



Tema | Skelettsjukdomar/mineralrubbningar

Vetenskap: Ny skelettsjukdom upptäckt

D-vitamin - ett av få vitaminer barn kan behöva tillskott av

Reportage: Barnsjukvård på Kuba





Små Magar gillar också riktig mat.

Som förälder vill man att sitt barn ska få i sig riktig mat, av bra råvaror. Att äta ordentligt är en del av allt vi vill lära dem. Det är en bra strävan – för alla barn är värda riktig mat, oavsett om de behöver sondnäring eller inte.

Därför har vi tagit fram Isosource® Junior Mix som innehåller riktiga råvaror* som kyckling, persikor, ärtor, bönor och apelsin. Sondnäring som innehåller riktig mat eller ingredienser från riktig mat kan leda till ökad tolerans¹⁻³ och förbättrade symtom.⁴

**FÖR
BARN
FRÅN
1 ÅR**



ÄKTA MAT ÄKTA OMTANKE



Isosource® Junior Mix är ett livsmedel för speciella medicinska ändamål och används på inrådan av läkare eller dietist. Sondnäringen är lämplig som enda näringskälla från 1 års ålder och kan förskrivas till barn under 16 år på livsmedelsanvisning.

Referenser: 1. Samela K, et al. Transition to a Tube Feeding Formula With Real Food Ingredients in Pediatric Patients With Intestinal Failure. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(2):277–281. 2. Hurt RT, et al. Blenderized Tube Feeding Use in Adult Home Enteral Nutrition Patients. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):824–829. 3. Kluge A, et al. The Effect of a Low Calorie, Nutrient Dense Formula on the Use of Modular Nutrition Supplements in Children with Developmental Disabilities. *JPGN, Volume 57, Suppl 1, October 2013.* 4. Pentiuk S, et al. Pured by Gastrostomy Tube Diet Improves Gagging and Retching in Children with Fundoplication. *J Parent Enteral Nutr.* 2011;35(3):375–379.

*Rehydrerat kycklingkött och grönsaker, persikopuré och apelsinjuice från koncentrat.

Till hälso- och sjukvårdspersonal
www.nestlehealthscience.se



Barns lycka ligger i vuxnas händer.

Miljontals barn tvingas växa upp på barnhem eller på gatan trots att de har familj i livet. Dessa barn löper större risk än andra att utsättas för våld och övergrepp. Men med rätt stöd kan det undvikas. Childhood stödjer projekt i 16 länder som arbetar förebyggande för att familjer inte ska tappa taget. Hjälp oss att ge fler barn en trygg och kärleksfull barndom. **Bli månadsgivare på childhood.se**

CHILDHOOD

WORLD CHILDHOOD FOUNDATION
FOUNDED BY H.M. QUEEN SILVIA OF SWEDEN

Childhood kontrolleras av Svensk Insamlingskontroll och är 90-kontoinnehavare.

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

Anna Käll, Hugo Lagercrantz (hugo.lagercrantz@actapaediatrica.se) Acta Paediatrica, Stockholm, Sweden



Infants who died during shared and solo sleeping situations showed neuropathological differences

Growing evidence suggests that infants who die while sleeping with others differ from infants who die sleeping alone. A mini-review by Collins-Praino and Byard (1) reports that neuropathological studies have indicated that babies who died while sleeping alone showed evidence of repeated episodes of brain injuries. In contrast, infants who died while sharing sleeping surfaces, such as their parents' bed, appear to have experienced a more rapid death, consistent with overlaying. This suggests that many deaths diagnosed as sudden infant death syndrome could have been accidental suffocation by the infants' parents or siblings. Möllborg (2) comments on the findings.



Good prognosis for children with obesity treated in primary care settings

Forsell et al. (3) studied 64 children aged 8–13 with obesity who were randomised to one-year lifestyle treatment programmes at Swedish primary care centres, which included regular advice on diet, physical activity and sleep. Both groups received input from a nurse and dietician, but one group also saw a physiotherapist. The four-year follow-up showed that the number of children with obesity had significantly decreased, with no difference between the groups. In another study, Hirschfeld-Dicker et al. (4) reported that using the terms unhealthy body weight or unhealthy lifestyle were more desirable terms than fat or obese when speaking to children who were obese.



Clinicians express concerns about late hypothermia study

In an Evidence-Based Neonatology commentary, Bourque and Dietz (5) suggested that results from a 2017 late hypothermia trial by Lupton et al. (6) should prompt neonatal intensive care units to consider hypothermia for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy beyond six hours of age. In their response to that commentary, Walløe et al. (7) express concern that the strong conclusions presented by Bourque and Dietz are not supported by the findings and could lead to a relaxation of the current strong requirement that babies should be cooled as soon as possible after birth. Lupton et al. (8) and Bourque and Dietz (9) respond to those concerns.



Dietitian visits provided safe and cost-effective follow-up care for children with coeliac disease

Johansson et al. (10) followed 363 children with coeliac disease in hospitals in Malmö and Lund, Sweden from 2011 to 2013 and then from 2014 to 2016 when they had merged to form Skåne University Hospital. Both Lund and Malmö provided regular follow-up visits from paediatricians, whereas Skåne provided mainly dietician-led visits. The results showed that dietary compliance was similar, regardless of whether the care was provided by a dietician or a paediatrician. Dietician-led follow-up visits may reduce costs in the long term. Also in this issue, Öman et al. (11) report that there was no increased occurrence of coeliac disease in children with juvenile idiopathic arthritis when they were compared to healthy children. Meanwhile, Nurminen et al. (12) report that extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease.



Oral sweet solutions prevented pain during neonatal hip examination

Hip examinations form part of the routine medical examinations performed on all newborn infants and these may be painful. In a randomised controlled study of 100 healthy newborn infants, Olsson et al. (13) concluded that oral glucose provided pain relief during hip examinations. Total crying time, crying time during the hip examination and pain scale measurements were all significantly decreased when infants received glucose rather than water. Readers may also be interested in the review by Pirelli et al. (14), which provides guidelines for pain management during screening and treatment for retinopathy of prematurity.

Figures 1: Johner Images/Alamy, 2–5: Istockphoto.com.



Jerringfonden stöder forskning och verksamhet för barn och ungdomar med särskilda behov. Med särskilda behov avses fysisk eller psykisk funktionsnedsättning, kronisk sjukdom eller social utsatthet.

Fonden anslår varje år medel till:

- **Forskningsanslag och Forskningsstipendier**
- Sista ansökningsdag den 20 september varje år
- **Fortbildningsstipendier för arbetslag/personalgrupper**
- Sista ansökningsdag den 4 oktober varje år
- **Aktivitetsbidrag till organisationer/föreningar/institutioner/skolor**
- Sista ansökningsdag den 20 oktober varje år
- **Individuella Fortbildningsstipendier**
- Sista ansökningsdag den 1 februari varje år
- **Vetenskapliga symposier**
- Sista ansökningsdag den 1 mars varje år

Ansökningsblanketter och mera information finns att hämta på fondens hemsida, www.jerringfonden.se.

Jerringfonden bildades år 1955 av radiojournalisten Sven Jerring och delar årligen ut ca 6 miljoner kr.

Barnläkaren

Tidningen Barnläkaren utkommer med sex nummer årligen och är Svenska Barnläkarförbundet medlemstidning.

Ansvarig utgivare

Per Brolin
E-mail: ordf@barnlakarforeningen.se

Chefredaktör/Annonskontakt

Margareta Munkert Karnros
info@barnlakaren.se

Vetenskapsredaktör

Synnöve Lindemalm
synnove.lindemalm@gmail.com

Kulturredaktör:

Göran Wennergren
info@barnlakaren.se

Manuskript insändes

per mail till:
Margareta Munkert Karnros
info@barnlakaren.se

Prenumerationsärenden

och adressändringar

Meddelas per mail till:
info@barnlakaren.se

Tryck

DanagårdLiTHO

Redaktionsråd

Anna Undeman Asarnej
Hugo Lagercrantz
Synnöve Lindemalm
Josef Milerad
Göran Wennergren

Omslagsbild

iStock photos

Innehåll

LEDARE	7
REDAKTÖRENS RUTA	8
TEMA: SKELETTSJUKDOMAR/MINERALRUBBNINGAR	
Den normala omsättningen av kalcium <i>Johan Svensson</i>	10
X-bunden hypofosfatem - anti-FGF-23 antikropp ger nytt hopp <i>Ola Nilsson</i>	12
D-vitamin - ett av få vitaminer barn kan behöva extra tillskott av <i>Lars Sävendahl</i>	14
Bentäthetsmätningar - hur går det till? <i>Diana Swolin-Eide</i>	16
Nya diagnostiska metoder av skelettsjukdomar <i>Hillevi Lindelöf, Lars Hagenäs, Giedre Grigelioniene</i>	18
Primär och sekundär osteoporos - profylax viktigt för riskgrupperna, <i>Eva Åström</i>	20
Akondroplasi - nya möjligheter vid extrem kortvuxenhet <i>Andrea Merker, Lars Hagenäs</i>	22
Osteogenesis imperfecta - i dagsläget inget bot för de som drabbas <i>Eva Åström</i>	24
Osteopetros - när skelettet är hårt som sten men skört som glas <i>Anders Fasth</i>	26
BARNMEDICIN	
<i>BLF besöker barnsjukhus på Kuba:</i>	
"I ett av akutrummen står två kolerasångar bakom en skärm" <i>Anna Bärtås</i>	28
Unga experter - varför vi behöver ett ungdomsråd <i>Anna Gutniak, Charlotte Nylander, Frida Kristensson</i>	32
VETENSKAP	
Ny skelettsjukdom upptäckt - sen mognad av kotor och epifyser orsakas av mutation <i>Giedre Grigelioniene</i>	33
BARNVECKAN	
Bildsvap från årets Barnvecka i Örebro	34
KULTUR	
Doktorn som uppfann spirometern <i>Göran Wennergren</i>	36
Skallmätaren Gustaf Retzius - hyllad och hatad <i>Hugo Lagercrantz</i>	38
KALENDARIIUM	41

Mångfald och variation

Jag sitter och ser ut över ljuvlig sommargrönska hemma i Alsterdalen utanför Karlstad, Gustaf Frödings gamla hemtrakt. Det är inte utan att jag önskar att jag hade skaldens förmåga att hitta de rätta orden, men jag får nöja mig med en mindre poetisk ansats. Inspiration från naturen kan jag dock hämta, såsom Fröding gjorde på sin tid. Rikedomerna av blommor och fågelsång därute får mig att reflektera över mångfald och variation.

Min kliniska vardag som barnläkare bjuder ofta på just detta - ingen dag är den andra lik, och i varje möte med barn och familjer lär jag mig något nytt. Vilken förmån att få ha ett sådant arbete! De senaste veckorna har jag tillsammans med några kollegor haft ansvar för vår allmänpediatriska avdelning, samtidigt som jag handlett ett gäng vetgiriga läkarstudenter från Örebro Universitet, som kommer till Värmland för sin kliniska placering på tema reproduktion och utveckling. Både vi och våra studenter har verkligen fått erfara att pediatriken inte bara handlar om förkylda småbarn! Den ena komplexa diagnosen efter den andra har vi fått hantera - thalassemi, leukemier, nydebuterad diabetes, svårt skov av IBD, svårbehandlad epilepsi, blödande magsår, kutan leishmaniasis, abdominell tuberkulos... listan kan göras både lång och komplicerad!

Även när det gäller mitt uppdrag som ordförande för BLF är det just spännvidden på de frågor som vi arbetar med inom föreningen som är det starkaste intrycket jag tar med mig från mina första två månader på denna post. Nästan dagligen dyker det upp nya frågor som vi i styrelsen får ta ställning till. Vi har diskuterat allt ifrån barn i läger i Syrien och könsdysfori hos barn och ungdomar till Socialstyrelsens databas för ovanliga diagnoser och digitala vårdmöten för barn.

I all denna mångfald av frågor gäller det ofta att ta ett steg tillbaka och försöka fokusera på det viktigaste, och då försöker jag ta utgångspunkt i barnens rättigheter och FN:s barnkonvention, som förväntas bli svensk lag nästa år.

Givetvis är en annan viktig aspekt samarbete och dialog, och här försöker vi från BLFs styrelse att i mesta möjliga mån agera tillsammans med våra delföreningar och med er medlemmar, liksom med andra aktörer. Vi har till exempel gjort en gemensam skrivelse med SFBUP angående barnen i läger i Syrien och ställt oss bakom Skolläkarförbundets uppdrag för ungas psykiska hälsa. Ni kan läsa mer om detta och andra aktuella frågor som vi arbetar med på BLFs hemsida, och jag uppmuntrar er alla att hålla ett öga på den. Där står också att läsa en del om BLFs medverkan i Almedalsveckan, där vi försöker lyfta fram frågor som vi tror är viktiga för barnsjukvården.

Även tidningen Barnläkaren bjuder ju på utmärkt variation, med bland annat kulturella inslag i varje nummer. Efter förra numrets utblick till skolans värld tar vi oss nu an ett kliniskt område som jag själv, och sannolikt flera med mig, verkligen behöver fördjupade kunskaper i - nämligen skelettsjukdomar och mineralrubbnings. Vi tackar vår temaredaktör Lars Sävendahl och övriga som bidragit till en läsvärd och variationsrik tidning!



Per Brolin, ordförande,
Svenska Barnläkarförbundet

**DET ÄR INTE KONSTIGT.
VÅRA BARN VILL VARA MED.**
PG 90 00 71 - 2 www.rbu.se



RBURBU

Riksförbundet för Rörelsehindrade Barn och Ungdomar



Att navigera bland sociala medier med alla dess möjligheter och att uppmärksammas i denna flod av olika inlägg, är en konst. Förmodligen är det anledningen till att effektiv användning av sociala medier är ett ständigt återkommande samtalsämne. Vi pratar nästintill dagligen om det här på redaktionen. Det har blivit en naturlig del i vår strävan att nå fram med relevant information som man kan ha nytta av som läsare.

Vi skulle t ex vilja publicera fler föreläsningar från olika konferenser och andra sammankomster med fokus på barnhälsa. Det man kanske främst kommer att tänka på här, är Barnveckan. Ett bestående problem för deltagarna att flera av föreläsningarna de önskar lyssna på ofta sammanfaller. Det blir helt enkelt svårt att hinna med. Ett annat exempel är BLF:s omtalade seminarium om läkemedelsbehandling i Almedalen. Vår egen vetenskapsredaktör Synnöve Lindemalm var moderator. Seminariet belyste ur ett sjukvårdsperspektiv, dilemman som uppstår med nya kostsamma behandlingar med tveksam effekt till små patientgrupper. Detta går faktiskt att lyssna på via BLF:s Facebook-sida. Gå in på www.facebook.com/barnlakarforeningen/

På Barnläkarens egen Facebook-sida får ni förstås främst reda på när senaste numret ligger ute på www.barnlakaren.se, men även annat av nyhetsvärde. Att det finns ett allmänintresse i ämnet skelettsjukdomar/mineralrubbingar blev tydligt i våras när dagspress spred nyheten "Ny skelettsjukdom upptäckt av KI-forskare". Den uppmärksammade studien publicerades i Nature och visade

att små RNA-molekyler spelar en roll som aldrig tidigare har observerats i en ärftlig sjukdom hos människa, samt att skelettet kan vara en modell för identifiering av nya typer av molekylära mekanismer för utveckling av genetiska sjukdomar. På vetenskapssidan berättar Giedre Grigelioniene själv om upptäckten och vad sjukdomen innebär.

Vidare berättar vår tidigare vetenskapsredaktör Ola Nilsson om X-bunden hypofosfatemisk rakit, som ett positivt exempel där genetisk och translationell forskning först klargjort de patogena mekanismerna. Detta följt av att läkemedelsindustrin sedan använt ny och nobelprisd teknologi, för att ta fram en behandling. Denna behandling har efter prekliniska och kliniska prövningar nu lett till en godkänd behandling som specifikt angriper den centrala sjukdomsframkallande mekanismen.

Sist men inte minst, en dos kultur och ett fascinerande resereportage från Kuba av Anna Bärtås. I maj reste hon som representant för Svenska Barnläkarföreningen till Havanna, för en handelsrik vecka med kubanska kolleger. Med sig hem i bagaget hade hon med sig många djupa intryck, allt från hisnande förhållningssätt till t ex kolera, till imponerande storsatsningar på vetenskaplig forskning.

Trevlig sommar!

Margareta Munkert Karnros

Temareddaktör i detta nummer: Lars Sävendahl



Lars Sävendahl är professor i barnendokrinologi vid Karolinska Institutet och FoU-chef vid Tema Barn- och Kvinnosjukvård, Karolinska Universitetssjukhuset. Han arbetar också som överläkare och medicinskt ledningsansvarig för patientflödet barnendokrin och metabola sjukdomar vid Karolinska. Efter preklinisk forskarutbildning vid Umeå Universitet utbildade sig Sävendahl till barnläkare vid Norrlands Universitetssjukhus för att sedan genomgå ett amerikanskt fellowship i barnendokrinologi i Chapel Hill, North Carolina.

Han rekryterades till Astrid Lindgrens Barnsjukhus i samband med invigningen 1998 och startade

då en egen forskargrupp vid Karolinska Institutet. Många doktorander och postdocs har utbildats i Sävendahls laboratorium där flera av dem numera driver egna framgångsrika forskargrupper. Sävendahl var tidigare generalsekreterare för European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) och har ett stort internationellt nätverk. Han är författare till böcker och lärobokskapitel rörande tillväxt, utveckling, pubertet och kalksjukdomar. Sävendahl har också medverkat i författande av nationella och internationella riktlinjer kring diagnostik och behandling av olika tillväxtstörningar och kalksjukdomar.



HJÄLP BARNEN SOM FLYR!

Just nu har vi akuta insatser i bland annat Syrien, Grekland, Italien, Serbien och här hemma i Sverige. Men det räcker inte. Vi behöver din hjälp. Vi behöver bli fler. **Bli Barnrättskämpe på räddabarnen.se**

Vår verksamhet kontrolleras av Svensk Insamlingskontroll. Vårt 90-konto garanterar att dina pengar används så effektivt och ansvarsfullt som möjligt.



