRSAGER

Årsagen og den biologiske mekanisme til børnedemens kan i nogle tilfælde forblive uklar, men langt størstedelen skyldes medfødte stofskiftefejl, dvs. genetisk betingede enzymdefekter, der påvirker enten den cellulære metabolisme af proteiner, fedtstoffer eller kulhydrater eller resulterer i en nedsat organel funktion. En liste med nogle af de hyppigst forekommende sygdomme kan ses i **Tabel 1**. Den største andel tilhører kategorierne lysosomale aflejringssygdomme, mitokondriesygdomme og forstyrrelser af vitamin- og mineralbalancer. I det første leveår dominerer mitokondriesygdommene, hvorimod aflejringssygdomme er hyppigst blandt børn i alderen 1-9 år [3-7]. Mere sjældne årsager omfatter genetisk betingede intellektuelle handikapsyndromer (f.eks. Retts syndrom) eller immunmedierede tilstande som anti-N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorencefalitis [9, 10].

**FIGUR 1** Forskellige udviklingsprofiler hos børn. A: Normal udviklingsprofil. B: En initial normal udvikling efterfulgt af et statisk kognitivt tab, f.eks. som følge af meningitis eller stroke. Den intellektuelle udvikling kan, afhængig af hjernens plasticitet på tidspunktet af den udefrakommende påvirkning, evt. genstarte i et normalt eller langsommere tempo. C: En generel langsommere kognitiv udvikling startende allerede efter fødslen. D: Udviklingsprofil ved børnedemens. Initialt ses en normal udviklingsprofil, og herefter ses den fremadskridende børnedemens som et gradvist tab af de tidligere erhvervede kognitive evner.

Kognitive evner, arbitrær skala



**TABEL 1** Liste over nogle af de mest kendte monogene sygdomme 1) med debut før 18-årsalderen, 2) som ubehandlet vil føre til demens, dvs. tab af allerede erhvervede udviklingstrin, 3) betinget af CNS-påvirkning og 4) med ledsagende hjernevævspåvirkning.

<i>Lysosomale sygdomme</i>
Krabbes sygdom
GM2-gangliosidose:
Tay-Sachs' sygdom
Sandhoffs sygdom
Metakromatisk leukodystrofi
Niemann-Picks sygdom:
Type A
Type C
Mukolipidose type 2: I-celle-sygdom
Mukopolysakkaridose:
Type 1: Hurlers syndrom
Type 2: Hunters syndrom
Neuronal ceroid-lipofuscinoserne, primært undertyperne 1-3
<i>Aminosyre- og organiske syrer-defekter</i>
Canavans syndrom
Glycinecefalopati/nonketotisk hyperglycinæmi
<i>Vitaminfølsomme sygdomme</i>
Biotinidasemangel
Molybdænkofaktormangel
<i>Sygdomme i mineralabsorption og -transport</i>
Menkes' syndrom
<i>Peroxisomale sygdomme</i>
X-bundet adrenoleukodystrofi
Zellweger-spektrumsygdomme
<i>Mitokondriesygdomme</i>
MELAS-syndrom
Leighs syndrom
Kearns-Sayres syndrom
<i>Andre leukodystrofier</i>
Alexanders sygdom type I
Pelizaeus-Merzbachers sygdom
<i>Neurodegeneration med jernakkumulation i hjernen</i>
Pantotenkinaseassocieret neurodegeneration
<i>Neurodegenerative sygdomme uden for alm. klassifikation</i>
Cockaynes syndrom
Juvenil Huntingtons chorea
Infantil neuroaksonal dystrofi
Retts syndrom

En væsentlig forskel mellem demens hos voksne og hos børn er, at demens hos børn opstår i en hjerne, der stadig gennemgår en vækst- og modningsproces. Symptomerne afhænger ikke kun af den bagvedliggende sygdom, men især også af, i hvilken alder regressionen starter. I tilfælde med debut inden for de første to leveår oplever og forstår det enkelte barn verden gennem sansning og ved brug af motorik – og hvad sker der, når barnet mister motorikken og måske også bliver blindt? I alderen 2-7 år begynder barnet at bruge symboler som f.eks. sprog og danner indre opfattelser baseret på tidligere handlinger. Barnet har nu en begyndende tankeaktivitet, men handler fortsat primært ud fra en konkret bevidsthedsverden [11]. Stagnationen og regressionen vil, uanset om symptomerne starter ved toårs- eller syvårsalderen, bidrage til ubehag og frustration og føre til adfærdsmæssige ændringer, som skal ses og imødekommes ud fra børnenes aktuelle udviklingsalder.

