



Tema | Endokrinologi – puberteten

Därför behöver barnläkare ha koll på puberteten

Cancerbehandling under barndom och pubertet

Intervju: Rosén von Rosensteinpristagaren Martin Ritzén





Glöm mig inte.

Skydda mig från RS-virus.

Ge mig förebyggande behandling med Synagis® (Palivizumab) om jag tillhör en riskgrupp.
I Information från Läkemedelsverket 2015:5 finns fakta om RS-virus, riskgrupper (t ex underburna, lungsjuka, hjärtsjuka och andra känsliga barn) samt allmän och specifik profylax.

Berätta för mina föräldrar om RS-virus och hur de kan skydda mig från smitta.
Lästips finns på rsvirus.se.



abbvie

SYNAGIS®, (palivizumab), Rx, F, Immunisera och immunglobuliner, specifika immunglobuliner, SPC 2018-05-08. Indikationer: Prevention av allvarliga sjukhuskrävande nedre luftvägsinfektioner orsakade av respiratoriskt syncytialvirus (RS-virus) hos barn som har ökad risk för RS-virusjukdom: Barn som är födda vecka 35 eller tidigare och yngre än 6 månader då RSV säsongen började. Barn under 2 år som inom de senaste 6 månaderna behöver behandling för bronchopulmonell dysplasi. Barn under 2 år med hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom.
Förpackningar: Injektionsflaska med 0,5 ml eller 1 ml injektionsvätska. Lösning 100 mg/ml. Dosering: 15 mg/kg kroppsvikt. För fullständig produktinformation och prisuppgift, se www.fass.se

AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna | www.abbvie.se | info@abbvie.se

SE-SYNA-190035v1



VÄLKOMMEN ATT ANMÄLA DIG TILL BARNVECKAN 2020

som anordnas i lärdomsstaden Växjö, 30/3 – 2/4 2020

Barn- och ungdomskliniken i Växjö står som värdar för den 15:e upplagan av Barnveckan, som anordnas i samarbete med Svenska Barnläkarföreningen och Riksföreningen för barnsjuksköterskor. Konferensen hålls på och omkring Växjö Konserthus, som med sitt centrala läge har nära till resecentrum, hotell, restauranger och sevärdheter.

Temat för Barnveckan 2020 är "barnet i tiden", ett tema som skapar möjlighet för många intressanta och aktuella programpunkter. Dagarna är fyllda med många parallella utbildningsaktiviteter och möten. Kvällarna innehåller olika aktiviteter med fokus på god mat, intressanta lärdomar och oförglömliga upplevelser.

Hemsidan, WWW.BARNVECKAN.SE, är öppen och där finns all information du behöver för att kunna planera ditt deltagande. Skicka gärna in ditt abstract för ett aktivt deltagande och chans att vinna pris för Bästa vetenskapliga abstract, Bästa abstract inom kliniskt utvecklingsarbete eller Bästa poster. Notera att vi behöver få in ditt abstract innan den 19 januari.

Anmälan är nu också öppen så passa på att anmäla dig redan nu! Avgiften höjs den 4 februari!

Vi ses i Växjö!

Anna Bårtås
Martin Jägervall

Följ oss gärna på Facebook och Instagram!

WWW.BARNVECKAN.SE

Har du frågor kan du kontakta oss på BARNVECKAN@MKON.SE

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

1 | THE CARDIAC PATIENT FROM BIRTH TO ADULTHOOD



Earlier this year, *Acta Paediatrica* co-hosted a symposium on the cardiac patient from birth to adulthood in Stockholm and this issue contains three review papers from that event that

are well worth reading. Hanson¹ reviewed the literature on the inheritance of cardiovascular disease, and Brida and Gatzoulis² explored the past, present and future of adult congenital heart disease. Moons and Luyckx³ provide an insight into research on the quality of life of adult patients with congenital heart disease and discuss the current situation and way forward.

2 | FRENOTOMY FOR TONGUE TIE REDUCED SYMPTOMS



Tongue tie may cause symptoms, such as breastfeeding difficulties, articulation disorders and misaligned teeth. A simple tongue tie can be treated with a frenotomy, but it has been suggested that sometimes the risks

outweigh the benefits. A follow-up study by Ramoser et al looked at all 329 patients who underwent a frenotomy at the Medical University Hospital of Innsbruck between 2011 and 2017. The findings showed that frenotomy for tongue tie improved symptoms in both the short and long terms and that the intervention was safe.⁴

3 | INCREASED RISK OF DEPRESSION AMONG PATIENTS WITH HIRSCHSPRUNG DISEASE



Hirschsprung disease is a birth defect in which nerves are missing from parts of the colon. The most prominent symptom is constipation. It is generally treated by removing the diseased part of

the colon by surgery during infancy, but many patients still have impaired bowel function. This Swedish national population-based study by Amin et al⁵ reported an increased risk of depression among patients with Hirschsprung disease. The authors suggest that impaired bowel function may affect the patients' quality of life and increase the risk of depression.

4 | ECONOMIC STRESS AND CHILD HEALTH IN GREECE



In 2008, a harsh economic crisis was triggered by the collapse of Lehman Brothers, a huge international investment bank in America. It rapidly spread across the world and lasted for a number of

years. An editorial by Malamitsi-Puchner and Briana⁶ describes the impact that the economic crisis has had on child health in Greece, which was the most severely affected country in the European Union.