Inbjudan till 1a Nordiska Barninfektionssymposiet 21-22 November 2019 i Roskilde

Vetenskapligt program:

- Sepsis/Antibiotika behandling och stewardship i de nordiska länderna/RS virus, behandling och riktlinjer.
- Återkommande feber, HLH och Kawasaki/Global hälsa/Neonatala infektioner och immunologi.
- Mötet ska påbörja skapandet av ett nordiskt nätverk för barninfektioner och ge möjlighet till diskussioner om fall och gemensamma riktlinjer i de nordiska länderna på barninfektionsområdet.
- Inbjudna internationella föreläsare samt panel-diskussioner och fallpresentationer.
- Posterpresentationer.
- Fullständigt program och anmälan kommer på www.blf.net/inf

BLF Delförening för Barninfektioner
i samarbete med Danska barninfektionsföreningen

HAR NI TID ATT HJÄLPA OSS MED EN SPLITTERSKADA?

Alla kan inte vara läkare. Men alla kan rädda liv. Och med en ganska liten handling kan ni uträdda stordåd. Utan ert bidrag har vi gränser. Hoppas ni vill vara med.

www.lakareutangranser.se/foretagsvan

**BLI
FÖRETAGSVÄN**

Ring 010-1993300
eller besök oss
på webben.





Foto: iStockphoto.

Kalciumrubbningar hos barn och ungdomar

Av kroppens totala innehåll av kalcium finns 99 procent lagrat i skelettet. Resterande del finns intracellulärt eller cirkulerande i plasma. Av det kalcium som finns i plasma är ca 50 procent joniserat medan resterande är bundet till protein (albumin) eller i komplex med ffa citrat eller sulfat. Kalciumjonen är central i regleringen av ett stort antal processer. Nivån joniserat kalcium i plasma hålls därför inom ett snävt område. Regleringen av kalciumnivån sker framför allt med hjälp av vitamin D och paratyreoideahormon (PTH).

Vitamin D bildas i huden med hjälp av solljus. Normalt täcker produktionen av D-vitamin i huden ungefär 80 procent av behovet och resten behöver tillgodoses via kosten. Både det D-vitamin som produceras i huden och det man får i sig via kosten är inaktivt 25 hydroxyvitamin D (25OHD). För att ha någon funktion behöver D-vitaminet aktiveras till 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D). Aktiveringen sker i njuren och är beroende av i huvudsak PTH-nivån i plasma, men även låg fosfatnivå i plasma leder till aktivering. 1,25(OH)₂D stimulerar till ökat upptag av kalcium och fosfat från tarmen.

PTH produceras i bisköldkörtlarna och styrs av kalciumnivån i plasma. Regleringen av produktion och sekretion av PTH medieras via kalciumsensingreceptorn (CaSR), och frisättningen av PTH ökar när kalciumnivån sjunker. PTH mobiliserar kalcium från skelettet genom att resorptionen av ben stimuleras vilket frigör kalcium. I njurarna stimulerar PTH dels konversionen av 25OHD till aktivt 1,25(OH)₂D, dels stimuleras resorptionen av kalcium i distala tubuli, vilket leder till en minskad utsöndring av kalcium i urinen.

Hypokalcemi

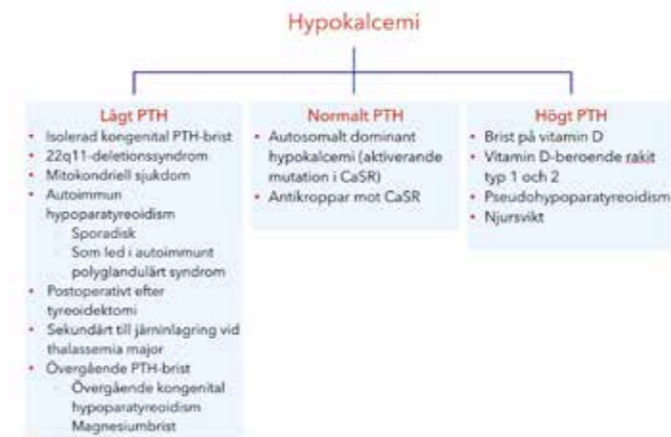
Hypokalcemi är den vanligaste rubbningen i kalcium- och fosfatbalansen bland barn. Symtombilden speglar kalciumjonens betydelse för att upprätthålla normal neuromuskulär funktion och varierar beroende på barnets ålder. Vanliga symtom är domningar, parestesier och muskelkramp. Även epileptiska anfall och hjärtrytmrubbningar förekommer. Hos små barn kan laryngospasm med inspiratorisk stridor vara ett tecken på uttalad hypokalcemi. Kliniska fynd som Trousseau tecken (Karpopedal spasm. När brachialisartären komprimeras

med en blodtrycksmanschett böjs handleden och fingrarna dras samman), Chvosteks tecken (perkussion över fascialisnerven vid örat ger spasm i ansiktet) och hyperreflexi förekommer. Vid räkitt kan dubbeltalleoler, kraniotabes, rosenkrans och varus- eller valgusfelställning i nedre extremiteten ibland ses.

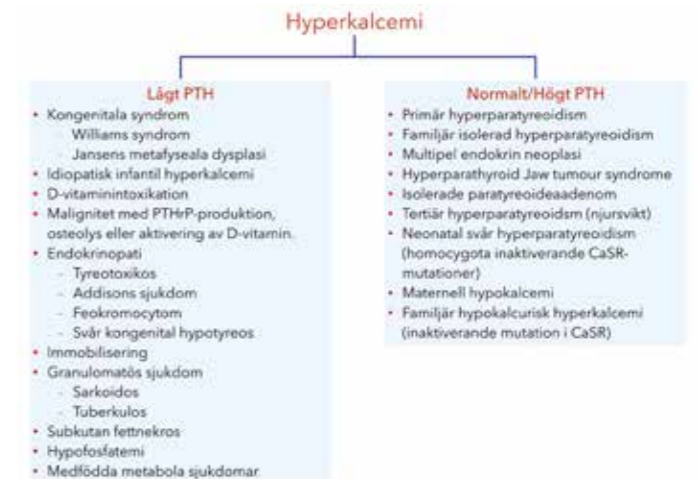
Orsakerna kan delas in i tre huvudgrupper; 1) hypokalcemi orsakad av bristande sekretion eller funktion av PTH. 2) hypokalcemi orsakad av brist på D-vitamin, störd D-vitaminmetabolism eller störd D-vitaminfunktion. 3) hypokalcemi orsakad av avvikande CaSR-funktion. Utredningen omfattar laboratorieanalyser och i utvalda fall röntgenundersökningar (tabell 1). Vid tolkning av undersökningsfynden är bedömning av PTH-nivån av stor vikt (Fig 1). Behandlingen vid hypokalcemi hos barn beror på etiologi. D-vitaminbrist behandlas med D-vitamin tillskott. Beror patientens hypokalcemi på bristande PTH-sekretion (hypoparatyreoidism), nedsatt PTH-funktion (pseudohypoparatyreoidism), njurfunktionsnedsättning med oförmåga att aktivera D-vitamin, störd D-vitaminmetabolism eller störd CaSR-funktion krävs behandling med aktivt D-vitamin. Vid bristande peroralt kalciumintag bör barnet även substitueras med kalcium.

Hyperkalcemi

Hyperkalcemi hos barn är sällsynt. Den kliniska bilden beror på graden av hyperkalcemi. Medan kalciumnivåer under 3 mmol/l sällan ger symtom förväntas kalciumnivåer överstigande 3,8 mmol/l i princip alltid göra det. Förstoppning, buksmärter, illamående och kräkningar är vanliga gastrointestinala symtom. Renala symtom med polyuri och polydipsi är likaså vanliga. Njurstenar förekommer och i uttalade fall



(Fig 1) Etiologi till hypokalcemi hos barn och ungdomar baserat på uppmätt PTH-nivå.



(Fig 2) Etiologi till hyperkalcemi hos barn och ungdomar baserat på uppmätt PTH-nivå.

Tabell 1

Utredning vid hypokalcemi hos barn och ungdomar

Laboratorieprover

- P-kalcium, P-fosfat och P-magnesium
- P-albumin
- S-kalciumjon
- P-ALP
- P-kreatinin
- P-PTH
- S-25 hydroxyvitamin D
- Urinprov för kalcium/kreatinin kvot (stickprov)

Röntgenundersökningar

- Röntgen knä, hand och fotleder med frågeställning räkitt om misstanke på D-vitaminbrist eller avvikelse i D-vitaminmetabolismen föreligger

Tabell 2

Utredning vid hyperkalcemi hos barn och ungdomar

Laboratorieprover

- P-kalcium och P-fosfat
- P-albumin
- S-kalciumjon
- P-kreatinin
- P-PTH
- P-ALP
- S-25 hydroxyvitamin D och 1,25 dihydroxyvitamin D
- Urinprov för kalcium/kreatinin kvot (stickprov)

Röntgenundersökningar

- Ultraljud av njurarna med frågeställning nefrokalcinos

kan njursvikt utvecklas. Även CNS-symtom ses. Nedstämdhet förekommer frekvent medan personlighetsförändring, irritabilitet, konfusion och hallucinationer kan ses i svårare fall. Orsakerna kan delas in i PTH-beroende och PTH-oberoende hyperkalcemi (Fig 2).

Utredningen syftar till att kartlägga den bakomliggande orsaken till barnets hyperkalcemi så att adekvat behandling snabbt kan inledas (tabell 2). Behandlingen vid hyperkalcemi består dels av allmänna åtgärder som att eventuell D-vitaminbehandling seponeras och att kost med lågt kalciuminnehåll introduceras. För att öka utsöndringen av kalcium i urinen och för att genom utspädning av plasma sänka kalciumnivån bör patienten ges rikligt med vätska, eventuellt i kombination med loop-diuretika. För att minska kalciumupptaget i tarmen, t ex vid ökad aktivering av D-vitamin, kan prednisolon användas och för att minska kalciummobilisering från skelettet kan bisfosfonat eller kalcitonin ges. Vid hyperkalcemi orsakad av ökad produktion av PTH kan behandling med kalcimimetikum för att minska PTH-sekretionen övervägas.

Referenser

- Shaw N. A practical approach to hypocalcaemia in children. *Endocr Dev.* 2009;16:73-92
- Davies JH. A practical approach to problems of hypercalcaemia. *Endocr Dev.* 2009;16:93-114.
- Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcaemic Disorders in Children. *Bone Miner Res.* 2017 Nov;32(11):2157-2170
- Auron A, Alon US. Hypercalcaemia: a consultant's approach. *Pediatr Nephrol.* 2018 Sep;33(9):1475-1488.

Johan Svensson, överläkare och med dr, Barnendokrin och Metabol, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

E-mail: johan.svensson@med.lu.se



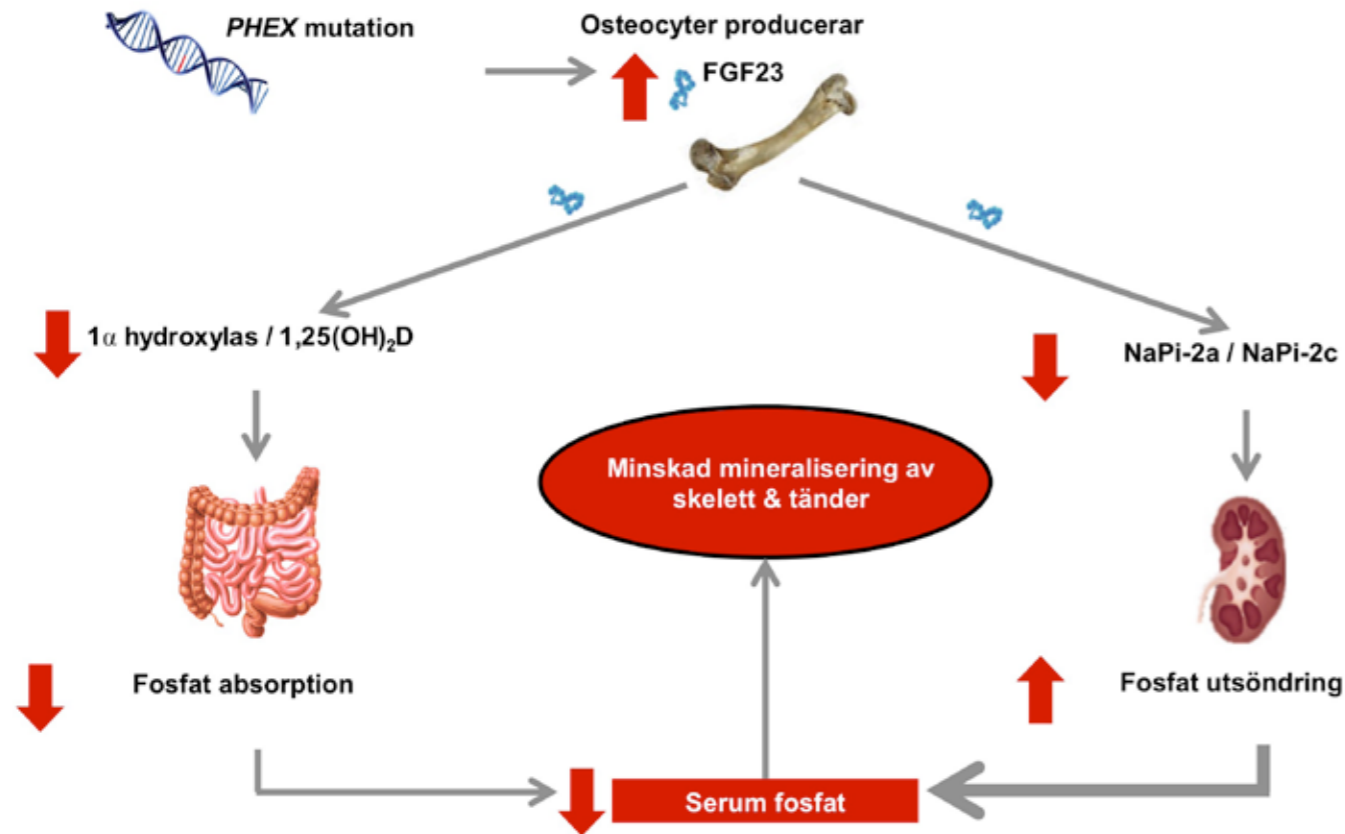


ILLUSTRATION: Modifierad från bild i Razzaque MS. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:611-9. Martin A, et al. *Physiol Rev* 2012;92:131-55. FGF23, Fibroblast growth factor 23; NaPi, natrium/fosfat cotransportör; PHEX, Phosphate Reglerande Endopeptidas Homolog, X-bunden.

X-bunden hypofosfatemi – anti-FGF-23 antikropp ger nytt hopp

X-bunden hypofosfatemisk rakit (XLH) är en ovanlig sjukdom där en ny, specifik behandling tillkommit som ger hopp för en drabbad patientgrupp där tidigare behandlingsstrategier varit intensiva, ineffektiva och behäftad med potentiellt allvarliga biverkningar. XLH är också ett positivt exempel där genetisk och translationell forskning först klargjort de patogena mekanismerna och läkemedelsindustrin sedan använt ny och nobelprisad teknologi och tagit fram en behandling som efter prekliniska och kliniska prövningar nu lett till en godkänd behandling som specifikt angriper den centrala sjukdomsframkallande mekanismen.

Fosfor är ett livsnödvändigt grundämne som i kroppen ffa förekommer som fosfatjoner (PO_4^{2-}). Fosfat krävs tillsammans med kalcium för mineralisering av skelett och tänder och är även viktigt för syra-bas balans och energiproduktion (ATP) i kroppens alla celler. Fosfat finns det gott om i alla typer av proteinrika livsmedel, kött, fisk, mejeriprodukter, baljväxter och nötter (Ref 1). Eftersom upptaget av fosfat är relativt effektivt så är nutritionell hypofosfatemi sällsynt. Däremot är överintag av fosfat betydligt vanligare och det är inte förvånande att effektiva mekanismer för att skydda kroppen mot hyperfosfatemi utvecklats.

FGF-23s roll som fosfatsänkande hormon klargjordes så sent som 2001 då Michael White tillsammans med en grupp forskare inkluderande Kennet B. Jonsson och Östen Ljunggren från Uppsala beskrev dess roll som det "fosfatoinin" som orsakar tumörinducerad osteomalaci (TIO), vilket är en ovanlig, förvärvad och progredierande form av osteomalaci associerad med hypofosfatemi, hyperfosfatemi och lågt $1,25$ dihydroxy-vitamin D (Ref 2). Vi vet nu att FGF-23 produceras av osteoblaster och osteocyter och skyddar kroppen mot hyperfosfatemi genom att minska den renala reabsorptionen av fosfat samt genom att blockera njurarnas aktivering av vitamin D. Därmed leder

ökade nivåer av FGF-23 till minskat upptag av fosfat (och kalcium) från tarmen och ökad utsöndringen av fosfat via urinen och därmed hypofosfatemi.

Förekommer i olika svårighetsgrader

Den vanligaste formen av familjär hypofosfatemi nedärvs X-bundet dominant och drabbar 1:20.000, vilket innebär att det i Sverige föds ungefär 5 barn/år med sjukdomen. X-bunden hypofosfatemisk rakit (XLH) orsakas av mutationer i PHEX-genen som ligger på den korta armen (p) av X-kromosomen (Xp22.2-22.1). PHEX proteinet är medlem i en enzymfamilj av proteiner som på oklart sätt reglerar bencellers "fosfatsensor". Mutationer i PHEX-genen gör bencellernas "fosfatsensor" mer känsliga för fosfat, dvs vid normala fosfatnivåer upplever bencellerna med PHEX mutationer att det föreligger hyperfosfatemi och producerar därför för mycket FGF-23, vilket leder till ökade renala fosfatförluster och blockerad aktivering av vitamin D och därmed hypofosfatemi och osteomalaci (mjuka ben och tänder; Ref 3).

