

Katarzyna Pręgoska, Maria Miszczak-Knecht,
Monika Brzezinska-Paszke, Joanna Rękawek, Anna Turska-Kmieć,
Katarzyna Bieganowska

Received: 02.12.2009
Accepted: 11.12.2009
Published: 31.12.2009

Napady afektywnego bezdechu z asystolią u 13-miesięcznej dziewczynki, poprawa po uzupełnieniu niedoboru żelaza – opis przypadku i przegląd aktualnego piśmiennictwa

Breath holding spells in a 13-month-old girl, improvement during iron supplementation – a case report and a literature review

Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wanda Kawalec
Correspondence to: Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, al. Dzieci Polskich 20,
04-730 Warszawa-Międzyzysie
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Napady afektywnego bezdechu występują u zdrowych niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym. Ich przebieg jest typowy – rozpoczynają się płaczem, który może być spowodowany gniewem, złością, rzadziej bólem lub innymi czynnikami, takimi jak np. chęć zwrócenia na siebie uwagi. Zwykle po kilku sekundach dochodzi do wstrzymania oddechu z towarzyszącą charakterystyczną zmianą zabarwienia skóry w zależności od typu napadu, dziecko traci przytomność, napięcie mięśniowe ulega obniżeniu. W ciężkich przypadkach, przy przedłużającym się niedokrwieniu ośrodkowego układu nerwowego, do objawów dołączają drgawki toniczne, kloniczne lub toniczno-kloniczne (tzw. napady ciężkie lub powikłane). Napady afektywnego bezdechu, zwłaszcza powikłane, wywołują duży niepokój rodziców oraz wymagają konsultacji kardiologicznej i neurologicznej w celu wykluczenia chorób serca i padaczki. W zależności od zabarwienia skóry dziecka w trakcie ataku napady dzielą się na trzy typy: przebiegające z białością, zasinieniem lub mieszane. Etiologia napadów pozostaje niejasna. W patofizjologii zarówno napadów białych, jak i sinych istotną rolę może odgrywać nieprawidłowa regulacja autonomicznego układu nerwowego. Ponadto liczne doniesienia wskazują na możliwy związek pomiędzy niedoborem żelaza a występowaniem napadów afektywnego bezdechu. W niniejszej publikacji przedstawiamy przypadek 13-miesięcznej dziewczynki z 3-miesięcznym wywiadem licznych utrat przytomności o cechach napadów afektywnego bezdechu. W trakcie jednego z napadów w zapisie Holtera EKG zarejestrowano trwającą 16 sekund asystolię. Substytucja żelazem spowodowała znaczące zmniejszenie częstości i nasilenia objawów w 10-miesięcznym okresie obserwacji.

Słowa kluczowe: napady afektywnego bezdechu, asystolia, anemia, uzupełnienie żelaza, stała stymulacja

Summary

Breath holding spells (BHS) are observed in otherwise healthy infants and preschool children. Attacks are typical. They begin with crying usually caused by anger, less commonly by minor trauma. Then they are followed by noiseless state of expiration, with typical change of skin colour, loss of consciousness and postural tone. In severe cases, associated with central nervous system ischaemia, convulsions appear (severe breath holding spells). BHS are frequent reason for referring children to paediatric cardiologist or neurologist to exclude heart disease or epileptic seizures. BHS are divided into three types depending on colour of the skin during the attack: pallid, cyanotic or mixed. Their aetiology is still unclear. Autonomic nervous system dysregulation may play an important role in the pathophysiology of BHS. Several reports suggest the association between iron deficiency and increased frequency of BHS. We present a case of 13-month-old child referred to the cardiology clinic with a three months history of numerous syncope. During one of the spells, 24-hour holter ECG monitoring showed 16-seconds of asystole. In our patient Iron therapy reduced number and severity of the breath holding spells during 10 months follow-up period.

Key words: breath holding spells, asystolia, anaemia, iron supplementation, permanent pacing

WSTĘP

Napady afektywnego bezdechu (BHS) o różnym stopniu nasilenia mogą występować nawet u ponad 27% dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

Najczęstsze są tzw. napady sine stanowiące około 60% przypadków. W tego typu napadach istotną rolę odgrywa komponenta oddechowa – zamknięcie głośni podczas wydechu prowadzi do zwiększenia ciśnienia w klatce piersiowej i zmniejszenia rzutu serca (próba Valsalvy). Patomechanizmem odpowiedzialnym za wystąpienie napadów białych jest nadmierne pobudzenie nerwu błędnego, które prowadzi do bradykardii lub asystolii mogącej trwać nawet kilkanaście sekund. Konsekwencją zmian w obydwu typach napadów jest upośledzenie przepływu mózgowego, powodujące utratę przytomności.