5 | BULLIED STUDENTS WERE MORE LIKELY TO USE PAIN MEDICATION



An Icelandic school-based survey study of 10 390 adolescents aged 11, 13 and 15 years showed that the use of pain medication was significantly higher among students who were bullied.⁷

The difference remained, even when the data were controlled for the amount of reported pain, age, gender and socioeconomic status. Garmy et al conclude that interventions aimed at reducing bullying and promoting health in schools are important and might reduce the use of analgesics in adolescents.

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

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

DIALOGIC READING WAS BETTER THAN SCREEN-BASED STORYTELLING



Twit et al¹ evaluated what effect a 6-week dialogic reading intervention had on 16 five-year-old children and compared them with 16 children exposed to screen-based storytelling. They found that dialogic reading, which involves having a dialogue with the

children about the text they are reading, led to neurobiological changes that indicated improved executive functions and language abilities. The same improvements were not seen in the screen-based group.

WHAT PAEDIATRICIANS NEED TO KNOW ABOUT THE GUT MICROBIOTA



The development of the gut microbiota occurs primarily during infancy, and growing evidence has emphasised its positive role and its implications for human health. This review describes what is known about the gut microbiota in early life and highlights

the factors that influence it.² It also looks at the potentially harmful effects gut microbiota problems can cause later in life and what paediatricians can do to modulate it. Szajewska comments on the findings.³

FIVE-YEAR SURVIVAL RATES FOR MAJOR CONGENITAL ANOMALIES HAVE IMPROVED



The survival of infants with major congenital anomalies (CA) has improved in recent years. An Australian register-based study by Schneuer et al⁴ showed that nine in 10 infants with major

CA survived past 5 years of age, although survival rates varied across CA groups. Five-year survival was higher for children with isolated anomalies than multiple anomalies and lower for preterm than term-born infants.

NUDGING PARENTS TO ACCEPT VITAMIN K AT BIRTH



Over the last few years, there has been an increase in reported vitamin K deficiency complications, mostly in breastfed infants whose parents have refused a standard dose of vitamin K at birth.

Moses et al⁵ discuss why the parents refused vitamin K and suggest how they can be nudged to let their infant have this important supplement. In the accompanying editorial, Strehle describes new ways to prevent bleeding related to vitamin K deficiency in infancy.⁶

PALLIATIVE CARE STUDY EXPLORES DISCUSSIONS WITH DYING CHILDREN



All end-of-life conversations in Sweden should be documented in the country's register of palliative care. However, Lövgren et al⁷ found that there were no register entries about such discussions for more than

half of the Swedish children who died at 4-17 years in 2015-2017. The authors say that it was not possible to say whether those discussions had been conducted or not, but healthcare professionals have reported several barriers. These have included lack of communication skills, little time to prepare for discussions, feeling that patients or parents were not ready and unrealistic parental expectations.

Figures 1-5: istockphoto.com

Barnläkaren

Tidningen Barnläkaren utkommer med sex nummer årligen och är Svenska Barnläkarföreningens 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: ENDOKRINOLOGI – PUBERTETEN

Därför behöver barnläkare ha koll på puberteten <i>Jovanna Dahlgren</i>	10
Metodologiska aspekter vid bestämning av könsteroider hos barn <i>Carina Ankarberg-Lindgren</i>	12
Könshormon och pubertetstillväxt <i>Anton Holmgren</i>	14
Sekulära trender i pubertetsåldrar <i>Lars Hagenäs</i>	16
Intrauterin tillväxt och pubertetsspurts – vad vet vi? <i>Kjersti Kvernebo Sunnergren</i>	18
Pubertet vid Disorder of sex development (DSD) <i>Anna Nordenström</i>	20
Puberteten efter cancerbehandling under barndomen <i>Maria Elfving</i>	22
Flickors pubertetsutveckling och substitutionsbehandling med 17 -östradiol <i>Carina Ankarberg-Lindgren, Berit Kråström</i>	24
Pubertetsinduktion hos pojkar-när kroppen själv inte vill växa upp <i>Martin Österbrand</i>	26

INTERVJU

Martin Ritzén är en av årets Rosén von Rosenstein-pristagare <i>Margareta Munkert Karnros</i>	28
---	----

KULTUR

Bokrecensioner:	
Klättra så högt du vill för du är ju ändå redan död av <i>Lina Ask Schollin, Ingela Rådestad</i>	30
Detta är mitt liv av <i>Rose Lagercrantz, Göran Wennergren</i>	31
Julsaga 2019 <i>Hugo Lagercrantz</i>	32

KALENDARUM	34
-------------------	----

Svåra frågor kräver goda samarbeten

Jag sitter på tåget mot Stockholm och möten med både redaktionsrådet och barnombudsmannen. Ett gulnande värmländskt höstlandskap susar förbi utanför fönstret. Tågresa till höstens många möten ger en bra möjlighet att arbeta och skriva i lugn och ro, och även lite välkommet andrum och utrymme för reflektion under en hektisk period.