X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit förekommer i olika svårighetsgrader, vilket gör att symtomen varierar mellan personer med sjukdomen. Om diagnosen inte redan finns i familjen diagnostiseras barnet oftast inte förrän det börjat gå, dvs i 1,5-3 årsåldern då belastning av det undermineraliserade, mjuka skelettet leder till hämrad tillväxt, deformiteter (hjulbenthet, kobenthet, inåtrotation av fötter), skelettsmärter och vaggande gång. Kraniosynostos, periodontala abscesser, muskelsvaghet och trötthet är andra vanliga symptom på sjukdomen. Hos vuxna är förkalkningar av senfästen (entesopatier), artros i knä- och höftleder, sprickor i skelettet (pseudofrakturen) och nedsatt rörlighet vanliga problem.

Behandling och forskning

Behandlingen har fram tills nu bestått av fosfattillskott 4-6 ggr per dag, aktivt vitamin D (alfakalcidol) och ortopediska korrekationer av felställningar (ref 4). Den vanliga medicineringen måste övervakas noggrant för att förhindra en rad potentiellt allvarliga komplikationer av behandlingen inklusive sekundär och tertiär hyperparatyroidism och nefrokalcinos (v g se ref 4 för uppdaterade behandlingsriktlinjer).

I en nyligen publicerad fas 3 studie i Lancet visas att Crysvisa (burosumab), en human anti-FGF-23 antikropp som binder och neutraliserar det överskott av FGF-23 som orsakar sjukdomen, normaliserar fosfatmetabolismen och leder till bättre läkning av rakit, är bättre på att korrigera böjda ben, samt leder till bättre tillväxt och fysisk förmåga än optimerad konventionell behandling (ref 5). Crysvisa (Burosumab) godkändes 2018 av EMA och FDA för behandling av barn 1 år och äldre med XLH och förskrivs till XLH patienter i flera europeiska länder, men är ännu ej tillgängligt i Sverige. I Sverige har NT-rådet beslutat att Crysvisa ska vara föremål för nationell samverkan och en hälsoekonomisk värdering har utförts. NT-rådet har efter sammanvägd bedömning av behandlingens värde utifrån den etiska plattformen för prioritering nyligen (2019-06-05) beslutat att rekommendera Crysvisa för behandling av växande barn med XLH i de fall konventionell behandling inte gett tillfredsställande effekt.

Referenser

1. Livsmedelsverket: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler/1/forfor>
2. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. White KE, Jonsson KB, Carn G, Hampson G, Spector TD, Mannstadt M, Lorenz-Depiereux B, Miyauchi A, Yang IM, Ljunggren O, Meitinger T, Strom TM, Juppner H, Econs MJ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):497-500. PMID: 11157998
3. FGF-23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, de Lucas Collantes C, Schnabel D, Jandhyala R, Mäkitie O. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 26;14(1):58. doi: 10.1186/s13023-019-1014-8. Review. PMID: 30808384.
4. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenhauer D, Santos F, Levchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Sävendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejman L, Linglart A. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May 8. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5. [Epub ahead of print] Review. PMID: 31068690
5. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Erik A Imel, Francis H Glorieux, Michael P Whyte, Craig F Munns, Leanne M Ward, Ola Nilsson, Jill H Simmons, Raja Padidela, Noriyuki Namba, Hae Il Cheong, Pisit Pitukcheewanont, Etienne Sochett, Wolfgang Högl, Koji Muroya, Hiroyuki Tanaka, Gary S Gottesman, Andrew Biggin, Farzana Perwad, Meng Mao, Chao-Yin Chen, Alison Skrinar, Javier San Martin, Anthony A Portale. *The Lancet*. Published online May 16, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)

Ola Nilsson, professor, barnläkare, Örebro Universitet, Campus USÖ
Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Örebro

E-mail:
ola.nilsson@oru.se





Vi får i oss vitaminet på två sätt: dels via maten, dels bildas D-vitamin i huden när vi är ute i solen. Under sommarhalvåret är solstrålning på huden den viktigaste källan till vitamin D.
Foto: iStockPhoto

D-vitamin – ett av få vitaminer barn kan behöva tillskott av

D-vitamin är ett av de få vitaminer vi riskerar att få för lite av. Riskgrupper kan därför behöva tillskott. Vissa barn behöver fortsätta med D-droppar även efter två år. Hos det friska barnet med normal tillväxt rekommenderas ingen rutinmässig kontroll av vitamin D-nivåer.

D-vitamin reglerar kalkbalansen i skelett och tänder. Brist på D-vitamin har blivit en vanligare diagnos hos barn och ungdomar och kan hos barn orsaka rakit, ”engelska sjukan”, vilket visar sig som mjukt och missformat skelett, och hos vuxna benuppmjukning, osteomalaci. Andra komplikationer av D-vitaminbrist är hypokalcemiska kramper, bensmärter och frakturer. D-vitamin är ett av de få vitaminer vi riskerar att få för lite av och riskgrupper kan därför behöva tillskott.

D-vitamin via kost och solljus

Det saknas breda, representativa studier om D-vitaminivåer i blodet hos svenskar, men de studier som finns pekar på att nivån för vissa grupper är otillfredsställande, till exempel hos vissa invandrargrupper och äldre som tillbringar lite tid utomhus (1, 2).

Vi får i oss vitaminet på två sätt: dels via maten, dels bildas D-vitamin i huden när vi är ute i solen. D-vitamin i mat får vi främst i oss från fisk. Under sommarhalvåret är solstrålning på huden den viktigaste källan. För att bilda D-vitamin motsvarande ett dagligt intag

av 5-10 mikrogram från mat räcker det i juni och juli att solexponera ansikte och armar under 15 minuter 2-3 gånger i veckan. D-vitaminet lagras i kroppen och det som har bildats av solen kan täcka en del av behovet under vinterhalvåret. Vitamin D anges ibland i internationella enheter. Omvandlingsfaktorerna mellan de två enheterna är: 1 E = 0,025 mikrogram vitamin D; 1 mikrogram vitamin D = 40 E. Enligt Nordiska näringsrekommendationer (3) är det rekommenderade dagliga intaget 10 mikrogram per dag för alla barn och vuxna förutom vuxna över 75 år och personer med begränsad solexponering där 20 mikrogram dagligen gäller.

När ska barn ha D-droppar?

Livsmedelsverket rekommenderar att alla barn under två års ålder ges profylaktiskt tillskott med 10 mikrogram vitamin D per dag i form av D-droppar. Enligt internationella rekommendationer (4) bör profylaxen påbörjas inom några dygn efter födelsen vilket är särskilt viktigt om D-vitaminbrist misstänks hos modern. Vissa barn behöver fort-

sätta med D-droppar även efter två år. Det gäller barn som har mörk hudfärg, barn som inte vistas utomhus, barn som inte får berikade produkter och barn som inte äter fisk. Hur länge de behöver fortsätta med D-dropparna varierar, men ett generellt råd är att fortsätta åtminstone upp i femårsåldern. Är man osäker på om barnet behöver D-droppar eller inte är det bättre att ge än att låta bli. En relativt stor andel av befolkningen får i sig mindre D-vitamin än rekommenderat och därför har Livsmedelsverket nyligen gjort en översyn av behoven av tillskott till olika riskgrupper (5). Råden handlar om förebyggande insatser för att undvika låga intag.

Hos det friska barnet med normal tillväxt rekommenderas ingen rutinmässig kontroll av vitamin D-nivåer. Om misstanke om D-vitaminbrist rekommenderas provtagning, i första hand 25-hydroxyvitamin D i serum (25OHD). Vitamin D-brist (25OHD mindre än 30 nmol/l) ska behandlas emedan insufficiens (25OHD mellan 30-50 nmol/l) inte behöver behandlas om kalkintaget är adekvat (4). Eftersom kalkintaget ofta är lågt hos patienter med D-vitaminbrist föreslås att man behandlar med vitamin D även då insufficiens föreligger. Härigenom kan PTH-stegring och förhöjt ALP undvikas vilket är ett behandlingsmål vid sidan om att säkra intaget av vitamin D och kalk.

Referenser

1. Bergström I, Blanck A, Sävendahl L. 2013. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/23796664"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/23796664) Vitamin D Levels in Children Born to Vitamin D-Deficient Mothers. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:6-10
2. Livsmedelsverket - D-vitamin. <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/d-vitamin>

3. Nordiska Näringsrekommendationer (NNR 2012). (<https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad-och-matvanor/naringsrekommendationer>)
4. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Sävendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
5. Livsmedelsverket 2018 nr 21 - Råd om D-vitamintillskott till riskgrupper. <https://www.livsmedelsverket.se/bestall-ladda-ner-material/sok-publikationer/artiklar/2018/2018-nr-21-rad-om-d-vitamintillskott-till-riskgrupper>

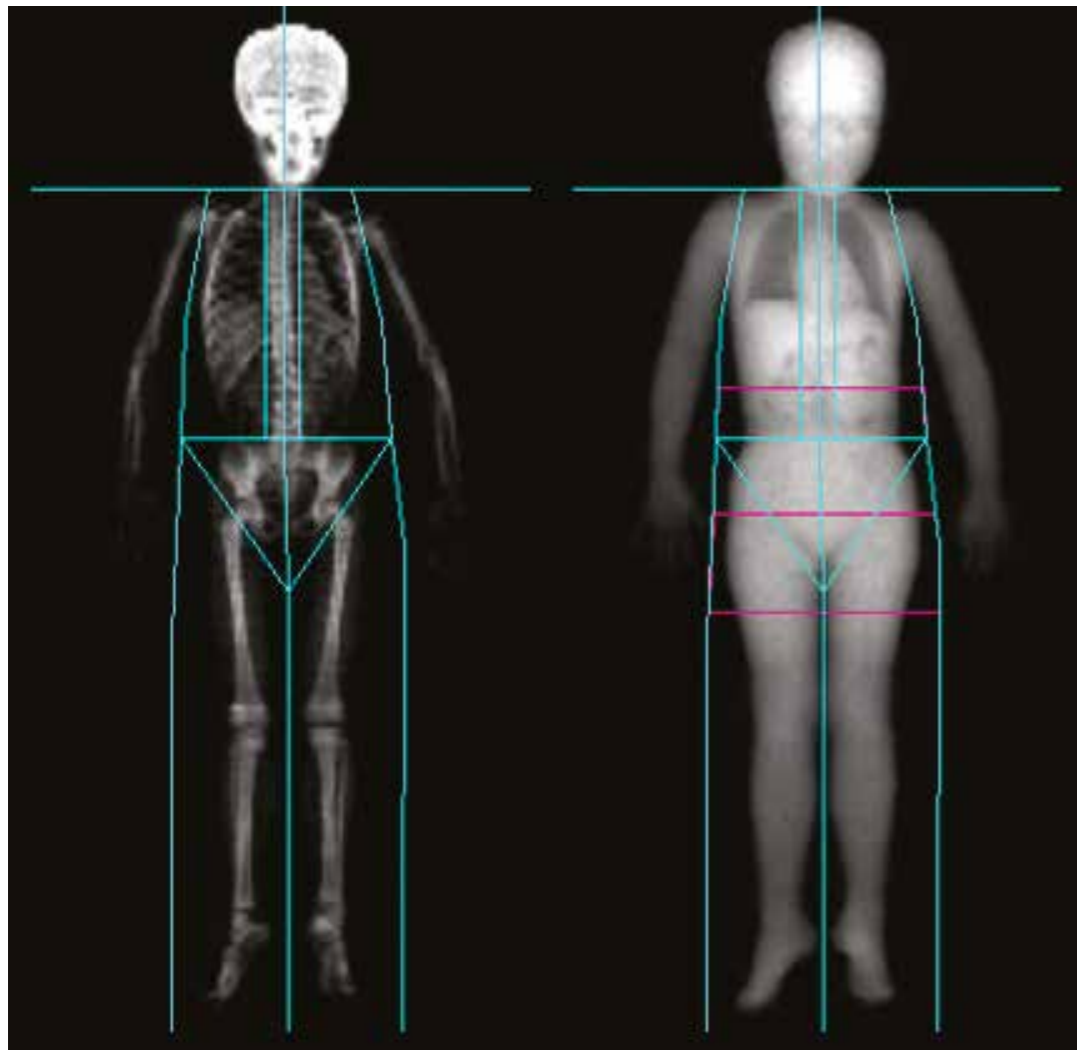
Lars Sävendahl, överläkare och medicinskt ledningsansvarig, Barnendokrin och metabola sjukdomar, Astrid Lindgrens Barnsjukhus; Professor i barnendokrinologi, Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Institutet; FoU-chef vid Tema Barn- och Kvinnosjukvård, Karolinska Universitetssjukhuset.

E-mail:
lars.savendahl@ki.se

Teman i Barnläkaren 2019

	Utgivning:	Materialdag:
1. Forskning	20 jan	15 dec
2. Barn och infektioner	24 mars	17 feb
3. Elevhälsa	22 maj	12 april
4. Skelettsjukdomar/mineralrubbningar	21 juli	16 juni
5. "Normala" barn – finns de?	22 sept	16 aug
6. Endokrinologi – puberteten	24 nov	19 okt

www.barnlakaren.se



DXA undersökning hos barn. Foto: iStockphoto.

Bentäthetsmätningar – hur går det till?

Barndomen är en viktig period för skelettets uppbyggnad. Under ung vuxen ålder uppnås en maximal benmassa ”peak bone mass”. Tidpunkten för detta är beroende av pubertet, tillväxthastighet och lokalisering. En minskad mineralisering av skelettet under uppbyggnadsperioden kan leda till utveckling av bensjukhet och osteoporos, som leder till frakturer.

Många faktorer påverkar den växande individens skelett, såsom bl a hormoner, tillväxtfaktorer, nutrition, D-vitaminintag, fysisk aktivitet och genetik. Ett adekvat kalcium- och D-vitaminintag är nödvändigt för att optimera benhälsan under barndomen. Bentätheten är aktuell att mäta vid flera frakturer hos ett barn, om man misstänker en primär bensjukdom, en grundsjukdom som påverkar skelettet eller uppföljning av någon behandling. Utredning och behandling av dessa tillstånd bör ske av barnläkare. Sverige är ett av länderna med högst förekomst av osteoporos i världen (1) vilket utgör ett ökande folkhälsoproblem. Ungefär en tredjedel av alla barn får en fraktur under sin uppväxt, oftast i underarmen (2).

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) är ”golden standard”. Bentätheten kan mätas på många sätt genom olika typer av tekniker och på olika ställen i kroppen. Olika mätställen speglar olika delar av skelettet såsom trabekulärt ben (kotor/ hälben) eller kortikalt ben (långa rörben). Den vanligaste metoden och som numera betraktas som ”golden standard” är dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

som även beräknar kroppssammansättningen. DXA-apparater tillverkas av olika företag och jämför man undersökningar mellan dem eller över tid, är det viktigt att veta om det är samma typ av apparat. Referensmaterial finns från fem års ålder. Stråldosen man får av en DXA-undersökning motsvarar mindre än en veckas naturlig bakgrundsstrålning i Sverige.

I 2013 års sammanfattning från International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Pediatric Official Positions rekommenderas att då man utför DXA på barn, mäter bentätheten på helkropp utan huvud samt lumbalkotor och att Z-score används (3). För vuxna definieras osteoporos som bentäthet < -2.5 SD medan hos barn används en annan definition där det förutom låg bentäthet även krävs frakturer för att ställa diagnosen osteoporos (4,5). Vid bedömning av resultat från DXA-mätningar ska hänsyn tas till ålder, kön, vikt, längd, skelettlåder och pubertet.

Andra metoder att mäta bentätheten inkluderar ultraljud, MR och ”singel photon absorptiometry” (SPA) samt ”peripheral quantitative computed tomography” (pQCT) som är en undersökningsmetod

som ger en tredimensionell bild av skelettet. pQCT liksom modernare high-resolution pQCT (HRpQCT) ger mer strålning och används inte i klinisk rutin.

Rutinmässigt DXA-undersökning rekommenderas

Vilka patientgrupper är aktuella för bentäthetsmätningar? Självklart, patienter med flera frakturer, misstänkt primär eller sekundär osteoporos, patienter med höga doser steroider, anorexia, obesitas och immobiliserade patienter med t ex cerebral pares eller muskeldystrofier. I vårdprogram för många kroniska sjukdomar såsom cystisk fibros och organtransplanterade patienter rekommenderas numera rutinmässigt DXA-undersökning. Viktig information i remissen är eventuell tidigare DXA-undersökning, pubertetsstatus och antal frakturer. Intresset och kunskapen kring barns benhälsa ökar med tiden. Under år 2019 kommer ISCD med nya rekommendationer kring bentäthetsmätningar av bl a underarm och höft. Det är viktigt för barnläkarna att följa rekommendationerna kring bentäthetsmätningar då barn- och ungdomsåren är kritiska för att uppnå en hög ”peak bone mass” för att motverka folksjukdomen osteoporos senare i livet.

Referenser

1. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1237-44.
2. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, et al. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the

general practice research data base. *J Bone Miner Res* 2004;19:1976-1981.

3. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2014;17(2):225-42.
4. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008;11:6-21.
5. Shaw N, Crabtree N. Bone density in children: what are we measuring? *Arch Dis Child* 2019;0:1-4.

Diana Swolin-Eide, universitetets överläkare, adj. lektor, Sektionschef-ST/FOU, Barnmedicin Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg

E-mail: diana.swolin-eide@vgregion.se



Teman i Barnläkaren 2020

	Utgivning:	Materialdag:
1. Forskning	28 jan	14 dec
2. Nutrition	22 mars	18 feb
3. Barnhälsovård	24 maj	12 april
4. Övergång från barn - vuxenmed	22 juli	17 juni
5. Barnet i kulturen	23 sept	16 aug
6. Barnläkaren - råd till föräldrar	25 nov	21 okt

www.barnlakaren.se



Foto: iStockphoto

Primär och sekundär osteoporos - profylax viktigt för riskgrupperna

Primär osteoporos är ovanligt hos barn. Den vanligaste orsaken är osteogenesis imperfecta, men nya mutationer vid osteoporos rapporteras dock kontinuerligt. När sekundär osteoporos drabbar barn beror det på bakomliggande sjukdom, näringsbrist och/eller läkemedelsbehandling och är ofta odiagnostiserat tills första frakturen inträffar.