Et eksempel: Børn, der oplever et ledsagende synstab, udvikler ofte visuelle hallucinationer. De ser f.eks. slanger, firben, myrer, fluer og »uhyggelige« personer. Hallucinationerne kan vare minutter, timer eller endda dage. Har børnene i denne fase et kognitivt niveau mellem to og syv år, handler de ud fra en konkret bevidsthedsverden, hvorfor det ikke hjælper at fornægte deres symptomer. Omgivelserne skal i stedet for handle i overensstemmelse med børnenes opfattelse af situationen. Mener barnet derfor, at der er en person i rummet, skal omsorgspersonen italesætte, at han eller hun nu har fat i personen, og konkret foregive, at personen forlader rummet ved først at åbne døren til rummet og efterfølgende lukke døren og eventuelt låse den.

## SYMPTOMER

Ved demens i voksenalderen afhænger sygdomsforløbet og symptomerne i nogen grad af den underliggende sygdom [1]. Der er dog et vist overlap i den kliniske fænotype, og det er blevet foreslået, at visse demensformer bedre kan betragtes som en del af et fælles sygdomsspektrum [2]. Hos børn har demens samme effektmål som hos voksne, og da den største andel af årsager til børnedemens tilhører kategorierne aflejrings sygdomme og mitokondriesygdomme, er der også et vist overlap af de kliniske fænotyper ved børnedemens. Det gælder især de faktiske kognitive tab, som ofte forløber hurtigt, og hvor især forståelsen, korttidshukommelsen og opmærksomheden er svækket hos de fleste allerede på diagnositidspunktet.

Det kognitive tab ledsages ofte af mentale og adfærdsmæssige symptomer i form af frygt/angst/ængstelig adfærd samt depression og i nogle tilfælde endda psykotiske symptomer [12-14]. Formen og omfanget afhænger af, hvor langt barnet er i sin kognitive udvikling, når regressionen starter, og i hvilken rækkefølge og med hvilken styrke de intellektuelle og eventuelt ledsagende sansemæssige tab forløber. F.eks. vil et barn, der har et meget lavt kognitivt niveau, når synsevnen tabes, ikke udvikle synshallucinationer, hvorimod et barn, der oplever et synstab, mens det fortsat har en vis kognitiv funktion, ofte udvikler svære synshallucinationer. Den motoriske regression optræder primært som hypo- eller hyperton, men specifikke manifestationer som ataksi og parkinsonlignende symptomer kan også forekomme. Hos børn er synstab og epilepsi hyppige komorbiditeter.

## DIAGNOSE

Den normale udvikling hos børn forløber som en rimeligt ordnet, trinvis sekvens af færdighedserhvervelse [11]. Afvigelse fra dette vurderes primært ud fra udviklingsmodaliteter som fin- og grovmotorisk funktion samt intellektuelle, sproglige og sociale evner. Hermed opnås en vurdering af barnets udvikling som enten værende normal, eller hvor der forekommer en generaliseret udviklingsproblematik eller en påvirkning af en eller flere af disse enkeltmodaliteter. Det er nærliggende at have mistanke om en udviklingsregression, når der har været en periode med normal udvikling efterfulgt af et relativt brat og hurtigt tab af færdigheder. Imidlertid vil en meget tidlig begyndelse af regression ikke altid efterlade nogen »fri« periode, der kan bruges som referencepunkt. Ydermere kan der hos meget små børn forekomme en udviklingsmæssig opbremsning, som i en periode, der ellers er karakteriseret ved en meget hurtig tilegnelse af nye færdigheder, i stedet kan tydes som en langsom tilegnelse snarere end regression. En detaljeret anamnese er central for at etablere en demensdiagnose.