En av de trevligaste aspekterna av mitt uppdrag som BLF ordförande är att träffa inspirerande kollegor. Nyligen har jag bland annat haft glädjen att delta vid ett seminarium med Drottning Silvias Jubileumsfond och veckan därpå vid utdelningen av årets Rosén von Rosenstein pris. Det blev en mycket intressant eftermiddag och kväll i Uppsala. Ni kommer att få läsa mer om detta i nästa nummer, men redan i denna tidning får ni möta en av årets inspirerande pristagare, Martin Ritzén. Det var också en glädje för mig att välkomna hela BLF styrelsen till vårt hem i Alsterdalen för några veckor sedan. Agendan för vårt styrelseinternat var minst sagt fullspäckad. Diskussionerna pågick till långt in på natten. Många komplexa frågor har lyfts fram för oss att hantera, och jag är glad över att ha ett entusiastiskt och kompetent team att samarbeta med. BLF uppdraget är inte enbart glädjefyllt, utan stundtals en rejäl utmaning. Då är det ovärderligt att kunna arbeta tillsammans.

Många av er har säkert uppmärksammat den intensiva debatt som blossat upp kring barn med uppgivenhetssyndrom. På BLFs hemsida kan ni läsa mer om detta. Sammanfattningsvis kan sägas att frågan är komplex och mångfacetterad och även om tydliga exempel på förekomst av manipulation och simulering nu har förts fram så räcker det inte som förklaring till fenomenet som helhet. Evidensbasen i ämnet är otillräcklig, och fler studier behövs, inte minst uppföljningsstudier. Min personliga reflektion är att det inte gagnar dessa utsatta barn att föra en högljudd politiserad debatt, utan att vi istället skall försöka prioritera en mer balanserad diskussion, med fokus i första hand på att gemensamt arbeta för att barnen får bästa möjliga vård och omhändertagande framöver. Här är ett gott samarbete mellan olika specialiteter och professioner helt nödvändigt för att vi skall kunna

hjälpa dessa barn. Jag är mycket glad över att vi har en utmärkt dialog och samarbete med våra kollegor i Svenska Föreningen för Barn- och Ungdomspsykiatri, och ni kan nu ta del av vårt gemensamma yttrande på föreningarnas hemsidor.

Utän samarbete kan vi inte komma framåt i de svåra frågorna, och exemplen är många. Tillsammans med SFBUP fortsätter vi också att uppmana regeringen att säkra rätten till hälsa, stöd och skydd för barn i läger i Syrien. I samarbete med delföreningen för barn som far illa uppvakter vi barnombudsmannen för att lyfta frågan om spädbarnsmisshandling. Tillsammans med utbildningsutskottet och BLU har vi haft möte med Socialstyrelsen och arbetat för att få med specifika kompetensmål för barn i läkarnas nya bastjänstgöring. I samråd med delföreningen för endokrinologi och diabetes försöker vi bidra konstruktivt och nyanserat till debatten kring könsdysfori hos barn och ungdomar.

Som ni ser kan listan göras lång, men utrymmet i en ledare är begränsat och jag får nog börja avrunda. På tal om endokrinologi och pubertetsutveckling är det ju det som är temat för detta nummer av Barnläkaren. På detta område finns också gott om komplexa kliniska frågor att hantera, och ett gott samarbete med kollegor och andra professioner är givetvis viktigt även i vår kliniska vardag. Förhoppningsvis hittar ni råd, tips och inspiration i vår tidning. Vi tackar vår gästredaktör Jovanna Dahlgren och övriga som bidragit till ett intressant nummer!



Per Brolin, ordförande,
Svenska Barnläkarföreningen

**DET ÄR INTE KONSTIGT.
VÅRA BARN VILL VARA MED.**

PG 90 00 71 - 2 www.rbu.se



RBUS

Riksförbundet för Rörelsehindrade Barn och Ungdomar



Med adventstid runt hörnet och glittrande morgonfrost i gräset utanför redaktionen, påminns vi om att ännu ett år lider mot sitt slut. Varmt tack till alla som medverkat i Barnläkaren under 2019. Så många värdefulla insikter och idéer som möten och samtal med er läsare och alla med anknytning till tidningen, fört med sig. Och då inte minst genom Barnveckan som blivit vår absolut viktigaste mötesplats. Allt detta sam-

mantaget hjälper oss i vår strävan att leverera en levande tidning som engagerar och intresserar. Fortsätt att kontakta redaktionen med idéer. Det är alltid välkommet.

Det kan inte nog betonas hur mycket vi uppskattar när ni berättar att tidningen varit till direkt nytta i det kliniska arbetet. Lika roligt är det att höra att den hos vissa har fått en given plats i helgläsningen vid kaffet en söndagsmorgon. Förhoppningen är att de olika temanumren ger aha-upplevelser och att man vidgar vyerna utanför det egna kunskapsområdet. Kom även ihåg att Barnläkaren är ett effektivt informationsverktyg inom föreningen. Utnyttja möjligheten att använda tidningen för att berätta för BLF:s medlemmar vad som händer. Med åren har även www.barnlakaren blivit ett välbesökt forum, vilket gör det till en utmärkt "anslagstavla". Kontakta redaktionen för mer info om hur det går till att synas där.