Definitionen är enligt International Society for Clinical Densitometry endera kotkompression utan högennergivåld eller kombinationen av en kliniskt signifikant frakturhistoria (minst två frakturer av långa rörben efter lågenenergitrauma före tio års ålder eller tre sådana före 19 års ålder) och åldersmatchad bentäthet DXA Z-score under minus 2.0.

Primär osteoporos ovanligt bland barn

Friska barn har jämfört med vuxna relativt smalare långa rörben, lägre bentäthet (peak bone mass vid 25-årsåldern), sämre balans och omdömesförmåga och därmed ökad frakturrisik. Primär osteoporos är ovanligt hos barn. Den vanligaste orsaken är osteogenesis imperfecta, men nya mutationer vid osteoporos rapporteras kontinuerligt, nu över 220 gener i 200 osteoporos-predisponerande loci. Idiopatisk juvenil osteoporos är en utslutningsdiagnos (1).

Sekundär osteoporos beror på bakomliggande sjukdom, näringsbrist och/eller läkemedelsbehandling och är ofta odiagnostiserat tills

första frakturen inträffar. Riskgrupper inkluderar barn med nedsatt rörlighet, kroniska inflammatoriska sjukdomar, inadekvat nutrition eller näringsupptag, underburenhet, njursvikt, leversvikt, hypoxi vid lungsjukdom eller hjärtsvikt, eller endokrina rubbningar som tillväxthormonbrist, hypertyreoidism, hyperparatyreoidism och pubertetsstörningar. Andra orsaker inkluderar D-vitaminbrist samt medicinering med systemiska glukokortikoider, antiepileptika och protonpumpsinhibitorer samt långtidsbehandling med immunosuppression som vid autoimmun sjukdom, leukemi och organtransplantation. Det finns ett avsevärt mörkertal avseende förekomst av osteoporos hos multisjuka och rörelsehindrade barn. Många barn i riskgrupperna har flera orsaker som till exempel vid Duchennes muskeldystrofi med progredierande muskelsvaghet (ändrad muskelmetabolism ledande till inflammatoriskt svar och aktivering av osteoklasterna), långvarig kortisonbehandling, nutritionsproblem samt immobilisering (2).

Utredning och behandling av sekundär osteoporos

Initialutredningen omfattar en noggrann anamnes och status inklusive bedömning av tillväxtkurvan, bentäthetsmätning av helkropp och ländrygg, ryggröntgen i sidoprojektion avseende kotkompressioner samt basala laboratorieprover: Hb, kalcium, fosfat, kreatinin, albumin, ALP, PTH och 25-OH-Vitamin D. Man måste också ta ställning till om traumat är adekvat och stämmer med aktuella frakturer. Efter blåmärken och brännskador är frakturer det vanligaste symptomet vid barnmisshandel, där de flesta drabbar barn yngre än två år (4).

Profylax är viktig för alla. Depositionen av benmineral hos fostret börjar redan under graviditeten. I Sverige ges sedan D-droppar via barnvårdscentralen. Regelbunden fysisk aktivitet med rörelse i lek och idrottsaktiviteter är viktig för benhälsan. Speciellt för riskgrupper bör fysisk aktivitet stimuleras, och helst vikt bärande aktivitet fås till stånd, ofta i form av stående/gående och gärna med hjälp av fysioterapeut. Användande av vibrationsplatta är omdiskuterat. Näringsintaget bör vara adekvat inklusive kalcium, D-vitamin och protein så dietistkontakt kan behövas. Vid smärtsamma tillstånd som reumatiska sjukdomar är adekvat smärtbehandling viktig för att få till stånd den nödvändiga belastningen av skelettet.

Behandling av bakomliggande sjukdom ska ges om möjligt. Följ bentätheten för att se om den normaliseras under behandlingen eller om Z-score successivt försämras. Bisfosfonater är för närvarande den enda utprovade läkemedelsbehandlingen vid osteoporos hos barn och mångårig erfarenhet finns vid flera diagnoser/grundsjukdomar, dock är behandlingsindikationerna olika vid olika grundorsaker och resultaten är varierande. Hos barn med osteoporos kan enstaka traumatiska kotkompressioner spontant normaliseras under tillväxten. Indikationen för bisfosfonatbehandling måste vägas mot möjliga biverkningsrisker speciellt vid lång tids behandling. Vid kvarstående grundsjukdom med osteoporosrisk rekommenderas behandling till avslutad längdtillväxt. Behandlingen ges oftast som intravenös infusion. Om kalk eller D-vitaminbrist föreligger så måste dessa korrigeras innan bisfosfonatbehandling påbörjas, annars finns risk för symptomgivande hypokalcemi (2, 5)

Referenser

1. Yuan J, Tickner J, Mullin BH, Zhao J, Zeng Z, Morahan G, Xu J: *Advanced Genetic Approaches in Discovery and Characterization of Genes Involved With Osteoporosis in Mouse and Human*. *Front Genet* 2019, 10:288.
2. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R: *Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations*. *Drugs* 2017, 77(6):679-695.
3. Yasar E, Adiguzel E, Arslan M, Matthews DJ: *Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities*. *Eur J Paediatr Neurol* 2018, 22(1):17-26.
4. Leaman LA, Hennrikus WL, Bresnahan JJ: *Identifying non-accidental fractures in children aged <2 years*. *J Child Orthop* 2016, 10(4):335-341.
5. Vierucci F, Saggese G, Cimaz R: *Osteoporosis in childhood*. *Curr Opin Rheumatol* 2017, 29(5):535-546.

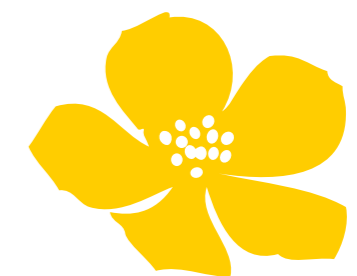


Eva Åström, MD, överläkare barn-neurologi/habilitering, PO Högspecialiserad Barnortopedi och Barnmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset
E-mail: eva.astrom@sil.se

För 700 spädbarn
går solen ned
alldeles för tidigt.

www.solvanda.nu

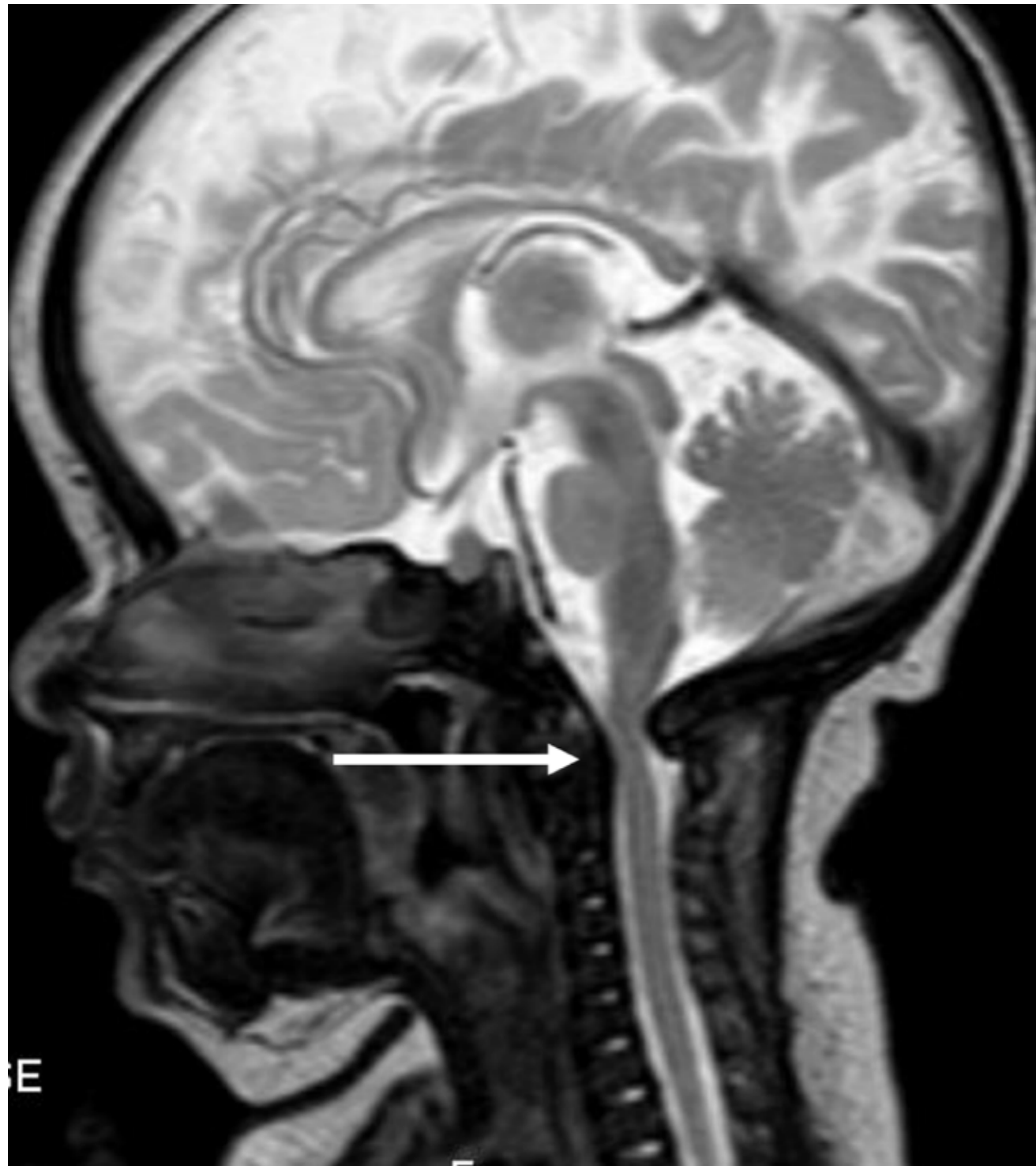
Plusgiro: 90 02 12 - 2



SPÄDBARNSFONDENS
solvanda

Akondroplasi - nya möjligheter vid extrem kortvuxenhet

Fem per år, så många är de barn som föds med akondroplasi i Sverige. Skelettdysplasmottagningen vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus följer ca 50 av dessa. Fas 2 studier har visat att tre års behandling av prepubertala barn med CNP-analog ger en signifikant, om än måttlig, ökad längdtillväxt. Det är därför inte omöjligt att detta blir en godkänd behandling för akondroplasi inom några år.



(Fig 1) MR bild av CNS och övre halsrygg hos nyfödd med akondroplasi. Skallbasen och bakre skallgropens botten är underutvecklade och förlängda märengens utgång från hjärnan i foramen magnum är komprimerad och saknar liquorspalt (pilen). Neurokirurgisk dekompensation inkluderar vidgning av foramen magnum samt resektion av bakre bågen på C1.

Akondroplasi uppstår som resultat av en dominant mutation i FGFR3, en tyrosinkinasreceptor som finns i många av kroppens vävnader och som i skelettets tillväxtzoner normalt modulerar balansen mellan positiva och negativa tillväxtstimuli (1,2). Den molekylära händelsen är så gott som alltid ett utbyte av guanin mot adenosin i position 1138 (c.G1138A) som gör att aminosyran arginin ersätts med glycin i position 380 i receptorn. Mutationen medför att FGFR3 blir konstitutionellt aktiverad och den negativa balansen i tillväxtregleringen förstärks. Mutationen är regelmässigt exklusivt paternell och dess relativa vanlighet kan bero på att den medför en överlevnadsfördel för den berörda könscellsklonen. Det föds ungefär fem barn med akondroplasi per år i Sverige och skelettdysplasmottagningen vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus följer omkring femtio barn och ungdomar med akondroplasi.

Tillväxt

Födelsestorlek är vid akondroplasi oftast enbart marginellt förkortad men den postnatale tillväxten är långsam och barnet är vid fem års ålder genomsnittligt 23 cm kortare än jämnåriga och den fullvuxne 45/40 cm (M/K) kortare vilket innebär att män genomsnittligt är 132 cm och kvinnor 124 cm (3).

Längdskillnaden till normalpopulationen beror nästan enbart på den nedsatta tillväxten av extremiteterna medan bälens tillväxt och därmed "sithöjden" är nära normal och kan, särskilt under tidig barndom, ibland vara något ovan det normalt genomsnittliga. Olika tillväxtzoner i skelettet drabbas således i olika omfattning och under olika åldersperioder. Prenatalt är tillväxten av skallbasen med tillhörande ansiktskelett samt kotornas spinalutskott drabbade vilket skapar minskade dimensioner av övre luftvägarna, trängsel för förlängda märeng i foramen magnum samt stor risk för spinala stenoser som för de äldre barnen kan störa tarm och blåsfunktion. Den negativa modulerande aktiviteten av FGFR3 signalering visas också av att inaktiverande FGFR3 mutationer hos människa medför en mer eller mindre öreglerad ökad skeletal tillväxt med uttalad långvuxenhet.

Klinisk uppföljning

(4). De flesta barn med skelettdysplasier behöver följas på kliniker med organiserad teamverksamhet som omfattar ortopedi, skelettraologi, barnneurologi, ryggkirurgi, andningsfysiologi och neurokirurgi. Vid oklara diagnoser krävs samarbete mellan radiologi och klinisk genetik för att kunna fastställa en specifik diagnos.

Vid akondroplasi gör vi rutinmässigt MR undersökning av CNS samt hela spinalkanalen så tidigt som möjligt för att fastställa graden av trängsel för förlängda märeng och ryggmärg. Om det är påfallande trångt i foramen magnum (Fig 1) kan neurokirurgisk vidgning vara indicerad. Natlig andningsundersökning (polysomnografi) kan avslöja om de minskade dimensionerna för övre luftvägarna orsakar ökat andningsarbete, koldioxidretention och perioder med nedsatt O₂ saturation eller om det finns andningsuppehåll (apnéer) som påverkar blodgaserna. Ortopedisk och fysioterapiövervakning skall förebygga utveckling av permanent thoracolumbal kyfos orsakad av ökad ligamentlaxitet mellan kotorna samt utveckling av hjulbenthet orsakad av knäledslaxitet och ojämn tillväxt av fibula gentemot tibia.

Möjligheter till behandling av tillväxtrubbningen

(5). Moduleringen av tillväxtzonernas aktivitet i olika delar av skelettet styrs förutom av olika FGF via FGFR3 även av en rad faktorer t ex C type natriuretisk peptide – CNP (via receptorn NPR2) och bone

morphogenetic proteins – BMPs (via receptorn BMPR1A). För att motverka den patologiskt ökade FGFR3 signaleringen vid akondroplasi genomförs eller planeras för närvarande kliniska studier för att via farmakologiska vägar antingen bromsa FGFR3 aktiviteten eller öka den motreglerande NPR2 signaleringen. För den första vägen provas specifika FGFR3 antikroppar, alternativt löslig (FGFR3) receptor som kan absorbera FGF liganderna i tillväxtplattan samt antihistaminet meclozin, som har visats minska FGFR3 signaleringen. Vidare skulle FGFR3-specifika tyrosinkinashämmare kunna vara effektiva. För den andra vägen provas långverkande CNP-analog alternativt nativt CNP bundet till bärarsubstans. Fas 2 studier har visat att tre års behandling av prepubertala barn med CNP-analog ger en signifikant, om än måttlig, ökad längdtillväxt. Det är därför inte omöjligt att detta blir en godkänd behandling för akondroplasi inom några år. Återstår då att visa om behandlingen resulterar i ökad vuxenlängd och hur de kroppsliga disproportionerna påverkas. Det är helt klart att mutationer hos människa som ger kroniskt ökad CNP/NPR2 aktivitet orsakar både ökad födelse- och vuxenlängd. Behandlingsstart redan under spädbarnsperioden, innan längdpositionen hunnit sjunka markant, provas nu i nya studier.

Ytterligare en möjlig behandlingsmodalitet vid ökad FGFR3 signalering är statiner som i djurmodeller tycks motverka den snabbare terminala differentieringen av kondrocyterna via uppreglering av transkriptionsfaktorn SOX9. Denna är viktig för skeletttutvecklingen vilket visas av att heterozygota mutationer orsakar campomel dysplasi, en skelettdysplasi med svåra, ofta letala, skeletala missbildningar.

Referenser

1. Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Hum Mutat.* 2012;33:29-41
2. Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factors in skeletal development. *Curr Top Dev Biol.* 2019;133:195-234
3. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, Hagenäs L. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1723-1734
4. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1
5. Briggs MD, Bell PA, Wright MJ, Pirog KA. New therapeutic targets in rare genetic skeletal diseases. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2015;3:1137-1154

Andrea Merker, Lars Hagenäs
(se foto på sid 19). Barnendokrinologiska enheten, Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Karolinska Institutet och Astrid Lindgrens Barnsjukhus

E-mail:
andrea.merker@ki.se,
lars.haganas@ki.se





Svårighetsgraden av sjukdomen varierar från pre- eller perinatalt dödliga former, till individer med mycket lindrig bensjukhet och normal kroppslängd.

Foto: iStockphoto

Osteogenesis imperfecta - i dagsläget inget bot för de som drabbas

Osteogenesis imperfecta (OI) är en sällsynt medfödd bindvävssjukdom med stor klinisk variabilitet och symptom från många delar av kroppen. Incidensen är 1 per 10 000 - 20 000 nyfödda, vilket gör den till den vanligaste ärftliga bensjukheten hos barn idag.

Över 85 procent beror på mutationer i en av de två gener (COL1A1 och COL1A2) som kodar för kollagen typ 1 som finns i många vävnader i kroppen och utgör huvudkomponent i extracellulärmatris i ben, ledband senor och hud. Mutationerna förändrar mikroarkitekturen i ben. Vissa mutationer leder till minskad mängd av kollagen med normal struktur och ger lindrigare sjukdomsbild. Andra mutationer leder till bildande av kollagen med abnorm struktur och oftast svårare fenotyp. Vid OI finns det nu över 1500 kända mutationer i över 20 olika gener, och nya mutationer upptäcks och rapporteras kontinuerligt. Hos 3 - 5 procent hittas inte orsaken (1).