W obydwu typy napadów mogą występować formy powikłane – przebiegające z drgawkami.

U nielicznych dzieci występują zarówno napady sine, jak i blade.

OPIS PRZYPADKU

Do Kliniki Kardiologii IP CZD zgłosili się rodzice z 13-miesięczną dziewczynką, u której od 3 miesięcy występowały liczne epizody omdleń (do dwóch razy w ciągu jednego dnia).

Ataki rozpoczynały się typowo: od silnego płaczu, w trakcie którego następowało zatrzymanie oddechu, następnie zblednięcie i kilkusekundowa utrata przytomności. Kilkakrotnie obserwowano drgawki kloniczne kończyn górnych i dolnych. Wywiad prenatalny, okołoporodowy i dotyczący rozwoju fizycznego dziecka był nieobciążony. Wywiad rodzinny w kierunku omdleń i nagłych zgonów był ujemny; u matki rozpoznawano napadowy częstoskurcz nadkomorowy.

W badaniu przedmiotowym dziecka nie stwierdzono istotnych odchyśleń od normy. Zapis EKG był w granicach normy dla wieku z prawidłowymi odstępami PQ, QRS, QT. W badaniu echokardiograficznym anatomia serca była prawidłowa. W trakcie rejestracji ciągłej EKG metodą Holtera w momencie trwania napadu zarejestrowano trzy kolejno po sobie występujące bardzo długie przerwy w czynności serca mierzone odstępami

Nazwa badania	Wynik badania	Zakres referencyjny
Erytrocyty	4,55 M/ μ l	4,2-5,5
Hemoglobina	12,6 g/dl	11,0-14,0
Hematokryt	37,3%	34,0-40,0
MCV	81,8 fl	79,0-96,0
MCH	27,7 pg	26,0-32,0
MCHC	33,8 g/dl	32,0-36,0

Tabela 1. Morfologia krwi obwodowej u pacjentki przed włączeniem leczenia

załamków R. Przerwy trwały odpowiednio 3,456, 8,005 i 4,228 sekundy, były przedzielone pojedynczymi pobudzeniami zastępczymi o poszerzonych zespołach QRS i spowodowały brak hemodynamicznej czynności serca trwający łącznie około 16 sekund (rys. 1). Następnie przez około 1 minutę rejestrowano na przemian wolniejszy zastępczy rytm węzłowy (100/min) z szybszym rytmem zatokowym (150/min) oraz powrót miarowego rytmu zatokowego 180/min.

Badanie neurologiczne dziewczynki było prawidłowe, zapis EEG w granicach normy wieku.

W morfologii krwi obwodowej liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i hematokryt były prawidłowe, aczkolwiek wielkość krwinki była na dolnej granicy normy (tabela 1). Poziom żelaza był niski i wynosił 48 μ g/dl (norma 50-150 μ g/dl), całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC) była równa 312 μ g/dl (norma 250-450 μ g/dl), wysycenie transferyny wynosiło 15% (norma 15-45%).

Z uwagi na charakterystyczny obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych rozpoznano napady afektywnego bezdechu. W leczeniu zastosowano substytucję żelazem w dawce 4 mg/kg mc./24 h.

Przez 10-miesięczny okres obserwacji u dziecka napady afektywnego bezdechu zmniejszyły swoje nasilenie i ciężkość przebiegu. W trakcie ataków zdarzających się mniej więcej raz na 2 tygodnie nie dochodziło do utrat przytomności i drgawek, rodzice obserwowali jedynie zmianę zabarwienia skóry. W badaniach dodatkowych wartości parametrów układu czerwokrwinkowego wyniosły: RBC=5,04 M/ μ l, Hgb=13,7 (norma 10-14 M/ μ l), MCV=78,8 fl (norma 72-88 fl), MCH=27,2 pg (norma 24-30 pg), MCHC=34,5 g/dl (norma 31-35 g/dl). Stężenie żelaza w osoczu podniosło się do wartości 77,7 μ g/dl (norma 43-184 μ g/dl). Nadal kontynuowana jest substytucja żelazem.