På tal om hur vissa ämnen berör många barnläkare, oavsett specialitet, är Endokrinologi – Puberteten ett som berör merparten av kliniskt verksamma barnläkare. Komlicerade avvikelser hanteras förstås av universitetsanknutna barnendokrinologer, men

tillväxtbedömning kan inte göras av någon läkare utan att man har någorlunda kunskap om pubertetsförloppet. Anton Holmgrens artikel om normal pubertet och alorytmer för pubertetstillväxt, ger nya verktyg för att studera vidare avvikelser av den normala pubertetsspurten, vilket är mer vanligt än vad som tidigare varit känt.

Som Lars Hagenäs lyfter fram i sin artikel om sekulära trender, är det vanligt att pubertetsstartens genetiska styrning moduleras av under- eller övernärlig. Men en del mer eller mindre vanliga genetiska tillstånd leder till hypogonadism med avsaknad eller försenad pubertetsspurten. Därför är det viktigt att känna till hur pubertetsinduktion går till, även om detta sköts av specialister inom endokrinologi. Artiklarna från Kjersti Kvernebo-Sunnergren, Anna Nordenström och Maria Elving beskriver pubertetsavvikelse hos ungdomar som troligtvis flertalet allmänpediatriner kan komma i kontakt med, såsom patienter födda prematura eller intrauterint tillväxthämmade, patienter med enzymdefekter som påverkar virilisering eller överlevare efter barncancerbehandling.

Vi önskar nu er alla en fridfull och härlig jul och rundar av med baktips och en traditionell julsaga av Hugo Lagercrantz. Ibland, utan förvarning och nåd, leder livet oss in rum av mörker. Om detta och att återfinna livskraft, något som i grunden berör oss alla, skriver både Lina Schollin Ask och Rose Lagercrantz.

God Jul och Gott Nytt År!

Margareta Munkert Karnros

Margareta Munkert Karnros

Temaredaktör i detta nummer: Jovanna Dahlgren



Jovanna Dahlgren är professor i pediatrik endokrinologi vid Göteborgs Universitet (GU) samt överläkare vid Drottning Silvias Barn och Ungdomssjukhus (DSBUS). Hennes doktorandstudier fokuserade på prenatal programmering av endokrin status med fokus på hypothalamus-hypofys-binjurar och dess påverkan på könshormonsekretion. Som post-doc vidgades hennes fokus till endokrin status hos barn med ovanliga syndrom, intrauterint tillväxthämmade eller prematurfödda, detektion av metabola syndromet hos förskolebarn, banbrytande syn på barnfetma med mer framgångsrik behandling. Hon är initiativtagare

till det kliniska provningscentrat som nu finns på DSBUS, och är sedan ett drygt decennium chef vid Centrum för Pediatrik Tillväxtforskning vid GU. Där har det sedan 1990-talet tagits fram ultrasensitiva metoder för analys av könshormon med referenser i barnåren och nyligen validerade masspektrometrimetoder. Jovanna är även registerhållare för Nationella tillväxthormonregistret för barn, avdelningschef för Pediatrik och sektionschef för Pediatrik/Obstetrik/Gynekologi vid GU. I denna roll är hon FoU-ansvarig inom ledningen för Område 1 vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och ordförande för dess FoU-råd.



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.



Rädda Barnen

Hon letar efter världens bästa kompis.

Bli fadder!

barnfonden
www.barnfonden.se

Var fjärde niondeklassare utsätts för sex-kontakter på internet.

Ecpat är en barnrättsorganisation som arbetar för att minska siffrorna. Du kan påverka statistiken. Läs hur på ecpat.se



MOT BARNSEXHANDEL

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



Därför behöver barnläkare ha koll på puberteten

På BLFs hemsida hittar man bra information om Tanners stadium-indelning för klinisk pubertetsbedömning – viktig för alla barnläkare att behärska inför bedömning av avvikande tillväxt som ett mått på ohälsa i pubertetsåren. Tannerstadium 1 definierar prepubertalt tillstånd och Tannerstadier 2-5 för stegvis förändring av bröstutveckling hos flickor respektive testiklar och penis hos pojkar. Även pubesbehåring indelas i Tannerstadier.

Pubertet är en välvgränsad utvecklingsperiod före vuxen ålder som innebär att man börjar få könskaraktäristika och slutligen blir köns mogen. För primater sker puberteten först efter en lång period av barndom, medan det hos andra däggdjur inträder i princip direkt efter avvänjning. Under pubertet stiger successivt könssteroidnivåerna och resulterar i accelererad längdtillväxt. Hur puberteten initieras är fortfarande oklart. Under första levnadsåret har båda könen en så kallad minipubertet, mest välbeskriven hos 3-6 månaders pojkar, men mycket tyder på att även flickor har östrogenfrisättning i cykliska intervall under samma ålder. I hypothalamus bildas kisspeptin, som ombesörjer att GnRH frisätts pulsatilt och stimulerar hypofysen att insöndra gonadotropinerna FSH och LH, även dessa pulsatilt, för att stimulera gonaderna att producera östradiol respektive testosteron (1). Avsaknad av den pulsatila profilen leder till pubertetsstörningar. Dessutom krävs det för pubertetsstart även att hypotalamiska receptorer stimuleras av leptin, ett hormon producerat perifert från fettväv (d v s är prerrequisita för att puberteten ska komma igång) (2).