Demensudvikling hos børn har hyppigt baggrund i recessivt arveligt sygdomme, hvorfor det er vigtigt at udspørge, om der er konsangvinitet i familien. Der skal foretages en fuld undersøgelse af barnet med ledsagende vurdering af eventuelle dysmorfe træk, palpation for organmegali, undersøgelse af det perifere og centrale nervesystem inklusive oftalmoskopi, måling af hovedomkreds og en dyberegående vurdering af den intellektuelle, sproglige og sociale udvikling. Anamnesen og den kliniske vurdering skal bruges til at fokusere det videre undersøgelsesforløb. Som udgangspunkt må MR-skanning af neuroaksen med kontrast anbefales sammen med følgende biokemiske test: rødt og hvidt blodbillede, syre-base-status, glukose, ammonium, elektrolytter inklusive calcium, kreatinin, karbamid, urat, anion gap ( $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ ) med en normalværdi på  $16 \pm 3$  mmol/l, laktat, triglycerider, kreatinkinase, leverprøver, inklusive koagulation, aminosyrer og acylkarnitiner. Urinen skal undersøges for glukose og ketonstoffer, og der skal laves en urinmetabolisk screening. I nogle tilfælde kan vævsbiopsi med og uden fibroblastkultur være nyttig. EEG eller andre elektrofysiologiske undersøgelser er sjældent specifikke i forhold til bestemte diagnoser, men kan give diagnostiske og differentialdiagnostiske ledetråde ved f.eks. at afsløre tilstedeværelsen af Wests syndrom eller Landau-Kleffners syndrom: to epilepsisyndromer hos børn, der ledsages af intellektuel regression, men som efter korrekt antiepileptisk behandling normalt er reversibel. Vigtigt er også en lumbalpunktur for at udelukke f.eks. NMDA-receptorencefalitis, hvor behandling også er mulig.

I stigende grad er genetiske analyser kilden til at få en endelig diagnostisk afklaring, og især vil helgenomsekventeringsanalyser give resultat [15].

## BEHANDLING

For et begrænset, men stadig stigende antal patienter kan terapi rettet mod den underliggende sygdomsmekanisme forhindre eller standse yderligere regression. For omkring halvdelen af børn

med demens findes der aktuelt ingen behandlinger, der enten kan forebygge, stoppe eller væsentligt bremse tabet af færdigheder. I disse tilfælde er symptomhåndtering og palliativ behandling de eneste muligheder, og sundhedsprofessionelle som ergoterapeuter, fysioterapeuter og pædagogiske specialister har sammen med læger og sygeplejersker vigtige roller i at reducere og minimere de ødelæggende konsekvenser. Familien har brug for information om den underliggende sygdom, så optimal livskvalitet kan opnås gennem en avanceret plejeplanlægning og passende støtte, og forældrene skal rådgives med hensyn til håndtering af diagnosen og dens følger. Genetisk rådgivning om gentagelsesrisiko og identifikation af andre berørte familiemedlemmer er vigtig. Afhængigt af prognosen skal specialskole, palliativ pleje og økonomisk støtte til barnets familie drøftes, og vigtige problemstillinger, der ofte skal håndteres ud over den underliggende lidelse, er synke- og spisevanskeligheder, søvnforstyrrelser, epilepsi, tilbagevendende luftvejsinfektioner, gastroøsofageal refluks, muskuloskeletale deformiteter og eventuel anlæggelse af gastrostomiernæringssonde.

Diætrestriktioner eller diætsupplement, kofaktortilskud og/eller vitamintilskud, substrathæmning og substratreduktion er forsøgt på caseniveau, men efterfølgende kontrollerede behandlingsforsøg mangler ofte eller har vist sig negative. I de senere år er der udviklet mere sofistikerede behandlinger til en række sygdomme og det med lovende resultater, herunder knoglemarvs- og hæmatopoietisk stamcelletransplantation til mukopolysakkaridoserne [10, 16] og intratekalt enzym-erstatningsbehandling ved neuronal ceroid-lipofuscinose type 2 [17].

## DISKUSSION

På trods af, at sygdommene har samme fælles slutmål i form af f.eks. aflejring og destruktion af nerveceller, vil forskellig debutalder, progressionshastighed og rækkefølge af sygdomsudbredelse resultere i en mangfoldighed af symptomer. Antallet af sygdomme, der resulterer i børnedemens, er stort. Samtidig hører disse sygdomme til gruppen af sjældne sygdomme. Den tilgængelige viden om sygdommens patofysiologiske mekanismer og derved også muligheden for en kurativ behandling er derfor begrænset. Det gælder også viden om vigtige patientcentrerede plejestrategier. Internationalt samarbejde er derfor af afgørende betydning for at sikre tilstrækkelig vidensindsamling og -formidling. Det er således berettiget at etablere en evidens- og ekspertbaseret diagnostisk algoritme, der kombinerer kliniske, genetiske og biokemiske test understøttet af digitale værktøjer [18, 19], til at hjælpe klinikere med at diagnosticere og tage sig af børn med sygdomme, der fører til intellektuel og neurologisk regression.