Svårighetsgraden varierar från pre- eller perinatalt dödliga former till individer med mycket lindrig bensjukhet och normal kroppslängd där diagnosen ofta ställs senare i livet. Vanliga symptom är bensjukhet med frakturer, kotkompressioner, skelettfelställningar, inklusive böjda långa rörben och skolios, skelettsmärter, låg bentäthet, kortvuxenhet, överböjliga leder, blåmärken, blå sklerae, hörselnedsättning och tandförändringar som dentinogenesis imperfecta (DI). Det finns ökad risk för blödnings- och koagulationsrubbningar, påverkan på

hjärtklaffar, lungfunktion och ögon. Sillence klassificerade 1979 OI i fyra undergrupper (typ I-IV) utifrån klinisk och radiologisk svårighetsgrad samt ärftlighetsgång (2). Denna klassifikation har därefter använts i många år, både kliniskt och i otaliga studier. Senaste decenniet har upptäckten av nya kollagenrelaterade gener successivt utmynnat i en funktionell (femgradig) och genetisk klassifikation (1, 3)

Diagnos och behandling

Diagnosen ställs genom utförlig anamnes, noggrann klinisk undersökning inkluderande tillväxt samt skelettröntgen. Numera kan genetisk utredning med nästa generations sekvenseringsteknik (NGS), öka förståelsen av den underliggande mekanismen och därmed ge bättre förutsättning för information om prognos och genetisk rådgivning samt framtida möjligheter till riktad behandling.

Behandlingen ska individanpassas utifrån svårighetsgrad och ålder. Det finns symptomlindrande men ännu ingen botande behandling. Barn bör tidigt erbjudas multiprofessionell specialistbedömning för information och ställningstagande till åtgärder. Härigenom kan man

undvika uppkomst av felställningar och minimera frakturrisken och svåra livslånga tandproblem samt undvika onödiga behandlingar. Hos barn med OI kan enstaka traumatiska kotkompressioner spontant normaliseras. Behandlingen syftar till att minska antalet frakturer, lindra skelettsmärter och förbättra den dagliga livssituationen och självständigheten. Vidare ges råd om fotbelastning, hjälpmedel, fysioterapi samt upprättas en plan för eventuell medicinering och ortopediska operationer. D-vitaminbrist ska undvikas. Bisfosfonatbehandling till växande barn ökar bentätheten, förbättrar uppkomna kotkompressioner, reducerar antalet frakturer, minskar skelettsmärter (4,5) och förbättrad motorik finns även rapporterad. Behandlingen fortsätts till avslutad längdtillväxt och bör insättas och följas i samråd med pediatrik OI-specialist. Vid frakturer används lättviktsgips eller skenor och operation med teleskoperande märgspikar bör övervägas som alternativ. Profylaktisk operation med osteotomi och märgspikning bör övervägas vid böjda långa rörben, och bör utföras av barnortoped med erfarenhet av både metoden och diagnosen (1).

På Karolinska Universitetssjukhuset finns sedan 1991 ett multiprofessionellt pediatrik OI-team med sjuksköterska/koordinator, barnsköterska, barnläkare inom neurologi/habilitering, barnortoped, fysioterapeut, arbetsterapeut, genetiker, barnradiolog, ortopedtekniker och specialisttandläkare. Hit remitteras barn från hela landet.

Under hösten 2019 så startar på Karolinska en unik studie som undersöker säkerheten och effekten av stamcellsbehandling av OI.

Referenser

1. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, Fassier E, Fratzl-Zelman N, Kozloff KM, Krakow D et al: Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers* 2017, 3:17052.
2. Sillence DO, Senn A, Danks DM: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979, 16(2):101-116.
3. Van Dijk FS, Sillence DO: Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014, 164A(6):1470-1481.
4. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D: Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 10:CD005088.
5. Lindahl K, Kindmark A, Rubin CJ, Malmgren B, Grigeliuniene G, Soderhall S, Ljunggren O, Astrom E: Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. *Bone* 2016, 87:11-18.

Mer information finns på Socialstyrelsens hemsida: <https://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/osteogenesisimperfecta>



Boost Brittle Bones Before Birth

Karolinska Institutet stödjer en akademisk multicenter studie för att undersöka säkerhet och effekt av prövningsläkemedlet BOOST-celler (fetala mesenkymala stamceller) på frakturer, tillväxt, benmineraldensitet och biokemisk benomsättning hos barn som har Osteogenesis Imperfecta (OI).

Boost brittle bones before birth (BOOSTB4) studien kommer initialt att vara öppen för barn upp till 12 månaders ålder som har diagnosen OI-typ III eller svår typ IV med en mutation i kollagen typ 1 genen. Alla 15 deltagare ska få fyra doser av BOOST-celler med fyra månaders intervall. En till försöksgrupp planeras i vilken en dos av BOOST-celler kommer att ges till 15 foster som diagnostiserats med svår typ av OI före födseln, följt av tre doser av BOOST-celler fyra månader från varandra efter födseln. Studien är uppdelad i två perioder där den första perioden löper över två år, och den andra perioden följer barnet vid sina rutinmässiga årliga OI-besök under ytterligare åtta år.

Studien kommer att utföras i tre länder: Stockholm i Sverige, London i Storbritannien och Utrecht och Leiden i Nederländerna. Studien är ännu inte öppen, men rekrytering förväntas påbörjas efter sommaren 2019. Deltagare från andra europeiska länder är välkomna att ingå i studien och får då resa till ett studiecenter.

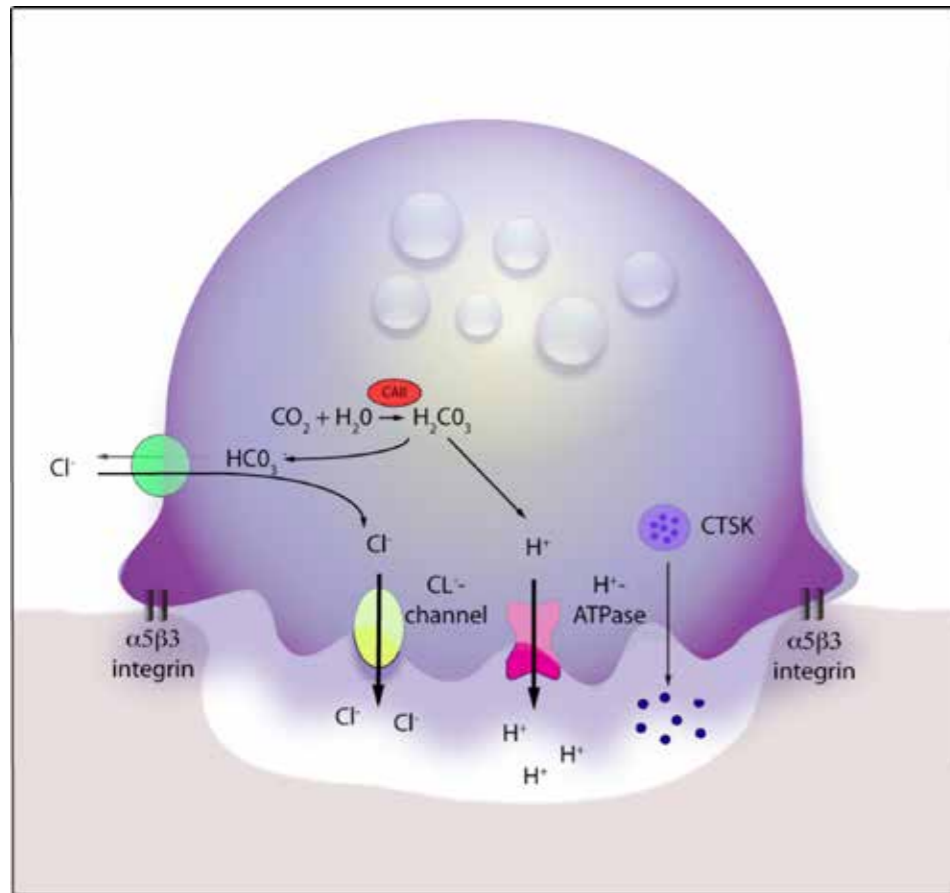
För mer information och en komplett lista över alla studiecenter, besök webbplatsen www.BOOSTB4.eu.

Om du har ytterligare frågor, var god kontakta oss via e-postadressen BOOSTB4@clintec.ki.se.

Eva Åström, MD, överläkare barnneurologi/habilitering, PO Högspecialiserad Barnortopedi och Barnmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset
E-mail: eva.astrom@sll.se (se bild på sid 21)

SMS:a till 72970 och förverkliga en dröm!
Då skänker du 20 kr som förverkligar svårt sjuka barns önskedrömmar, som att besöka en djurpark. Vi skickar också information om hur du kan bli månadsgivare.
www.minstoradag.org

Stiftelsen
MIN STORA DAG



(Fig 1) Osteoklast visande protonpumpen.
Illustration: Maria Askemyr.

Osteopetros – när skelettet är hårt som sten men skört som glas

Kan det vara en slump att jag befinner mig i Petra, Jordanien när inbjudan att skriva om osteopetros dimper ner i mailkorgen? Petra, Petrus, petrifierad, osteopetros. Allt syftar på sten eller klippa. Petrus en klippa bland lärjungarna och Petra, staden uthuggen direkt i berget. Osteopetros är således uttytt ben som blir till sten. Ett annat namn är marmorbensjuka. Benet blir hårt men skört, som glas. Orsaken är defekt fungerande osteoklast eller defekt bildning av osteoklast.

Osteoklasterna är i skelettet vävnadsbundna makrofager som mognat till multinukleära celler som sitter som små sugkoppar på insidan av det kompakta benet. Uppgiften är att resorbera benvävnad och på så sätt modulera om benstrukturen allt eftersom skelettet växer. Kanten mot benvävnaden förseglas av integriner och i den avgränsade ytan utsöndras väte- och kloridjoner som bildar saltsyra och som löser upp benvävnaden (Fig 1).

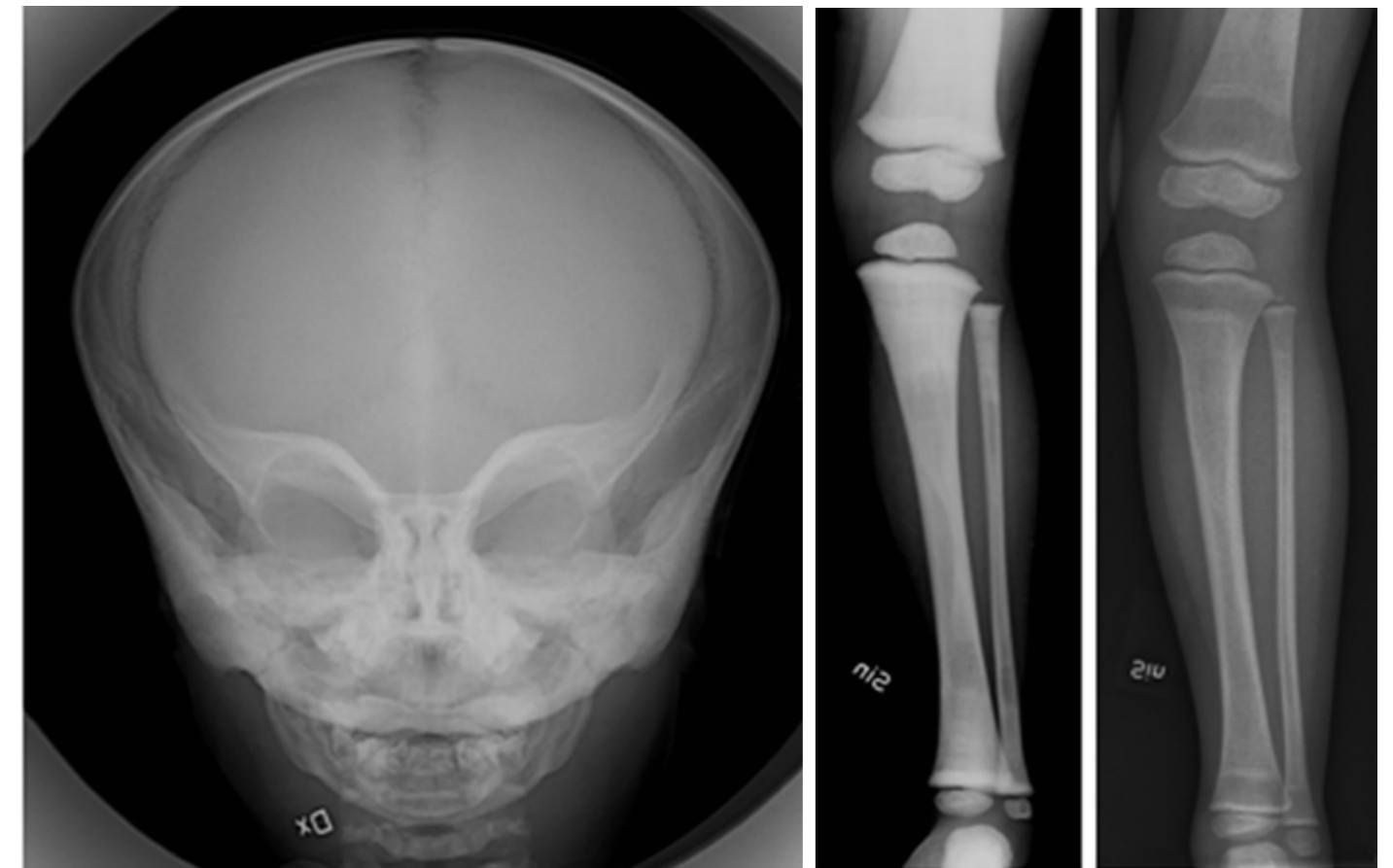
Många olika varianter, svårighetsgrader och ärftlighet

Det finns många olika former med olika svårighetsgrad och ärftlighet av osteopetros, inklusive en benign form som upptäcktes vid röntgen av annan orsak. Sjukdomen är ovanlig med en uppskattad incidens av tre per million nyfödda i Sverige. Idag känner vi till tio olika gener som om en av dem är muterad leder det till osteopetros. Den svåraste formen, malign osteopetros, orsakas av mutationer i *TCIRG1*-genen. Genen kodar för en subenhet i osteoklastens protonpump. I Sverige har vi dessutom en intermediär form kallad Västerbottenformen som orsakas av mutationer i *SNX10*-genen. Proteinet SNX10 kan förenklat ses som en intracellulär vägvisare av protonpumpen från dess bildning i endoplasmatisk retiklet och transport till den del av cellmem-

branen som vetter mot benvävnaden. Västerbottenformen är således en så kallad Norrlandssjuka med sin högsta förekomst kring Kåge och Skellefteå.

Optikusnerven brister med blindhet som följd

Den defekta osteoklastfunktionen leder till att det spongiosa benet ersätts med kompakt ben. Hematopoesen flyttas till mjälte och lever som markant förstoras. Kanaler i skelettet riskerar att växa igen och kranialnerverna att strypas. Typiskt är att optikusnerven tidigt kläms av och vid den maligna formen är barnen som regel blinda vid 4-6 månaders ålder. Vid Västerbottenformen är förloppet långsammare och kan variera, men vid ett par års ålder finns vanligen mycket litet synrester kvar. Märkvärdigt nog påverkas i mindre grad övriga kranialnerverna även om till exempel hörselnedsättning förekommer. Skallen får en karakteristisk form med frambuktning av pannan. Den blir tung och svår att balansera för det lilla barnet. Nästäppa och andningsproblem är vanliga på grund av litet nasofarynx. Röntgenbilden blir typisk (Fig 2, 3). Så småningom dör barnen blinda vanligen av en kombination av osteomyeliter utgående från sekvestrerade tandanlag och aplastisk anemi.



(Fig 2) Skalle med ökad bentäthet och typiskt "signe de masque"-tecken

(Fig 3) Långa rörben före och efter hematopoietisk stamcellstransplantation. Notera det täta benet och bone-in-bone-utseende samt normal bentäthet efter transplantation

Tidig transplantation nödvändig

Eftersom makrofagen är en hematopoietisk cell så är botten en hematopoietisk stamcellstransplantation för former med defekt osteoklastfunktion. Med tanke på det snabba förloppet för den maligna formen måste transplantationen ske mycket tidigt, redan under de första levnadsmånaderna. Detta gäller även Västerbottenformen om synen skall räddas. Tidig transplantation har en god prognos, medan sena transplantationer då mycket litet benmärgsrum finns kvar är svårtransplanterade. De donerade stamcellerna har helt enkelt ingen chans att ta vägen utan fastnar i den stora mjälten. Utveckling av genterapi för den maligna formen pågår utgående från forskning av professor Johan Richter, Lund och ger stora förhoppningar för framtiden.

Referenser

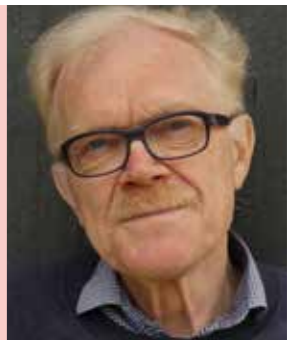
1. Fasth A. Osteopetrosis - more than only a disease of the bone. *Commentary. Am J Hematol* 2009; 84: 469-470.
2. Moscatelli I, Thudium CS, Flores C et al. Lentiviral gene transfer of *TCIRG1* into peripheral blood CD34 (+) cells restores osteoclast function in infantile malignant osteo-

petrosis. *Bone* 2013; 57: 1-9

3. Orchard PJ, Fasth AL, Le-Rademacher J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood* 2015; 126: 270-276.
4. Pangrazio A, Fasth A, Sbardellati A et al. *SNX10* mutations define a subgroup of human autosomal recessive osteopetrosis with variable clinical severity. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1041-1049.

Anders Fasth, Professor of Pediatric Immunology, Dept of Pediatrics, University of Gothenburg, The Queen Silvia Children's Hospital, Göteborg

E-mail:
anders.fasth@pediat.gu.se





Staden Havanna vaknar till liv i morgondiset. Den högsta byggnaden vid horisonten är det enorma Hospital Hermanos Ameijeiras.