Allmänt om puberteten

Högsta tillväxthastigheten för flickor föreligger normalt i Tannerstadium 2-3, medan det är i Tannerstadium 4 för pojkar, vilket avspeglar könsskillnaderna i serum-östradiol. Hos flickor kommer första vaginala blödningen oftast i Tannerstadium 4 och en del kvinnor uppnår Tannerstadium 5 först efter graviditet.

Hos majoriteten flickor startar bröstutvecklingen efter åttaårsåldern men före 13 års ålder. För pojkar startar testikeltillväxten efter nio men före 15-årsåldern. Om puberteten kommer igång före denna ålder har barnet s k pubertas praecox, eller tidig pubertet. Om puberteten kommer efter denna ålder har barnet en pubertas tarda eller sen pubertet. En något sen pubertet hos pojkar och något tidig pubertet hos flickor är ofta ärftligt. Viktigt innan man utreder extensivt är att penetrera hereditet. Således hittar man oftare patologiska fynd hos pojkar med pubertas praecox och flickor med pubertas tarda.

Grav tidig pubertet och sen pubertet samt s k pubertal arrest (d v s en redan initierad pubertet under en längre tid plötsligt stannar upp), måste utredas för att utesluta expansivitet i CNS såsom ökat tryck p g a hydrocephalus, hamartom, prolaktinom eller kraniofaryngeom. Vid pubertas tarda bör man utesluta hypogonadism och även analysera kromosomavvikelse. Annars är en vanlig anledning till pubertas

tarda katabolism pga anorexi eller extrem fysisk aktivitet. I kommande artiklar i detta nummer avhandlas pubertetstillväxt, tillstånd som leder till pubertetsavvikelse samt substitutionsbehandling vid avsaknad av pubertet. Vill man kunna få ut maximalt av tillväxtkurvor som ett av flera verktyg för att bedöma ett barns hälsa, bör man ha pejl på pubertetsbedömningen. Men dessutom bör merparten barnläkare, i likhet med skolläkare och distriktsläkare, vara beredda att få frågor från kollegor och allmänhet kring pubertet.

Referenser

1. Terasawa E. Mechanism of pulsatile GnRH release in primates: Unresolved questions. *Mol Cell Endocrinol.* 2019 Sep 10;498:110578.
2. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary.* 2001 Jan-Apr;4(1-2):87-92. Review.
3. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab.* 1986 Aug;15(3):411-51.
4. Norjavaara E, Ankarberg C, Albertsson-Wikland K. Diurnal rhythm of 17 beta-estradiol secretion throughout pubertal development in healthy girls: evaluation by a sensitive radioimmunoassay. *JCEM.* 1996;81:4095-4102
5. Albin AK, Niklasson A, Westgren U, Norjavaara E. Estradiol and pubertal growth in girls. *Horm Res Paediatr* 2012;78:218-225.

Jovanna Dahlgren,
överläkare och professor i
pediatrisk endokrinologi vid
Sahlgrenska Akademien.

E-mail:
jovanna.dahlgren@gu.se





Foto: iStock

Metodologiska aspekter vid bestämning av könsteroider hos barn

Sedvanliga testosteron- och östradiol- metoder är utvecklade för vuxna individer. Då vuxna män och kvinnor har 100 gånger så höga testosteron- respektive östradiol- nivåer jämfört med prepubertala barn saknar direkta immunkemiska metoder prestanda för att analysera på prover från barn.

Innan pubertetstart har barn mycket låga nivåer av androgener och östrogener för att sedan under pubertetsutvecklingen öka kontinuerligt. Att korrekt kunna bestämma dessa hormoner och speciellt kunna skilja på prepubertala och pubertala nivåer har stor betydelse i den kliniska vardagen vid utredning av pubertetsrelaterade tillstånd (1).

Könsteroidbestämningar i klinisk kemisk rutinverksamhet

De allra flesta analysmetoder som används idag för bestämning av könsteroider är direkta immunkemiska metoder som använder icke förbehandlade/renade patientsera. Dessa metoder har fördelarna med att vara relativt enkla att använda och möjliga för automatiserade plattformar med hög genomströmning. För det mesta är de utformade för fertilitetsutredningar hos vuxna och har inte tillräcklig känslighet och reproducerbarhet för att kvantifiera de låga nivåerna

som finns hos barn (2, 3). Immunkemiska metoder utan föreextraktion av provet kan generellt inte kvantifiera testosteron under 1-3 nmol/L och östradiol under 50-100 pmol/L med god precision (1, 4, 5). Speciellt analysmetoderna för östradiol utan föreextraktion skall man vara uppmärksam på eftersom de ger falskt för höga koncentrationer i det låga intervallet. I ett utskick som gjordes från Equalis kvalitets-säkringsorgan på serum från en prepubertal åttaårig pojke visade de direkta immunkemiska metoderna nivåer på 20-129 pmol/L medan extraktionsmetoden svarade ut 8 pmol/L (Fig 1). Lifescience-företaget har jobbat hårt de senaste åren för standardisering och att få bättre känslighet för testosteronbestämningar och i viss mån har de lyckats. Vad det gäller östradiol har ultrakänslig extraktions-RIA eller masspektrometriska metoder varit den enda rätta vägen att gå för att erhålla bättre känslighet och reproducerbarhet (1, 3, 5).