OMÓWIENIE

Częstość występowania BHS w zdrowej populacji dziecięcej wynosi około 27% (postać ciężka od 0,1 do 4,6%). BHS zwykle rozpoczynają się w wieku niemowlęcym (6-12 miesięcy) i zanikają samoistnie mniej więcej w wieku 5 lat⁽¹⁾. Niewątpliwie z uwagi na swój przebieg kliniczny stanowią źródło dużego niepokoju rodziców, szczególnie przypadki ciężkie (przebiegające z utratą przytomności lub drgawkami). W etiologii BHS oprócz nieprawidłowego funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego coraz częściej wymieniana jest rola współistnienia anemii z niedoboru żelaza⁽²⁻⁶⁾. Związek niskiego stężenia żelaza w osoczu z występowaniem napadów może wynikać z faktu, że pierwiastek ten pełni istotną rolę w metabolizmie katecholamin i jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania wielu enzymów i neurotransmiterów obecnych w ośrodkowym układzie nerwowym^(3,4). Anemia z niedoboru żelaza wiąże się również z ograniczoną zdolnością do transportu tlenu, a zmniejszone



Rys. 1. Trzy fragmenty zapisu EKG metodą Holtera (3 odprowadzenia). Na dole każdego z nich rejestracja ciągła, fragment w ciemnym prostokącie jest pokazany na górze z przesuwem papieru 25 mm/s. W czasie afektywnego bezdechu zarejestrowano trzy kolejno po sobie występujące przerwy w czynności serca trwające odpowiednio 3,456, 8,005 oraz 4,228 sekundy, przedzielone pojedynczymi pobudzeniami zastępczymi o poszerzonych zespołach QRS, następnie rejestrowano na przemian wolniejszy zastępczy rytm węzłowy o częstotliwości 100/min w szybszym rytmie zatokowym 150/min

zaopatrzenie ośrodkowego układu nerwowego w tlen może także grać istotną rolę w patomechanizmie powstawania napadów⁽³⁾.

Współistnienie anemii z niedoboru żelaza u dzieci z napadami afektywnych bezdechów było sugerowane przez wielu autorów⁽²⁻⁸⁾. Z badań przeprowadzonych przez Kolkirana i wsp.⁽²⁾ wynika, że niedobór żelaza może mieć wpływ na wystąpienie dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego i powodować wydłużenie okresu asystolii podczas napadu. Jarjour sugeruje, aby u wszystkich osób z omdleniami oceniać morfologię, stężenie żelaza, ferrytyny i całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC)⁽⁶⁾.

Wyniki badań potwierdziły skuteczność stosowania terapii żelazem⁽³⁻⁵⁾. Interesujące, że Mocan i wsp. oraz Daoud i wsp. opisali również korzystny efekt terapeutyczny suplementacji żelazem w przypadku dzieci z prawidłowym stężeniem żelaza we krwi^(3,4). Jednak według Daoud i wsp. korzyści samej terapii są większe u dzieci z niedoborem żelaza, a odpowiedź na jej stosowanie silnie koreluje z poprawą parametrów układu czerwono krwinkowego.

Udokumentowano również skuteczność leczenia piracetamem u 47 z 52 badanych dzieci, niezależnie od zastosowania substytucji żelaza z powodu niedokrwistości syderopenicznej⁽⁹⁾.

W prewencji BHS, szczególnie tych związanych z nadmiernym pobudzeniem układu parasympatycznego (przebiegających ze zblednięciem), rozsądnym wydawałoby się zastosowanie atropiny. Nie ma jednak jak dotąd jednoznacznych danych potwierdzających skuteczność jej podawania (*Atropa belladonna* doustnie w dawce zrównoważonej)^(10,11).