BLF besöker barnsjukhus på Kuba:

”I ett av akutrummen står två kolerasängar bakom en skärm”

KUBA. I maj reste Anna Bårtås som representant för Svenska Barnläkarföreningen, tillsammans med Ruth Sanchez Hermansson, gyn-onkolog i Örebro och Hanna Vihavainen, Läkarförbundets internationella sekreterare, till Havanna för en händelserik vecka med kubanska kollegor. Bland annat besökte de landets största barnsjukhus. Med sig hem i bagaget följde många djupa intryck och upplevelser, allt från häpnadsväckande enkla vårdmiljöer till imponerande storsatsningar på vetenskaplig forskning.

Läkarförbundet driver sedan ett par år ett samarbetsprojekt med den vetenskapliga och professionella läkarorganisationen på Kuba; Consejo Nacional de Sociedades Científicas de la Salud (CNSCS). Projektmedel har beviljats av Union to Union som arbetar med internationellt fackligt utvecklingsarbete. Syftet är ömsesidigt erfarenhetsutbyte och att stärka den kubanska läkarkårens möjligheter till internationellt samarbete. En målsättning för projektet är att stötta Kuba att gå med i World Medical Association (WMA).

Som led i detta arbete har några specialitetsföreningar engagerats efter de kubanska läkarnas önskemål. I maj 2019 besökte jag som representant för barnläkarföreningen Havanna i fem dagar tillsammans

med Ruth Sanchez Hermansson, gyn-onkolog i Örebro och Hanna Vihavainen, Läkarförbundets internationella sekreterare. Våra kubanska kollegor hade planerat ett späckat program med möten, sjukhusbesök och seminarier.

Kirurgisk och internmedicinsk högspecialiserad vård

Vi besöker landets största barnsjukhus; Juan Manuel Marquez. Sjukhuset startades 1989 av Fidel Castro efter det att den dåvarande barnsjukvården fick kapacitetsproblem i samband med ett utbrott av denguefeber. 111 barn dog i utbrottet. Fokus lades på att intensivvården för barn skulle hålla hög kvalitet. Sjukhuset är idag arbets-



I och med en åldrande befolkning och ökande cancerincidens satsar Kuba stort på onkologi. På Instituto Oncologico behandlas vuxna med alla cancerformer och barn med solida tumörer. Från vänster Anna Bårtås, en barnonkolog på Instituto Oncologico och längst till höger dr Berta Castro, ordförande i Kubanska barnläkarföreningen.



Inledande möte på Kubanska läkarförbundet CNSCS. Från vänster Ruth Sanchez-Hermansson, Anna Bårtås, Hanna Vihavainen, förbundsordförande Pedro Martínez, en barnläkare, barnläkarnas ordförande Berta Castro, och onkologernas ordförande Jorge Marinello.

plats för 245 barnläkare och 335 sjuksköterskor och har 350 platser fördelade på 17 avdelningar. Stort fokus läggs på forskning samt på utbildning av barnsjukvårdens alla professioner.

Intill Havannas berömda strandpromenad Maléon reser sig det enorma sjukhuset Hermanos Ameijeira. Sjukhusbyggnaden i brutalistisk stil uppfördes med avsikt att tjäna Kubanska riksbanken. Efter revolutionen beslutades om en satsning på sjukvård och 1982 öppnades istället ett sjukhus för vuxna i lokalerna. Här bedrivs kirurgisk och internmedicinsk högspecialiserad vård för patienter från hela Kuba, man har ingen akutmottagning, remiss krävs. 30 procent av patienterna har cancerdiagnos. Här är förhållandevis fräscht, man visar gärna upp avancerad utrustning, men vårdlokalerna är enkla. Det havsnära läget medförde senast 2017, förödande översvämningar i bottenvåningen i samband med orkanen Irma.

”Lokalerna chockar oss”

Kuba är närmast självförsörjande vad gäller läkemedel. USA:s handelsembargo har gjort detta nödvändigt. Landet lägger även stora resurser på utveckling av nya innovativa läkemedel, i synnerhet mot cancer; ett av staten prioriterat område i och med en åldrande befolkning.

En stekhet eftermiddag besöker vi Center for Molecular Immunology (CMI). Centrat ligger i utkanten av Havanna. Lokalerna är fräscha och påkostade. Vår värd ursäktar att man beslutat att stänga av luftkonditioneringen i hela kontorsdelen och prioritera produktionsdelen för att spara energi. Man framställer biosimilärer, monoklonala antikroppar och terapeutiska vacciner; bl a mot cervixcancer. CMI ansvarar för hela processen för framtagande av läkemedel, från grundforskning via kliniska studier till produktion. Att vara delaktig ”hela vägen” framhålls som en viktig faktor för arbetsrelaterad tillfredsställelse hos de anställda.

I bjärt kontrast till Kubas storsatsning på vetenskaplig forskning och utbildning står vårdmiljöerna; inte minst på barnsjukhuset Juan

Manuel Marcos. Lokalerna chockar oss. I ett av akutrummen står två kolerasängar bakom en skärm. Där övervakas barn med gastroenterit och behov av mätning av förluster. Inneliggande barn vårdas i slitna flerbäddsrum med en stol bredvid sängen för mamman. På avdelningen för sjuka nyfödda besöker mamman sitt barn var tredje timme för att amma. Avdelningen har tio vårdplatser och ett närliggande rum med tio sängar för mammorna. Man känner sig förflyttad långt tillbaka i tiden.

Kuba - ett av världens läkartätaste länder

Efter besöket på barnsjukhuset åter vi lunch med neonatalavdelningens överläkare. Jag ställer frågan om det är något han saknar, om han skulle vilja kunna utveckla i vården på sin avdelning. Lokaler? Föräldramedverkan? Behandlingsmetoder? Han förstår inte riktigt vad jag menar. Han säger leende att han och avdelningen har det som behövs.

Kuba är ett av världens läkartätaste länder och exporterar på gott och på ont läkare till länder i främst Afrika och Latinamerika. Vi får veta att av landets cirka 75000 läkare arbetar en tredjedel utomlands. Löneläget för läkare är lågt. En ung man vi pratade med berättar att hans mamma varit distriktsläkare i 30 år och helt nyligen befordrats och fått löneökning från 300 kr i månaden till 700 kr. Det är för oss svårt att förstå vilken köpkraft detta ger eftersom landet har separata valutor för invånare och turister. Men läkarens lön är lägre än taxiförarens.

Födslotalen är låga. En kubansk kvinna föder i snitt 1,5 barn. Ekonomiskt och en jämlik arbetsmarknad anges som huvudskäl av de kollegor vi möter. Föräldraledigheten är 12 månader och den är tänkt att delas lika mellan föräldrarna. I Kubas nya konstitution från februari 2019 är inskrivet att varje medborgare är ansvarig att ta hand om äldre anhöriga. En folkomröstning ska ha föregått den skrivningen för att säkerställa att stöd finns hos befolkningen.



Fidel Castro är ständigt närvarande och oftast hyllad, i kollegornas berättelser om sjukvårdens utveckling, på foton i alla konferensrum och som här; citerad på väggen på ett av sjukhusen.

Barnsjukhuset Juan Manuel Marquez har en stor akutmottagning där ungefär 350 barn undersöks varje dygn. I läkarnas jourrum står sängarna på rad.

Får mycket gjort med väldigt små resurser

Den kubanska barnläkarföreningens ordförande Berta Lydia Castro är en erfaren barnintensivist. Hon är 72 år och fortfarande yrkesverksam. Kvinnor får gå i pension vid 60 år och män vid 65. Väljer man att jobba vidare går det bra, efter några år är lönen och pensionen lika stora så de seniora läkarna är välkomna att komma och gå som de vill och kan.

Berta är nog med att framhålla att barnets psykosociala vårdmiljö inklusive föräldramedverkan är viktig och hon visar gärna upp sjukhuskolor och bibliotek. På ett onkologiskt sjukhus där barn med solida tumörer vårdas möter vi en sjukhusclown. Min känsla är att man gör väldigt mycket med väldigt lite resurser och är stolta över verksamhet och kollegor. Men vården har uppenbart bristfälliga förutsättningar för hygien och omvårdnad. De vi möter berättar om föräldraförsäkring, lika vård för alla, rätten att söka vård var du vill, rätt till pension. Men det känns ändå svårt att få grepp om hur läget egentligen är för befolkningen på Kuba. Vi ser många som har det svårt.

Svenska barnläkare sökes till kubanska forskningsprojekt!

Vid alla möten lades stor tonvikt vid vetenskap och forskning. Det

finns en stark vilja hos kubanska läkare att samarbeta inte minst med svenska kollegor då man känner till och framhåller de fina hälso-tal Sverige har. Jag har lovat våra kubanska barnläkarkollegor att skicka en förfrågan till Sveriges barnläkare om det finns en vilja att samarbeta i forskningsprojekt så nu gör jag det! Nya läkemedel inom barnonkologi och forskning kring neuropsykologisk utveckling var de områden som tydligast framhölls. Hör av dig till mig om du har idéer på samarbetsformer så kan jag försöka förmedla kontakt. För egen del kommer jag särskilt att minnas den omtanke om barnen som läkare och övrig vårdpersonal hade, samt den respekt och värme man visade för varandra.

Hur det går med WMA? Kuba har en vilja att gå med. CNSCS har dock en del praktiska och formella delar i sin föreningsform att ändra innan de formellt kan ansöka om medlemskap.

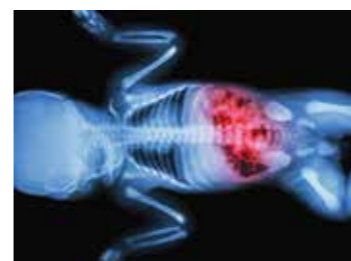
De jobbar på det.

*Anna Bårtås, f.d. ordförande i Svenska Barnläkarföreningen
E-mail: anna.k.bartas@gmail.com*



Music therapy improves the neurodevelopment of hospitalised infants

This trial compared two music therapy interventions involving 24 infants in a neonatal intensive care unit in Ohio, USA (1). Emery et al. randomised infants to receive music therapy twice a week every week or four times a week every second week, over a four-week period. They found that the total and motor composite scores were higher after the intervention, but both groups displayed the same degree of skill acquisition. The similar outcome for both groups provides music therapists with various treatment options that can best support their patients. Sanchez and Morgan comment on the findings (2).



Studies validate the diagnosis of necrotising enterocolitis and Bell's criteria

Challis et al. validated the incidence of necrotising enterocolitis (NEC) in a Swedish cohort of extremely premature infants (3). The incidence after validation was lower than previously reported, having decreased from 6.3% to 4.3%. The authors found both overestimation and underestimation of NEC, despite carefully collected data. Similar problems may occur in other population-based data sets. Juhl et al. explored NEC cases to see if Bell's staging system, based on abdominal, systemic and radiographic signs, remained valid as current NEC cases are more immature than earlier (4). The analysis still supported Bell's system, but the separation between NEC and spontaneous intestinal perforation remains difficult.



Neonatal units in the UK and Italy use noninvasive respiratory support in different ways

Bresesti et al. explored how noninvasive respiratory support (NRS) was provided by 103 neonatal units in Italy and 49 in the UK from 2015 to 2016 (5). They found that the way that NRS was managed for very preterm infants differed significantly between the two countries, reflecting a lack of evidence of optimal NRS and highlighting the use of local protocols.



Lower respiratory infections appear to be the most important risk factor for current asthma

Hansen et al. identified possible risk factors for current asthma, revealed by two case-control studies in Northern Norway in 1985 and 2008 (6). Repeated lower respiratory tract infections during the first three years of life were the strongest risk factor for current asthma in both 1985 and 2008. Readers will also be interested in the paper by Strömberg Céline et al., who report that 15% of children with asthma in a cohort in western Sweden had uncontrolled asthma. Higher parental education was associated with better asthma control (7). In another paper in this issue, Papadogiannakis report that data from a cohort study show that the increased risk for sensitisation of a child when the mother is allergic does not seem to be mediated via placental inflammation (8).



Drawing up to 3% of blood volume from children is safe

Recommendations for maximum blood draws in children range from 1 to 5%, despite limited evidence (9). This German study demonstrated that repeated blood draws of up to 3% of total blood volume were not associated with signs of anaemia or hypovolaemia in children aged six months to 12 years. Peplow et al. suggest that European recommendations for clinical studies should be increased from the current 1% to 3% of total blood volume, but only if children are not exposed to treatments that are associated with the risk of anaemia.

Figures 1, 2, 3: Alamy.com, 4, 5: Istockphoto.com.

Redaktör: Synnöve Lindemalm



Anna Gutniak, Charlotte Nylander och Frida Kristensson.

Unga experter – varför vi behöver ett ungdomsråd

Patienters delaktighet i vården betonas allt mer, både i det enskilda mötet och på en övergripande nivå. När det gäller tonåringar och unga vuxna är budskapet från organisationer som WHO(1) och UNICEF (1,2) entydigt: Att ge ungdomar möjlighet att delta i samt initiera utvecklingsarbete är en av nycklarna till att främja hälsa.

Ungdomsdelaktighet inom hälso- och sjukvård kan öka hälsolitteracitet, bidra till att de förändringar som görs är relevanta och att vården utformas med den unges bästa i åtanke. Ungdomars aktiva deltagande i samhället ökar också motståndskraften mot fysisk och psykisk ohälsa genom att förstärka psykosociala skyddsfaktorer, till exempel känsla av sammanhang, meningsfullhet och värde (4).

Svensk förening för ungdomsmedicin har, i likhet med ungdomsmedicinföreningar världen över, en tradition av att involvera unga patienter i utbildningar och på konferenser. Nu har föreningen även startat ett ungdomsråd.

Hur gjorde vi?

Kontakt togs med föreningar för unga patienter och med landets två sjukhusanknutna ungdomsexpertråd (på SUS och UAS). Därigenom fick vi ihop en grupp ungdomar med stor erfarenhet av vård från olika delar av Sverige. Sedan uppstarten hösten 2018 har styrelsen och ungdomsrådet haft möten och kommunicerat per mail. Representanter för ungdomsrådet har också deltagit i föreningens temadag samt på Barnveckan.

Vad ger det ungdomarna som sitter i rådet?

Frida Kristensson, engagerad även i SUS expertråd: När du är i behandling kan det vara en kamp för att få den ungdomsvänliga vården du vill ha. Samtidigt har du ofta inte den extra orken att kämpa för din rättighet. Vårt arbete i ungdomsrådet kan förhoppningsvis bidra till att ungdomar i vården ska slippa ta onödiga fighter och det gör att jag mår bra. Jag får vara med och påverka det som jag själv upplevt har varit bristfälligt under mina år som sjuk. Deltagandet i ungdomsråd är också ett givande och tagande - vi blir berikade av berättelser och kunskap genom att det bygger på att prata om egna erfarenheter och lyssna på andras. Det ger en ökad förståelse samtidigt som det är en egen bearbetning eftersom du delar med dig av saker som ibland kan riva upp känslor. Ungdomsråd ger också gemenskap och en känsla av trygghet i att du inte är ensam i din sjukdom.

Vad ger det oss som förening?

Förhoppningen att ungdomsrådet skulle bidra med nya infallsvinklar på hur föreningen ska nå sin vision om ökad ungdomsmedicinsk kunskap och kompetens i vården har infriats. Styrelsen har fått inspiration och energi av samarbetet. Genom ungdomsrådet bygger kontakter, får nya idéer och påminns om vilka frågor som behöver fortsatt uppmärksamhet. Till exempel ser vi ett behov av att undersöka om vården i landet har en jämn kvalitet avseende ungdomskompetens och -bemötande, inventera vad som redan görs i fråga om ungdomsvänlig vård, samt hur det utvärderas. Var finns landets mest ungdomsvänliga öppen- och slutenvård?!

Sammanfattningsvis: Det är underbart att ha ett ungdomsråd!

Vi rekommenderar varmt andra delföreningar, men framför allt alla landets sjukhus, att utöka patientdelaktigheten genom att instifta liknande ungdomsråd. Om du, din arbetsplats eller din förening önskar mer information om detta är du välkommen att höra av dig på ungdomsmedicin@gmail.com.

Anna Gutniak och Charlotte Nylander,
Svensk förening för ungdomsmedicin
Frida Kristensson,
Svensk förening för ungdomsmedicins ungdomsråd

Referenser

1. *Engaging young people for health and sustainable development - Strategic opportunities for the World Health Organization and partners (2018)*
2. *UNICEF Child and Youth Participation Resource Guide (2006)*
3. *UNICEF Programme Guidance for the Second Decade – Programming with and for Adolescents (2018)*
4. *Cook, P. Understanding the Effects of Adolescent Participation in Health Programmes (2008)*



Foto: iStockPhoto

Ny skelettsjukdom upptäckt: Sen mognad av kotor och epifyser orsakas av mutation

Genom molekylära studier av en ny, tidigare ej beskriven skelettdysplasi, har en unik biologisk sjukdomsmekanism nu påvisats. Skelettsjukdomen observerades först hos en svensk familj sedan hos ytterligare en patient i Israel. Symptomen yttrar sig som minskad tillväxt av skelettet, deformerade leder och försenad mognad av broskceller i luftstrupen. Patienterna är korta, har små händer och fötter och ledvärk.

Medfödda skelettsjukdomar innebär att skelettet och/eller bindväven har onormal form och/eller hållfasthet. Människan har uppskattningsvis 20 000 gener varav cirka 1 000 är involverade i skelettutveckling. Den nuvarande klassifikationen över medfödda skelettsjukdomar omfattar 430 diagnoser som orsakas av mutationer i ca 360 gener (1). De allra flesta gener som är involverade i medfödda skelettsjukdomar kodar för proteiner som är involverade i reglering av skelettets tillväxt eller metabolism. Ett fåtal gener ansvariga för medfödda skelettsjukdomar kodar inte för proteiner, men för endast RNA molekyler som reglerar olika processer i skelettet.

Mutationer i gener som är viktiga för anläggning av olika vävnader i våra kroppar kan vara inaktiverande (genprodukten förlorar sin funktion), aktiverande (genprodukten har för mycket funktion) och neomorfa (förlust av normal funktion och tillkomst av ny funktion).