**Korrespondance** *John R. Østergaard*. E-mail: john.oestergaard@skejby.rm.dk

**Antaget** 2. november 2022

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 5. december 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V06220403

## SUMMARY

### Dementia in children

John R. Østergaard

Ugeskr Læger 2022;184:V06220403

A cautious estimate of the cumulative incidence of childhood dementia is one in 3,000-5,000 live births per year. Childhood dementia takes place in a brain which is undergoing development and maturing, and depending on timing of debut, differences in route and speed of disease propagation, the course into dementia varies considerably. Increasingly, genetic analysis is the source of getting a definitive diagnosis. In recent years, enzyme replacement therapies, gene therapies, and bone marrow transplants have been developed for a number of diseases, and with promising results as argued in this review.

## REFERENCER

1. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. 2014. World Alzheimer report 2014. Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease International, 2014. [www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2014.pdf](http://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2014.pdf) (1. nov 2022).
2. Hinz FI, Geschwind DH. Molecular genetics of neurodegenerative dementias. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(4):a023705.
3. Stromme P, Kanavin OJ, Abdelnoor M et al. Incidence rates of progressive childhood encephalopathy in Oslo, Norway: a population based study. BMC Pediatrics. 2007;7:25.
4. Tilden D, Valeri M, Ellis M. Childhood dementia in Australia: quantifying the burden on patients, carers, the healthcare system and our society. [www.childhooddementia.org/burdenstudy](http://www.childhooddementia.org/burdenstudy) (1. nov 2022).
5. Elvidge K, Smith N, Hemsley K et al. Childhood dementia in Australia. Poster at World Symposium, Fabry Institute 7-12 Feb 2021.
6. Verity C, Winstone AM, Stellitano L et al. The epidemiology of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. Arch Dis Child. 2010;95(5):361-4.
7. Verity C, Baker E, Maunder P et al. Differential diagnosis of progressive intellectual and neurological deterioration in children. Dev Med Child Neurol. 2021;63(3):287-294.
8. Haugen PK, von Tetzchner S, Oxley JD, Elmerskog B. Dementia in adulthood and childhood. I: von Tetzchner S, Elmerskog B, Tøssebro A-G, Rokne S, red. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis, childhood dementia and education: intervention, education and learning strategies in a lifetime perspective. Norge: Snøfugl Forlag, 2019:76.
9. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. Genet Med. 2019;21(1):102-106. DOI: 10.1038/s41436-018-0022-8.
10. Warmerdam HAG, Termeulen-Ferreira EA, Tseng LA, Lee JY et al. A scoping review of inborn errors of metabolism causing progressive intellectual and neurologic deterioration (PIND). Front Neurol.



2020;10:1369.

11. Sroufe LA. Socioemotional development. I: Osofsky J, red. Handbook of infant development. New York: Wiley, 1979:462-516.
12. Adams HR, Kwon J, Marshall FJ et al. Neuropsychological symptoms of juvenile-onset batten disease: experiences from 2 studies. *J Child Neurol.* 2007;22(5):621-7.
13. Bäckman ML, Santavuori P, Aberg LE, Aronen ET. Psychiatric symptoms of children and adolescents with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49(pt 1):25-32.
14. Adams H, de Blic EA, Mink JW et al. Standardized assessment of behavior and adaptive skills in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(4):259-64.
15. Van Karnebeek CD. The progressive intellectual and neurological deterioration study: a game changer. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(3):243.
16. Jensen TL, Gøtzsche CR, Woldbye DPD. Current and future prospects for gene therapy for rare genetic diseases affecting the brain and spinal cord. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:695937. DOI: 10.3389/fnmol.2021.695937.
17. Schulz A, Ajayi T, Specchio N et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med.* 2018;17;378(20):1898-1907.
18. Treatable ID. [www.treatable-id.org](http://www.treatable-id.org) (1. nov 2022).
19. Inborn errors of metabolism knowledgebase. [www.iembase.org](http://www.iembase.org) (1. nov 2022).