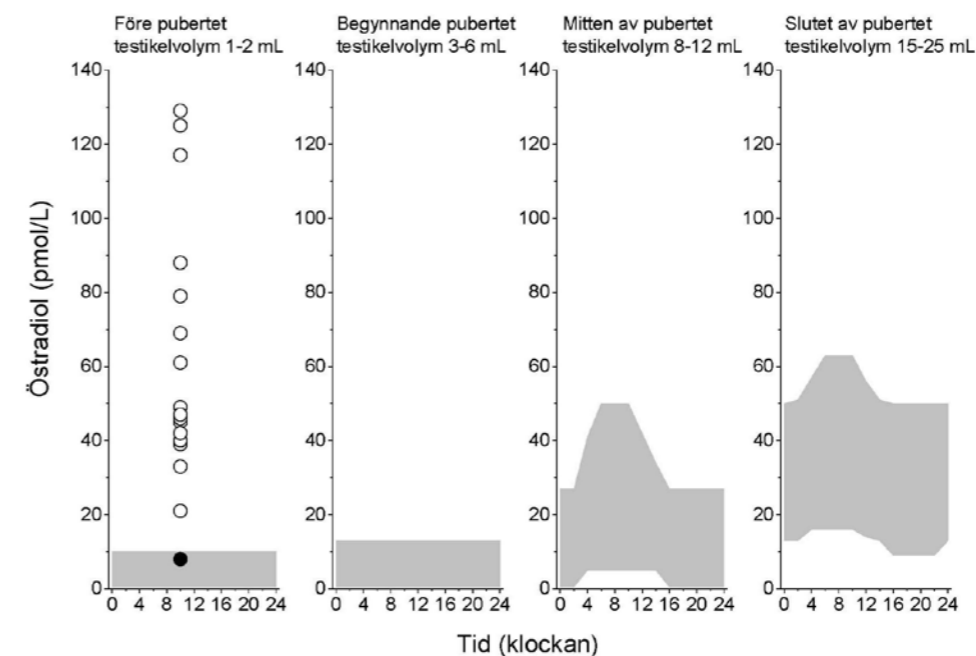


Illustration: Fig 1. Biologiska referensintervall för östradiol hos pojkar i olika pubertetsstadier. Cirklar illustrerar provsvarsresultat från 18 olika laboratorier som bestämt östradiol-koncentrationen på ett serumprov från en frisk prepubertal pojke. Provsvar från laboratorium med immunkemiska rutinmetoder är plottade som ofyllda cirklar och fylld cirkel är prov som analyserats med ultrakänslig extraktions-RIA. Grått område motsvarar referensintervall för pojkar i olika pubertetsstadier. Modifierad bild från Ankarberg-Lindgren C and Norjavaara E, BMC Endocr Disord 2008; 8:10.

Utmaningen att bestämma könsteroider hos barn

Fram till mitten av 1990-talet fanns det inte metoder anpassade för att kunna bestämma testosteron- eller östradiol- koncentrationerna i plasma/serum från barn och det saknades biologiska referensintervall för dessa åldrar. De metodologiska problemen för bestämningar av barn- plasma/serum bestod (och än idag består) av de låga koncentrationerna av testosteron och östradiol, korsreaktion med strukturellt liknande föreningar och höga koncentrationer av bindarproteiner. Allt detta påverkar resultatet, oftast genom överestimering, när det man vill kvantifiera är i så låga nivåer. För att separera de interfererande komponenterna använder man extraktion med organiska lösningsmedel eller kromatografi före analys med RIA eller masspektrometri (1). Tillväxtlaboratoriet vid Göteborgs Universitet var först i Europa med att utveckla känslig metodik med god reproducerbarhet för bestämningar av testosteron och östradiol i det låga intervallet med tillhörande pubertetsindelade referensintervall som även tog hänsyn till dygnsvariationen.

Idag erbjuder även Karoliska Universitetssjukhuset analys av testosteron med känslig masspektrometrisk metodik, förutom att Karoliska Universitetssjukhuset och Labmedicin Skåne erbjuder högkänslig östradiolmetod baserat på masspektrometrisk analys. Men fortfarande är det enbart Tillväxtlaboratoriet i Göteborg som tillhandahåller egenutvecklade referensmaterial för barn i relation till pubertetsutveckling. Vissa laboratorier tillhandahåller åldersrelaterade referensintervall, vilket inte är lika informativt eftersom start av pubertet kan skilja fler år mellan individer.

Referenser

1. Rahhal SN, Fuqua JS, Lee PA. The impact of assay sensitivity in the assessment of diseases and disorders in children. *Steroids*. 2008;73(13):1322-7. Epub 2008/06/21.

2. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):405-13. Epub 2006/11/09.
3. Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, Vesper HW, Wierman ME. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1376-87. Epub 2013/03/07.
4. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem*. 2003;49(8):1381-95.
5. Nelson RE, Grebe SK, D.J. OK, Singh RJ. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for simultaneous measurement of estradiol and estrone in human plasma. *Clin Chem*. 2004;50(2):373-84.