Den komplexa regleringen av skelettets tillväxt är ännu inte tydligt klarlagt och många gener involverade i den är ännu inte identifierade. Den nya tekniken, så kallad massiv parallell sekvensering, tillåter snabb diagnostik, men också letande av nya gener och patofysiologiska mekanismer som är viktiga för skelettets tillväxt.

Korta RNA molekyler reglerar embryonal programmering av olika vävnader och funktion hos cellerna i våra kroppar. En typ av korta RNA molekyler är så kallade mikroRNA. MikroRNA molekyler bin-

der specifikt till så kallade mRNA molekyler och inhiberar uttryck av olika gener genom att nedreglera translation, d v s syntes av olika proteiner, från mRNA matrisen.

Genom molekylära studier av en ny, tidigare ej beskriven skelettdysplasi, har vi påvisat en unik biologisk sjukdomsmekanism som beror på så kallad neomorf mutation i mikroRNA-140 (2). MikroRNA-140 är en viktig molekyl för reglering av kondrocyternas differentiering (3).

Den nu identifierade skelettsjukdomen observerades först hos en mamma och ett barn i en svensk familj, och senare identifierades ytterligare en patient från Israel. Hos dessa patienter är mognaden av de långa rörbenens ändrar (epifyser) försenad vilket leder till minskad tillväxt av skelettet, deformerade leder och försenad mognad av broskceller i luftstrupen. Patienterna är korta, har små händer och fötter och ledvärk.

I samarbete med Tatsuya Kobayashi vid Massachusetts General Hospital och Harvard universitet i Boston, USA, tog vi fram en musmodell av sjukdomen. Vi använde den så kallade "gensaxen", tekniken CRISPR-Cas9, för att skapa möss som bär på den identifierade mutationen. Vi såg då att mössens skelett hade samma avvikelser som de tre patienterna. Vi har påvisat att den identifierade mutationen leder till ett onormalt uttryck av flera andra gener som är viktiga för skelettets tillväxt. Vissa gener som normalt tyngs av normalt mikroRNA-140 uttrycks medan andra gener nedregleras pga att det nya mikroRNA med punktmutation får en ny funktion (2). Dessa studier gjordes i samarbete med Hiroshi Suzuki, forskare vid Massachusetts Institute of Technology i en grupp ledd av Phillip Sharp, professor och Nobelpristagare i medicin.

I denna studie visar vi att små RNA-molekyler spelar en roll som aldrig tidigare har observerats i en ärftlig sjukdom hos människa och att skelettet kan vara en modell för identifiering av nya typer av molekylära mekanismer för utveckling av genetiska sjukdomar.

Referenser

1. *Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Sangiorgi L, Savarirayan R, Silience D, Spranger J, Superti-Furga A, Warman M, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A 2015;167A:2869–2892.*
2. *Grigelioniene G*, Hiroshi I. Suzuki HI*, Taylan F, Mirzamohammadi F, Borochowitz ZU, Ayturk UM, Tzur S, Horemuzova E, Lindstrand A, Weis MA, Grigelionis G, Hammarsjö A, Marsk E, Nordgren A, Nordenskjöld M, Eyre DR, Warman ML, Nishimura G, Sharp PA, Kobayashi T. Gain-of-function mutation of microRNA-140 in human skeletal dysplasia. Nat Med 2019 Apr;25(4):583-590.*equal contribution.*
3. *Papaioannou G, Inloes JB, Nakamura Y, Paltrinieri E, Kobayashi T. let-7 and miR-140 microRNAs coordinately regulate skeletal development. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Aug 27;110(35):E3291-300.*

Giedre Grigelioniene (se bild på sid 19), bitr. överläkare, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, docent i klinisk genetik, Gruppen Sällsynta Diagnoser, Institutionen för Molekylär Medicin och Kirurgi, Karolinska Institutet
E-mail: Giedre.Grigelioniene@ki.se

Jag är så ensam här inne

Den psykiska ohälsan ökar bland barn och unga.
Hjälp oss bryta trenden.

90 SVENSK
KONTO INSAMLINGS
KONTROLL

SWISHA DIN GÅVA TILL 9015041

BRIS



Organisationskommittén Barnveckan Örebro 2019. Från vänster: Monica Hagvall, Anna Onelöv, Martina Carlsen, Maria Gradin, Andreas Ohlin och Ola Nilsson



Örebro är en vacker stad att besöka, inte minst på våren under årets Barnvecka.



På bilden syns Örebro slott med den imponerande vallgraven. Foto: Wikipedia

Stafettpinnen överlämnas till Växjö som anordnar Barnveckan 2020. Foto: Martina Carlsen



BARNVECKAN. En vecka full av möjligheter att få lyssna på intressanta föreläsningar, delta i kurser, hylla pristagare, utbyta kunskap och erfarenheter. Jonas Ludvigsson inledde med en föreläsning med viktiga "take-home messages" i mötet med det svårt sjuka barnet, vilket även var temat för den årliga konferensen.



Professor Ludvigsson x 2. Invigningstalarer Jonas F Ludvigsson med sin far Johnny Ludvigsson. Foto: Ola Nilsson



Under veckan hölls många föreläsningar. En populär föreläsning var Thomas Lundqvists föreläsning om diabetes och metabola sjukdomar. Foto: Martina Carlsen



Boris René med bandet SoulMates, lyckades få hela Frimis Salonger att gunga. Flertalet deltagare på Barnveckan dansade glatt loss framför scenen till härliga välkända låtar. Foto: Barnläkaren



Mellan föreläsningarna fylldes utställningslokalen, Acta Paediatrica och Barnläkaren fanns givetvis på plats med egen monter. Foto: Barnläkaren

Doktorn som uppfann spirometern

John Hutchinson (1811–1861) uppfann som ung läkare spirometern. Genom mätningar hos ett stort antal personer kunde han visa ett samband mellan den volym av luft som man kunde blåsa ut efter en maximal inandning och förväntad överlevnadstid. Han döpte därför måttet till vitalkapacitet. Hutchinsons levnadsbana blev märklig. Vid 41 års ålder bröt han upp från sitt borgerliga liv i London, lämnade sin familj, slutade forska och utvandrade till guldfyndigheternas Australien. Hutchinson dog 50 år gammal på Fijiöarna dit han nyligen hade kommit från Australien.



(Bild 1) John Hutchinson, 1811–1861, uppfinnare av spirometern. Foto: Public Domain, CCO

John Hutchinson föddes 1811 i Newcastle upon Tyne i nordöstra England (Bild 1). Fadern var köpman i kolbranschen. Nära Newcastle fanns stora kolfyndigheter och staden var viktig exporthamn för kol. Modern kom från en ansedd familj norr om Tyne (1).

Efter medicinstudier vid University College i London och examen 1836 tjänstgjorde John Hutchinson dels som läkare vid livförsäkringsbolaget Britannia, dels vid Southampton Dispensary, Leigh Street, Bloomsbury. Sjukhuset torde ha fått sitt namn av att earlerna av Southamptons Londonpalats hade legat i närheten. År 1848 erhöll Hutchinson en medicine doktorsgrad vid universitetet i Giessen i tyska Hessen och år 1850 blev han läkare vid Hospital for Consumption and Diseases of the Chest, Brompton (1). Royal Brompton Hospital är fortfarande ett ledande sjukhus för lungsjukdomar.

Hutchinsons andningsmätare

Den centrala delen i John Hutchinsons ”water spirometer” (av lat. spirare, andas, + grek. metron, mått) var en gasklocka som var förseglad med vatten, det vill säga ett kärl som var placerat uppochnedvänt i vatten. När luft blåstes in höjdes klockan. På en graderad skala kunde man läsa av vilken volym av luft som hade blåsts in (Bild 2 och 3). I princip har samma instrument använts ända in i vår tid, åtminstone till slutet av 1900-talet.

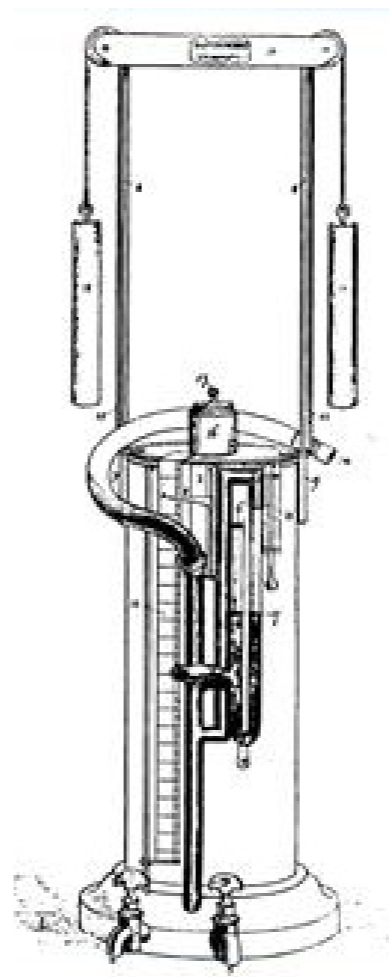
Genom att mäta på ett mycket stort antal personer kunde Hutchinson visa att det fanns ett lineärt samband mellan den luftvolym som personen kunde blåsa ut efter en maximal inandning och personens längd. Han fann också ett samband mellan den luftvolym som kun-

de blåsas ut efter en maximal inandning och förväntad överlevnadstid. Detta var kanske inte helt förvånande eftersom tuberkulos var 1800-talets stora gissel. På grund av det samband som han hade funnit kallade Hutchinson volymen vital capacity, vitalkapacitet, en benämning som vi har kvar än i dag. Hutchinsons egen definition av vital capacity var: ”the number of cubic inches given by a full expiration following the deepest inspiration”. Vitalkapaciteten minskade med stigande ålder. Däremot fanns inget samband mellan kroppsvikt och vitalkapacitet bortsett från vitalkapaciteten för en given längd minskade över en viss vikt. Dessutom fann Hutchinson att vitalkapaciteten minskade något efter en stadig middag.

Hutchinson började publicera sina resultat år 1844 (2). Han hade då gjort 1200 observationer med sin apparat. År 1846 kom Hutchinsons huvudpublikation där han rapporterade observationer från inte mindre än 2130 personer från alla samhällsgrupper och sysselsättningar (3).

Det märkliga uppbrottet och anledningen till detta

År 1852 förändrade Hutchinson sitt liv på ett märkligt sätt. Vid 41 års ålder lämnade han sin hustru och sina tre barn och emigrerade till Australien. Där bodde han först fem år i Melbourne i södra Australien och flyttade sedan till guldförvarstaden Sandhurst (nuvarande Bendigo) 15 mil nordväst om Melbourne (4). Han drev en liten läkarpraktik och engagerade sig som rättsläkare i lokala brottsmål. Forskningen hade han helt lagt bakom sig. Efter några år i Sandhurst tog han sig vidare till Fiji-öarna långt ute i Stilla havet, 200 mil öster om Australien,



(Bild 2) Diagram som visar John Hutchinsons spirometer. Foto: Från (3), reproducerad från (2). Återgiven med tillstånd.

200 mil norr om Nya Zeeland. Där dog han 50 år gammal 16 juli 1861, enligt uppgift av dysenteri, enbart några månader efter ankomsten.

Varför John Hutchinson lämnade sin familj, sin läkartjänst och sin framgångsrika forskning för Australien har aldrig kunnat klarläggas. Året innan avresan, 1851, hade man hittat guld i Australien och det har spekulerats om att Hutchinson, som många andra, därför lockades dit. Kanske var hans äktenskap olyckligt. Kanske fanns något missbruk med i bilden. Vi vet inte.

Lungfunktionsmått i dag

Forcerad vitalkapacitet, FVC, är fortfarande ett standardmått vid spirometri. I dag är dock det kanske viktigaste lungfunktionsmålet i astmadiagnostiken hur stor volym man förmår andas ut under den första delen av utandningen. Begreppet FEV1, det vill säga den volym som man förmår blåsa ut under den första sekunden av en forcerad utandning, skapades emellertid inte förrän hundra år efter att Hutchinson började mäta vitalkapacitet. Begreppet FEV1 myntades år 1947 av Robert Tiffeneau vid sjukhuset Hôtel Dieu i Paris (5).

Referenser

1. Spriggs EA. John Hutchinson, the inventor of the spirometer – his north country background, life in London, and scientific achievements. *Med Hist.* 1977; 21 (4): 357-64.
2. Bishop PJ. A bibliography of John Hutchinson. *Med Hist.* 1977; 21 (4): 384-96.



(Bild 3) Mätande av lungornas vitalkapacitet. Kroppens ställning när bröstet fylls med luft för utandning i spirometern. Foto: Från (3), reproducerad från (2). Återgiven med tillstånd.

3. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Medico-Chirurgical Transactions, published by the Royal Medical and Chirurgical Society of London.* 1846; 29: 137-252.
4. Gandevia B. John Hutchinson in Australia and Fiji. *Med Hist.* 1977; 21 (4): 365-83.
5. Wennergren G, Bjermer L. Astmans och astmabehandlingens historia. *Allergi i Praksis.* 2017; (1): 12-7.

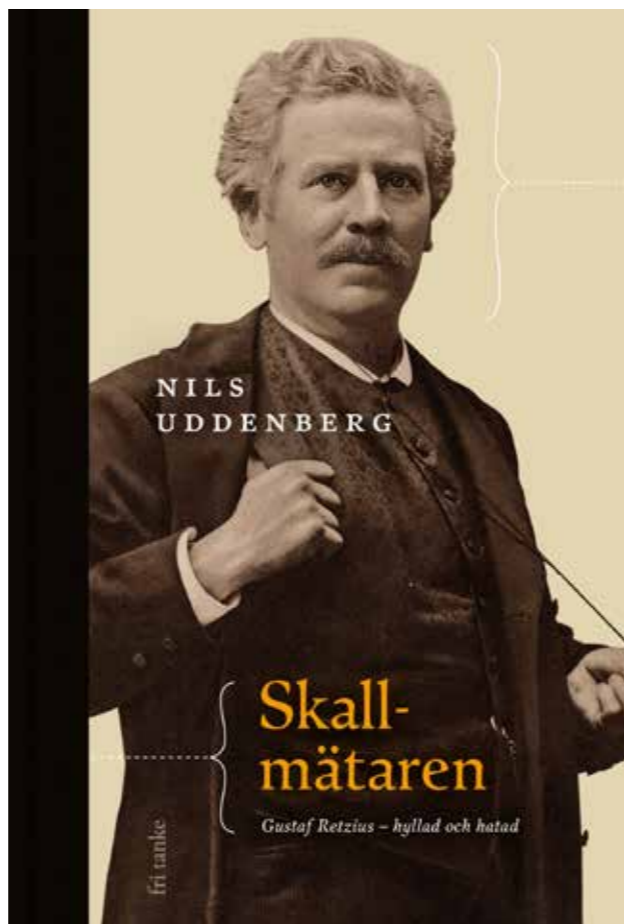
Göran Wennergren,
Seniorprofessor, överläkare
Avdelningen för Pediatrik, Göteborgs universitet och Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

E-mail:
goran.wennergren@pediat.gu.se



Bokrecension: Skallmätaren Gustaf Retzius – hyllad och hatad

Författare: Nils Uddenberg
Antal sidor: 538
Förlag: Fri Tanke
Utgivning: Mars 2019
ISBN: 9789187935848



När jag var doktorand i fysiologi omkring år 1970 kunde man i stort sett bara få anslag från en stiftelse: Lars Hiertas fond. Att Lars Hierta var Aftonbladets grundare kan man inte undgå att känna till, eftersom det framgår på första sidan av tidningen. Men hur det kom sig att Lars Hierta lämnade efter sig en ganska stor förmögenhet till grundvetenskaplig forskning och socialhjälp visste jag inte. Nils Uddenberg berättar nu i detalj hur det gick till i sin nya bok: Skallmätaren Gustaf Retzius - hyllad och hatad. Det var änkan till Lars Hierta och hennes svärson Gustaf Retzius som startade stiftelsen, som hade ett kapital på cirka 25 miljoner kronor i dagens värde. Denna insats för forskningen av Gustaf Retzius är mindre känd. Han är för närvarande mest beryktad för sina skallmätningar.

Gustaf Retzius var professor i anatomi vid Karolinska institutet. Han ägnade en stor del av sitt liv åt att mäta skallomfånget hos olika folkgrupper, i första hand svenskar, samer och finnar. Att skallens storlek och form var relaterad till intelligens och beteendeegenskaper hade postulerats av den österrikiske läkaren Josef Gall, som var upphovsman till frenologin. Detta ledde till skallmätningar hos olika folkgrupper, vilket i sin tur gav upphov till grundandet av rasbiologiska institut och eugeniska idéer. Retzius ansågs som en ledande expert på skallmätning och kontaktades av tyska läkare, som la grunden till den nazistiska rasbiologin. Det rasbiologiska institutet i Sverige blev en förebild inte minst för nazismen, men även svenska socialdemokrater stödde inrättandet av institutet.