Powikłane BHS wymagają różnicowania przede wszystkim z napadami padaczkowymi. W przypadku BHS prawie zawsze można zidentyfikować wyzwalający czynnik, występują w precyzyjnie określonej wiekowej populacji dziecięcej, nigdy nie pojawiają się we śnie, nie towarzyszy im mimowolne oddanie moczu ani stolca, a zapis elektroencefalograficzny (EEG) jest prawidłowy. W przypadkach BHS powikłanych napadem lub stanem padaczkowym (napady anoksyjno-epileptyczne) Horrocks i wsp. opisują skuteczność leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. Przewlekła doustna podaż karbamazepiny albo kwasu walprolinowego oraz doraźne podanie benzodiazepiny (diazepam *per rectum* lub i.v.) pozwalają kontrolować napady padaczkowe, natomiast nie mają wpływu na ograniczenie występowania BHS⁽¹²⁾. W udokumentowanej przedłużającej się asystolii w przebiegu napadów afektywnego bezdechu stosuje się również stałą stymulację serca, a przypadki opisywane w literaturze są zachęcające^(10,13-15). Di Pino i wsp. opisują 14-miesięczną pacjentkę z zarejestrowaną 26-sekundową asystolią w trakcie napadu, u której wszczepienie stymulatora serca spowodowało ustąpienie objawów⁽¹³⁾. Podobne wyniki uzyskali Legge i wsp. u dwojga małych dzieci z charakterystycznymi napadami afektywnych bezdechów w wywiadzie, u których implantowano jednojamowe układy

nasierdziowe. U jednego zarejestrowano 18-sekundową asystolię, a wcześniejsza terapia żelazem, piracetamem i atropiną okazała się być nieskuteczna, u drugiego kolejne asystolie trwały od 15 do 21 sekund i nie podejmowano prób farmakoterapii⁽¹⁰⁾. Kelly i wsp. opisują 10 dzieci z udokumentowaną asystolią trwającą od 1,7 do 24 sekund, u których implantowano układ stymulujący serce. U 5 dzieci napady afektywnego bezdechu ustąpiły całkowicie, u 3 istotnie zmniejszyły swoje nasilenie (nie obserwowano utrat przytomności), natomiast u 2 pacjentów nadal występowały, ale przebiegały łagodniej i były rzadsze⁽¹⁴⁾. W badaniach McLeod i wsp. dwujamowy układ stymulujący serce z dobrym efektem klinicznym wszczepiono u 12 pacjentów (średnia wieku 2,8 lat) z BHS występującymi co najmniej raz w tygodniu i asystolią zarejestrowaną minimum raz w badaniu EKG. Jednak według McLeod i wsp. w związku z problemami, jakie w najmłodszej grupie pacjentów niesie ze sobą wszczepienie układu stymulującego, leczenie takie powinno być zastosowane tylko u tych dzieci, u których stwierdza się napady ciężkie i częste, przebiegające z drgawkami, głęboką bradykardią lub bardzo przedłużającą się asystolią, a u których farmakoterapia okazała się nieskuteczna⁽¹⁵⁾. Należy pamiętać, że u najmłodszych dzieci wszczepiane są nasierdziowe układy stymulujące serce, co wymaga otwarcia klatki piersiowej, następnie worka osierdziowego i naszytka elektrod na serce. Dla małego dziecka jest to poważna operacja, która niesie ze sobą możliwość powikłań. W przypadku ustępujących z wiekiem objawów u dzieci z BHS wskazania muszą być indywidualnie rozważone, a decyzja powinna być poprzedzona leczeniem nieinwazyjnym.

Na podstawie analizy rodzin, w których występowały BHS, DiMario i wsp. wykazali, że napady blade najprawdopodobniej są dziedziczone autosomalnie dominująco z niepełną penetracją⁽¹⁶⁾.

Rokowanie w grupie pacjentów z BHS jest pomyślne. U zdecydowanej większości napady ustępują całkowicie do 5., a najpóźniej do 7. roku życia⁽¹⁾. Sporadycznie w przebiegu powtarzających się lub długotrwałych incydentów BHS może dojść do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Opisano przypadek 21-miesięcznego dziecka, u którego zatrzymanie czynności serca w przebiegu BHS było przyczyną wystąpienia encefalopatii niedokrwiennej, padaczki i porażenia czterokończynowego⁽¹⁷⁾. DiMario i wsp. w grupie 95 pacjentów z BHS, u których przez rok nie obserwowano napadów, nie zarejestrowali żadnego przypadku nagłej śmierci sercowej⁽¹⁾. Natomiast w grupie 51 badanych przez Southalla i wsp. pacjentów z BHS zarejestrowano 8 nagłych i niespodziewanych zgonów, z czego u 4 dzieci śmierć nastąpiła w trakcie epizodu⁽¹⁸⁾. U dwojga z nich w badaniu autopsyjnym znaleziono dowody sugerujące inną przyczynę nagłej śmierci. Były to: bronchopneumonia u jednego dziecka i zakrzuszenie przy polykaniu pokarmu stałego po operacji przetoki tchawiczo-przełykowej w przeszłości

u drugiego dziecka. Pozostałe 4 dzieci rodzice znaleźli nad ranem martwe. Jako przyczynę zgonu podano zespół nagłej śmierci łóżeczkowej. U trojga z nich w badaniu autopsyjnym dodatkowo stwierdzono ostrą bronchopneumonię, zachtłygnięcie mlekiem i glejaka rdzeniowego.