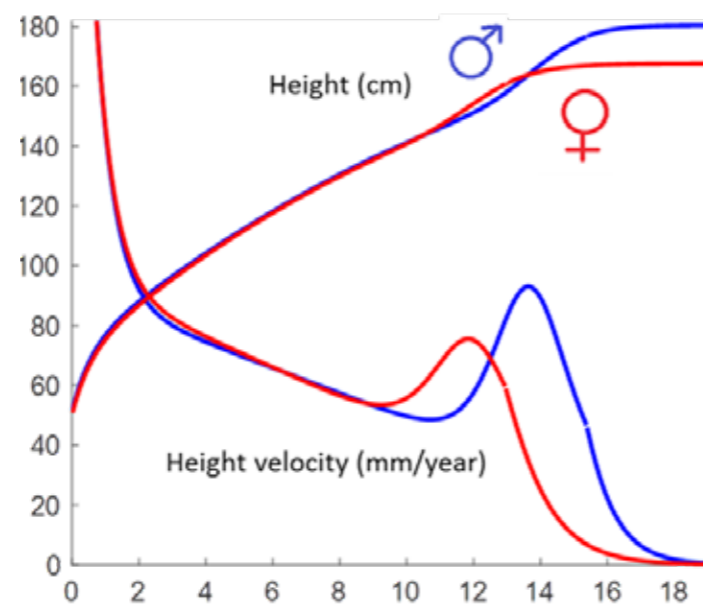
Carina Ankarberg Lindgren, Biomedicinsk analytiker, med dr, kvalitetsansvarig på Tillväxtlaboratoriet avd för pediatrik, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet. Expertgruppsrepresentant inom endokrinologi, Equalis AB, Uppsala.

E-mail: carina.ankarberg-lindgren@gu.se



Pubertetens tillväxtmönster

Utöver förändringar av sekundära könskaraktäristika och kroppssammansättning, innebär puberteten en ökning av tillväxthastigheten; pubertetsspurten. Vid puberteten bryts den långsamt fallande tillväxthastigheten under barndomen mot en acceleration i tillväxthastighet.



Längd/tillväxthastighet i cm(mm)/år på y-axeln och ålder i år på x-axeln. Rött/blått för flickor/pojkar.

Ökad tillväxt sker först perifert –fötter/händer, sedan snabb tillväxt i långa rörben och sist tillväxt i ryggen tills tillväxtzonerna i alla ben är slutna -vuxenlängd nås. Pubertetsförändringarna tar 4–6 år, med stor variation (pubertetstiming), mellan könen, inom och mellan populationer samt över tid. De senaste 150 åren har puberteten kommit tidigare i Sverige, Norden, och många andra länder (sekulära trender).

Pubertetsspurten

Under puberteten sker den snabbaste tillväxten sedan spädbarnstiden. Pubertetsspurten innebär ca 20–35 cm längdtillväxt, lite mer hos pojkar än flickor. 10–20 procent av slutlängden beror på pubertets-tillväxt. På individnivå har pubertetsspurten ett S-format mönster; subtila förändringar i början, en mittperiod av snabb tillväxt med tillväxthastighetsmaximum; peak height velocity (PHV) följt av långsamt minskande tillväxt tills uppnådd slutlängd.

Tillväxtspurten börjar runt telarke (B2), PHV hos flickor är vanligtvis 8–10 cm/år, vid B3. Menarke sker ofta något senare än PHV vid B3-B4. Tillväxtspurten ses först vid testikelvolymen kring 6ml; en mer diskret start än hos flickor. Pojkar har i allmänhet sedan en brantare tillväxtspurt, med högre PHV på 9–12 cm/år; i genomsnitt två år senare än flickor. Målbrottet sker ofta vid liknande ålder som PHV. Skillnaden i medellängd mellan män och kvinnor på 11–14 cm är resultatet av ca 1 cm längre födelselängd, två år längre barndomstillväxt, och 2–3 cm mer pubertetsspurten för pojkar. Personer med sen pubertet har på gruppnivå längre slutlängd, samtidigt innebär tidig pubertet mer tillväxt under puberteten, skillnaderna i slutlängd beror på att de med sen pubertet har fler år extra att växa.

Andra däggdjur/gener, miljö och kroppsvikt

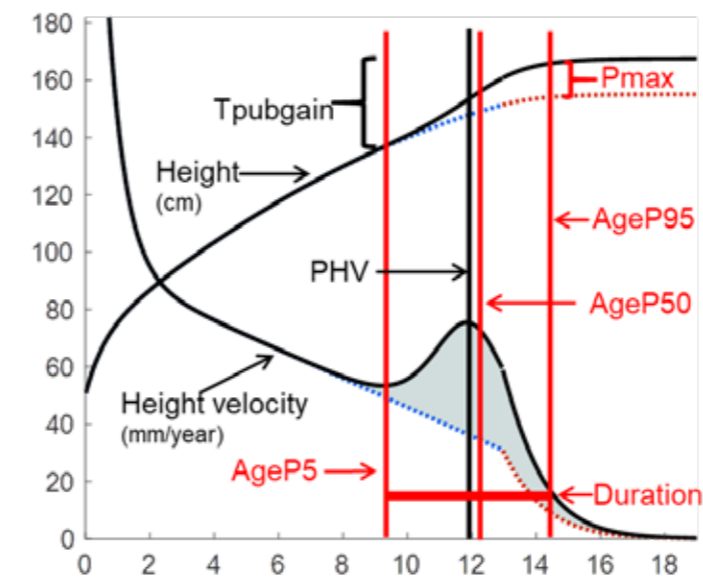
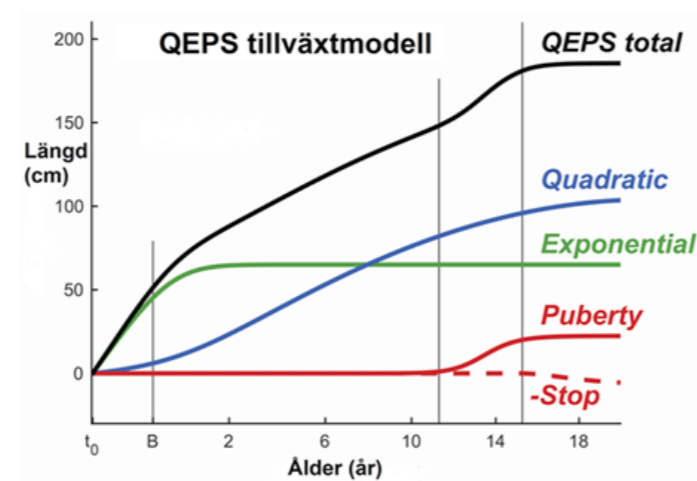
Pubertetsspurten är unik för människan. Andra primater har också barndomens år av långsamt minskande tillväxt, men saknar längdacceleration under puberteten. Många däggdjur (råttor/kor/elefanter)