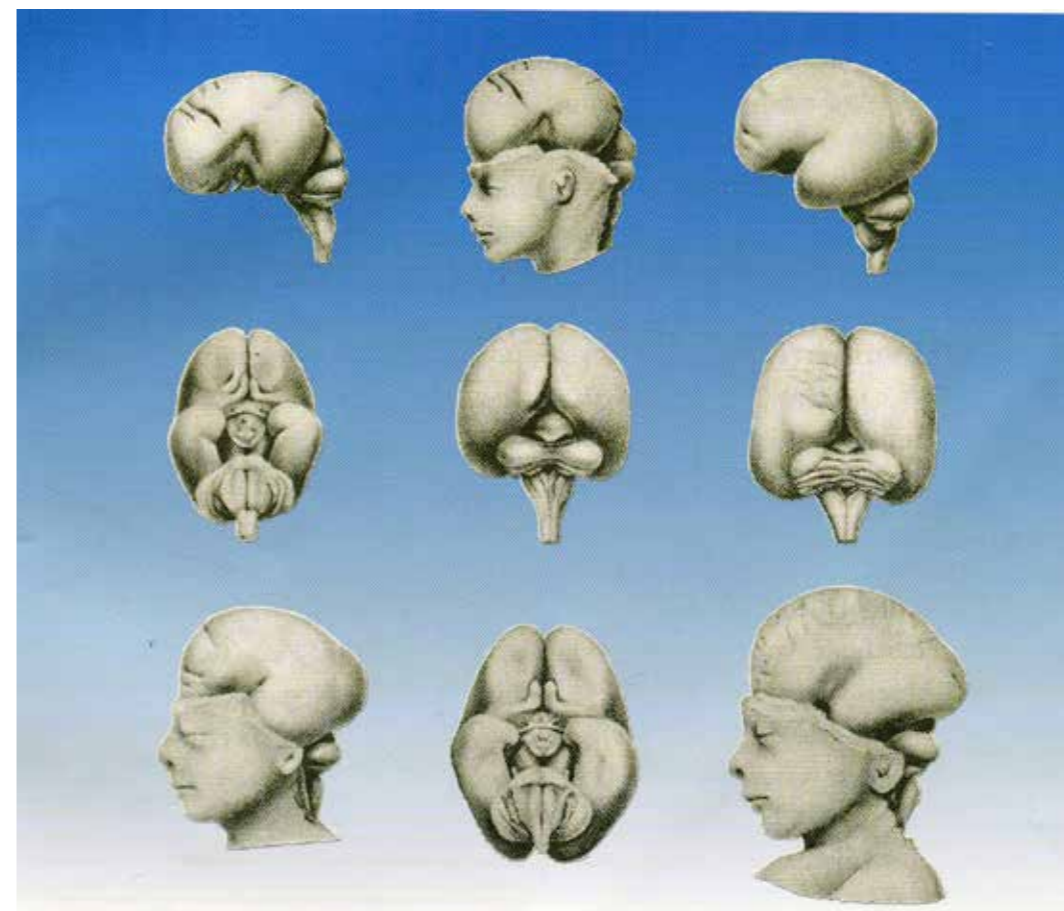
Uddenberg försöker ge Retzius en viss upprättelse. Retzius intresse

för skallmätningar kom av att han vill utröna evolutionära aspekter på hur olika "raser" kunde uppkomma, ungefär som man idag försöker spåra sitt ursprung med DNA-analyser. Det finns inga hållpunkter för att Retzius såg ner på andra raser eller att han var antisemit. Han var liberal, socialt engagerad och stred för tryckfriheten genom att försvara Strindbergs publicering av Giftas.

Uddenbergs bok är en fascinerande skildring av livet i Stockholm under den andra hälften av 1800-talet. Retzius var ledamot i såväl Svenska Akademien, Vitterhetsakademien och Kungliga Vetenskapsakademien. Han torde ha känt hela den intellektuella eliten i Sverige. Akademiska strider, intriger, brevväxlingar presenteras i detalj, kanske lite i mesta laget.

Gustaf Retzius gifte sig på äldre dagar med Anna Hierta, dotter till Lars Hierta och blev därmed ekonomiskt oberoende. Under några år var han en flitig redaktör för Aftonbladet med hjälp av sin hustru. Paret som hade en dominerande ställning i sällskapslivet var dock inte särskilt omtyckt, kanske rent av hatad. De ansågs vara intriganta och höll starkt på att man skulle leva sedesamt. De försökte stoppa att Marie Curie skulle få Nobelpriset 1912, på grund av att hon haft en kärlekshistoria med en gift medarbetare.

Retzius storhet är hans fantastiska makro- och mikro-skopiska planscher av hjärnan och sinnesorganen hos människa och djur såsom sköldpaddor och broskfiskar. De publicerades i eleganta stora foliovolym, som han själv bekostade. Enstaka bilder finns med i boken, men jag saknar någon av de unika bilderna av hjärnans utveckling



Retzius storhet är hans fantastiska makro- och mikro-skopiska planscher av hjärnan och sinnesorganen hos människa och djur såsom sköldpaddor och broskfiskar. De publicerades i eleganta stora foliovolym, som han själv bekostade. Denna beskrivna plansch visar människohjärnans utveckling.

hos människofostret. Jag skulle också ha velat veta mer om Retzius' relation till Camillo Golgi och Ramon y Cajal. Hur kom det sig att han lyckades se till att de fick Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1906. Hur var det med deras strid om neuronteorin? Hur uppkom benämningen av vissa hjärnceller till Cajal-Retzius celler? Retzius storhet som hjärnforskare kanske borde ha avspeglats i bokens titel på ett lite mer uppskattande sätt än Skallmätaren. Men frånsett dessa synpunkter så rekommenderar jag Uddenbergs bok. Det är en lysande skildring av tidsandan i huvudstaden i allmänhet och det akademiska livet i synnerhet.

Hugo Lagercrantz, barnläkare,
chefredaktör för Acta Paediatrica

E-mail:
hugo.lagercrantz@ki.se



NU med SUBVENTION*

*Vid behandling av funktionell obstipation hos barn mellan 6 mån-8 år när laktulos inte är lämpligt

forlax Junior 4g

Makrogol 4000

Pulver till oral lösning, dospåse

Forlax Junior (makrogol) 4 g, pulver till oral lösning i dospåse. Laxantia, osmotiskt aktiva medel (ATC-kod: A06AD15). Indikation: Funktionell obstipation hos barn från 6 månader till 8 år. Innan behandlingen påbörjas ska organisk sjukdom ha uteslutits av en läkare, speciellt i åldersgruppen under 2 år. Forlax Junior ska vara en tillfällig tilläggsbehandling till livs- och kosttillskott lämpliga vid förstoppning. Maximal behandlingstid är 3 månader. Om symtomen kvarstår trots gjorda kostförändringar bör man misstänka en underliggande orsak och behandla denna. Varningar: Kontraindicerat vid allvarlig inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), toxisk megakolon, gastrointestinal perforation eller risk för gastrointestinal perforation, ileus eller misstänkt blockerad tarmpassage eller symtomatisk stenosis samt vid magsmärtor utan känd orsak. Patienter med det ärftliga tillståndet fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Om diarré uppträder skall försiktighet iaktas hos patienter som har benägenhet för problem med vatten-elektrolytbalansen och kontroll av elektrolyter skall övervägas. Fall av aspiration har rapporterats när stora volymer av polyetylen glykol och elektrolyter gavs med ventrikelsond. Neurologiskt nedsatt barn som har oromuskulär dysfunktion är särskilt utsatta för aspiration. Forlax Junior är receptbelagt. (F) Subventioneras endast för behandling av funktionell obstipation hos barn från sex månader till åtta år när laktulos inte är lämpligt. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2018-11-15. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista

FLX-SE-000001 Feb 2019

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

Anna Käll (anna.kall@actapaediatrica.se), Hugo Lagercrantz Acta Paediatrica, Stockholm, Sweden



Suicidal behaviour in adolescents was associated with insufficient physical activity

Adolescents who did not perform sufficient physical activity were twice as likely to report suicidal ideation as those that did (1). Khan et al. used survey data that covered 2989 Bangladeshi adolescents aged 13–17 years and the findings were consistent with other studies. In the accompanying editorial, Wasserman discusses mental well-being and suggests that interventions are needed to encourage adolescents to achieve 60 minutes of exercise per day (2). Readers may also be interested in Calthorpe et al.'s review on the association between childhood physical activity and age at menarche (3).



Consuming milk cereal drinks at one year of age doubled the risk of being overweight at the age of five

Children who consumed milk cereal drinks daily at 12 months of age were almost twice as likely to be overweight at the age of five (4). That is the key finding of a population-based study of 1870 children from Western Sweden, who were recruited at birth in 2007–2008 and followed up at the age of five. The study found that 85% of the children had consumed milk cereal drinks daily at 12 months of age and 11.6% were overweight and 2.3% were obese at the age of five. Swedish milk cereal drinks consist of milk and flour and they are usually enriched with vitamins and minerals. Similar products exist in other parts of the world, but they are not as commonly used.



Single-family rooms in a neonatal intensive care unit did not improve growth

A study by Tandberg et al. showed that parents visiting a neonatal intensive care unit with single-family rooms spent more time with their preterm infant and providing skin-to-skin care than parents whose babies were in an open bay unit in another hospital. However, the infants' growth trajectories did not differ between the two groups (5). In the accompanying editorial, Vohr describes how the perception of an optimal environment for preterm infants has evolved since the beginning of modern neonatal care (6).



Donor milk did not promote the growth and development of preterm infants as well as maternal milk

A review by Hård et al. (7) showed that pasteurised donor milk did not promote the growth and development of very preterm infants as effectively as raw maternal milk. Both were associated with a lower incidence of necrotising enterocolitis than preterm formula, but high-dose feeding with maternal milk also reduced the risk of other morbidities. Many of the components in raw breast milk were lacking in donor milk. In another paper, Castellano Yáñez et al. (8) concluded that providing very preterm infants with donor human milk led to better breastfeeding rates, but less biometric gains.



Bullied children and adolescents were four times more likely to have mental health problems

Children and adolescents who were bullied were four times more likely than peers who were not bullied to have mental health problems, according to a cross-sectional Nordic study (9). Krusell et al. reported that these problems had a negative impact on various aspects of their lives: their daily life at home, their relationships with friends, their ability to learn at school and their leisure activities. The study was based on data from the Nordic Survey on Children's Health and Well-being 2011 and comprised 4966 children aged 5–16 years from Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden.

Figures 1, 2, 4, 5: istockphoto.com, 3: Vohr, Acta Paediatrica 2019 (6).

KALENDARIUM

OBS! Under kalendarier publiceras enbart kalendariepunkter som registrerats på BLF:s hemsida. Registrera därför din kurs/fortbildning på www.barnlakarforeningen.se

SEPTEMBER

26/9 -27/9 Pediatrik genetik, Uppsala

Info: <http://www.barnlakarforeningen.se/kalender>

30/9 - 4/10 Kurs i avancerad pediatrik, Örebro

Info: <http://www.barnlakarforeningen.se/kalender>

NOVEMBER

11/11-15/11 ST-kurs i vaccinationer och resemicin, Umeå

<https://www.regionvasterbotten.se/smittskydd/utbildning>

30/11-3/12 the 19th FIGIJ World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology, Melbourne

Info: <https://wcpag2019.org/>

2020

30/3-2/4 Barnveckan 2020, Växjö

Nästa nummer...

Nästa nummer har temat "Normala" barn – finns de? och utkommer den 23 september. Det kommer dock att finnas tillgängligt på Barnläkarens hemsida www.barnlakaren.se tidigare. Via vårt nyhetsbrev och Twitter får du information om när detta sker.

Varmt välkomna att medverka i tidningen. Glöm inte att skicka med ett högupplöst porträttfoto av er själva och att skriva under med namn, titel och arbetsplats och e-mail (exempel: anders andersson, barnläkare, barnkliniken, anders.andersson@hotmail.com).

Max 500 ord, 5 referenser/artikel. Tipsa gärna om nyheter: info@barnlakaren.se



Cornelia har hittills i sitt liv blivit medvetlös och krampat 4 gånger.

Tror du att man vänjer sig vid det?

Stöd kampen mot typ 1 diabetes:
Pg 90 00 59-7
Swish 9000597

Cornelia är 4 år gammal och har haft typ 1 diabetes sedan hon var 2 år gammal.

Hittills i sitt liv har hon tagit 5 100 sprutor och 7 300 blodsockerprov.

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

Anna Käll, Hugo Lagercrantz (hugo.lagercrantz@actapaediatrica.se) Acta Paediatrica, Stockholm, Sweden



Nicotine use during pregnancy and breastfeeding

Breastfeeding recommendations for smoking mothers are still controversial, but the benefits have been considered to exceed potential risks. In this issue, Bertini et al. (1) report that infants born to smoking mothers displayed altered neurobehavioural profiles and experienced more problems when it came to breastfeeding. An editorial by Gunnerbeck comments on the findings (2). Using snus, an oral moist tobacco, has increased among pregnant women in Sweden. Nordenstam et al. (3) report that snus users in their study had high levels of nicotine and metabolites in their breastmilk and nicotine was even found after 12.5 hours of abstinence. Readers may also be interested in the mini-review by Kreyberg et al. (4) on the risk of snus and nicotine replacement therapy during pregnancy.



People living in Nordic countries are continuing to get taller

People living in Nordic countries are some of the tallest in the world, and it appears that the trend is continuing. A study by Holmgren et al. on national growth reference material from people born in Denmark, Finland, Norway and Sweden from the 1950s to 1990s demonstrated progressive increases in adult height. Female height increased by 6 mm per decade and male by 9 mm per decade (5). The increase was due to more growth during childhood even though mid-puberty is now earlier. The findings highlight the need to regularly update national height references.



Active care of periviable infants did not follow consensus expert recommendations

Sinclair et al. (6) evaluated the relationship between the publication of an Australian expert consensus statement on resuscitating preterm infants born between 22 and 26 weeks of gestation and their short-term outcomes. They found that the statement, which was published in 2006, was frequently not followed in clinical practice. Kusuda comments on the findings (7). Readers may also be interested in Ding et al.'s (8) meta-analysis of neurodevelopmental outcomes of children born at 22–25 weeks of gestation and assessed at 4–10 years.



Skin-to-skin contact in the first hour after birth has a positive impact on development

Widström et al. (9) bridge the gap between research knowledge and clinical practice about skin-to-skin contact between mothers and infants during the first hour after birth. They report that this elicits the infant's internal process as they go through nine instinctive states and contributes to early coordination of the infant's five senses and movement. The authors maintain that hospital guidelines need to support and enhance this important first contact. In another paper, Aldana Acosta et al. (10) report that early kinaesthetic stimulation in the Kangaroo position reduced initial weight loss in infants born at 30–33 weeks of gestation.



Measuring socio-economic adversity in early life

The socio-economic adversity index developed by Anand et al. (11) is a new measure that can be used to describe inequalities in child health. Instead of focusing on poverty, the authors considered more broad measures of socio-economic adversity based on social, family and economic factors. From 2009 to 2011, they enrolled 1503 healthy women from pregnancy and continued to follow their children. The factors that predicted socio-economic adversity in early life included: marital status, household structure, income, education and health insurance. These were combined to develop composite numerical indices that can identify adversity from the perinatal to preschool periods. Zylbersztejn comments on the findings (12).

Figures 1, 2: Alamy.com, 3–5: Istockphoto.com.



Vill du bli vår nya kollega?

Barnläkargruppen Sparta expanderar och söker en engagerad, positiv barnläkare. Är du den vi söker?

Barnläkargruppen Sparta Lund och Malmö har fått nytt uppdrag från Region Skåne och vi expanderar. Nu finns vårt glada, kompetenta gäng både i Malmö och Lund.

Vi söker dig som brinner för att hjälpa barn och familjer på bästa sätt. Som ser utveckling som något spännande och som gillar att ha roligt på jobbet.

Du är fokuserad och van att självständigt handlägga patienter.

Du kommer ha stor möjlighet att påverka dina arbetstider och själv styra dina återbesök. Vi har stängt alla röda dagar och du behöver inte gå jour.

Varje dag erbjuder vi akuta tider där dels våra patienter med kroniska sjukdomar kan komma vid försämring, men också barn med akuta

infektioner, svår pollenallergi eller andningsbesvär.

Detta ger oss en unik möjlighet att ta hand om våra kroniska patienter på bästa sätt samtidigt som mottagningsarbetet blir mer varierat och spännande.

Lön enligt överenskommelse. Läkarlegitimation krävs samt specialistkompetens inom barn- och ungdomsmedicin.

För mer information kontakta verksamhetschef Emma Adlercreutz på emma.adlercreutz@lundsborn.se eller 070-295 73 01



Barnläkargruppen Sparta bedriver en allmänpediatrisk verksamhet med fokus på teamarbete. Vi har spetskompetens inom allergologi och våra erfarna barnsköterskor och barnsjuksköterskor har djup och bred kunskap och är en mycket viktig del av vårt team. Även vår dietist och vår psykolog har båda lång erfarenhet av att arbeta med barn och familjer - de stärker vårt kunniga team ytterligare.

Barnläkargruppen Sparta | Tunavägen 39 G | 223 63 Lund

Framtidsplaner

KAROLINSKA Hösten 2020 startar vi två nya mottagningar vid Nya Karolinska sjukhuset, strax intill huvudingången: ALVA Barn- och ungdomsmedicinsk mottagning och ALVA Psykologi med utredningar av ADHD och psykologbesök.

SICKLA Vi flyttar in i ett nytt Läkarhus och startar en ny ALVA Barn- och ungdomsmedicinsk mottagning. Strax söder om Söder vid Hammarby Sjöstad där Saltsjöbanan och Tvärbanan har en hållplats (och tunnelbanan öppnar 2026).

IDAG bedriver vi två av Stockholms mest omfattande Barn- och ungdomsmedicinska mottagningar:

1. MEDBORGARPLATSEN

ALVA Barn- och ungdomsmedicinsk mottagning, ALVA Barnvårdscentral och ALVA Psykologi.

2. SABBATSBERGS SJUKHUS

ALVA Barn- och ungdomsmedicinsk mottagning och ALVA Psykologi.

VÅR GRUNDIDÉ är att samla barnläkare med bred kompetens tillsammans med de som har smalare spetskompetenser. Vidareutbildning är högprioriterat hos oss. Genom att ha en bred bas av anställda barnläkare och en grupp av nypensionerade och andra konsultanställda läkare från Stockholms pediatrika universitetskliniker når vi längre.

LEDIGHET Hos oss skall man i princip kunna vara ledig, när man vill. Det har fungerat utmärkt under vårdvalets fem år. Under skolloven önskar ofta barnläkare med förskole- och skolbarn ledighet, medan de äldre läkarna inte har samma behov. Att planera gemensam semester under sommaren för två föräldrar brukar inte vara något problem. Ett deltidsschema som passar för forskning ordnas lätt.

VILL DU ARBETA MED OSS?

Vi har redan idag plats för bra barnläkare.

Kontakta: reply2@alvabarnklinik.se

Besök vår hemsida för mer information:

ALVABARNKLINIK.SE