W przypadku naszej pacjentki z powodu asystolii udokumentowanej w zapisie holterowskim EKG braliśmy pod uwagę wszczęcie układu stymulującego serce. Jednak po stwierdzeniu niedoboru żelaza, opierając się na danych z piśmiennictwa, rozpoczęto substytucję, uzyskując poprawę parametrów morfotycznych krwi ze wzrostem poziomu żelaza i ustąpienie omdleń. Wdrożone postępowanie pozwoliło uniknąć obciążającego dla tak małego dziecka leczenia stałą stymulacją serca. Celem naszej pracy było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat patomechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie napadów afektywnego bezdechu u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem współwystępowania niskiego stężenia żelaza w osoczu i możliwości leczenia. Pełne poznanie i zrozumienie patomechanizmów BHS w przyszłości pomoże zapewnić skuteczną pomoc pacjentom oraz lepszy komfort życia ich rodzinom.

PIŚMIENICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- DiMario F.J. Jr.: Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001; 107: 265-269.
- Kolkiran A., Tutar E., Atalay S. i wsp.: Autonomic nervous system functions in children with breath-holding spells and effects of iron deficiency. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 1227-1231.
- Mocan H., Yildiran A., Orhan F., Erduran E.: Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch. Dis. Child.* 1999; 81: 261-262.
- Daoud A.S., Batiha A., al-Sheyab M. i wsp.: Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J. Pediatr.* 1997; 130: 547-550.
- Colina K.F., Abelson H.: Resolution of breath-holding spells with treatment of concomitant anemia. *J. Pediatr.* 1995; 126: 395-397.
- Jarjour I.T., Jarjour L.K.: Low iron storage in children and adolescents with neurally mediated syncope. *J. Pediatr.* 2008; 153: 40-44.
- Holowach J., Thurston D.L.: Breath-holding spells and anemia. *N. Engl. J. Med.* 1963; 268: 21-23.
- Bhatia M.S., Singhal P.K., Dhar N.K. i wsp.: Breath holding spells: an analysis of 50 cases. *Indian Pediatr.* 1990; 27: 1073-1079.
- Azam M., Bhatti N., Shahab N.: Piracetam in severe breath holding spells. *Int. J. Psychiatry Med.* 2008; 38: 195-201.
- Lege L.M., Kantoch M.J., Seshia S.S., Soni R.: A pacemaker for asystole in breath-holding spells. *Paediatr. Child Health* 2002; 7: 251-254.
- McWilliam R.C., Stephenson J.B.: Atropine treatment of reflex anoxic seizures. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; 74: 805-814.
- Horrocks I.A., Nechay A., Stephenson J.B., Zuberi S.M.: Anoxic-epileptic seizures: observational study of epileptic seizures induced by syncopes. *Arch. Dis. Child* 2005; 90: 1283-1287.
- Di Pino A., Calabrò M.P., Gitto P. i wsp.: Permanent cardiac pacing for severe pallid breath-holding spells. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2007; 30: 280-282.
- Kelly A.M., Porter C.J., McGoon M.D. i wsp.: Breath-holding spells associated with significant bradycardia: successful treatment with permanent pacemaker implantation. *Pediatrics* 2001; 108: 698-702.
- McLeod K.A., Wilson N., Hewitt J. i wsp.: Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. *Heart* 1999; 82: 721-725.
- DiMario F.J., Sarfarazi M.: Family pedigree analysis of children with severe breath-holding spells. *J. Pediatr.* 1997; 130: 647-651.
- Taiwo B., Hamilton A.H.: Cardiac arrest: a rare complication of pallid syncope? *Postgrad. Med. J.* 1993; 69: 738-739.
- Southall D.P., Samuels M.P., Talbert D.G.: Recurrent cyanotic episodes with severe arterial hypoxaemia and intrapulmonary shunting: a mechanism for sudden death. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 953-961.