fortsätter växa hela sitt liv.

Som alla viktiga aspekter av mänskligt liv beror variationer i pubertetstiming både på genetiska och miljömässiga faktorer. Det finns en tydlig koppling mellan obesitas/övervikt och tidig pubertet hos flickor; för pojkar är resultaten mer tvetydiga. En del av den sekulära trenden i pubertetstiming beror på nutrition/ökad vikt i barndomen.

QEPS-modellen

Matematiska modeller kan beskriva tillväxtförlopp från födelse till färdigvuxen och vara verktyg för analys/forskning kring tillväxt. Tidigare modeller har haft begränsningar i att beskriva individuell tillväxt i allmänhet och pubertetstillväxt i synnerhet. Den nyutvecklade QEPS-modellen beskriver individuell tillväxt med fyra matematiska funktioner (Q-E-P-S).



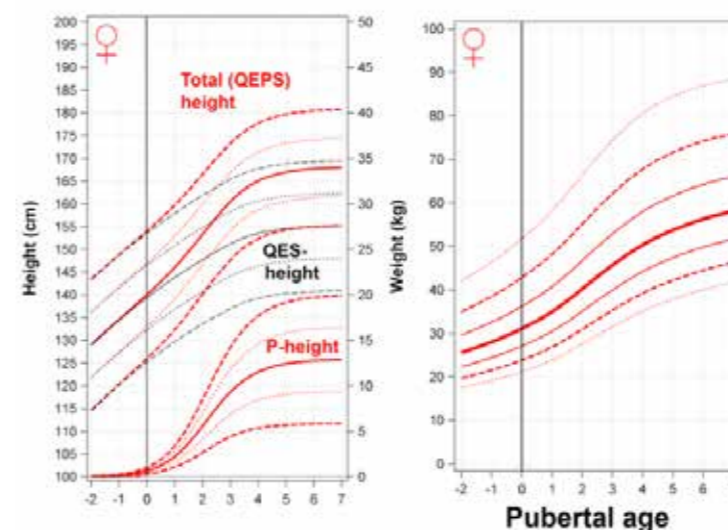
QEPS-modellens mått för pubertetstillväxt.

Pubertetsjusterade tillväxtkurvor

P g a den stora variationen i pubertetstiming fungerar traditionella tillväxtreferenser dåligt vid tidig/sen pubertet, med QEPS-modellen finns möjlighet att utveckla individuellt pubertetsjusterade tillväxtkurvor.

Referenser

1. Shuttleworth F. The physical and mental growth of girls and boys age 6 to 19 in relation to age at maximum growth. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 1939;4(22):1-29



Pubertetsjusterad tillväxtreferens för längd/vikt

2. Holmgren A. Human growth patterns -with focus on pubertal growth and secular changes. *Doktorsavhandling, Göteborgs Universitet 2018, ISBN 978-91-7833-209-0, (vinnare av Rolf Zetterström priset 2019)* <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/58087>
3. Nierop A.F.M, et.al. Modelling individual longitudinal human growth from fetal to adult life - QEPS I. *Journal of Theoretical Biology*, 2016; 406: 143–165
4. Holmgren A, et al. Insight into human pubertal growth by applying the QEPS growth model. *BMC pediatrics*. 2017 Apr 19;17(1):107

Anton Holmgren, MD, PhD, barn- och ungdomsläkare, Barn- och Ungdomskliniken Halland barnhälsovårdsöverläkare, Region Halland

E-mail: Anton.Holmgren@regionhalland.se





Hutu-barn, Rwanda. Foto: Wikipedia

Sekulära trender i pubertetsåldrar

I likhet med tillväxttempo och kroppslängd är ålder och tempo för pubertetsutveckling beroende av omgivningsfaktorer. Detta gäller främst nutritionsförhållanden, men även psykisk och somatisk stress. Epigenetisk prägling som DNA-metylering och histonmodifiering, kan tänkas vara en av mekanismerna bakom omgivningsanpassningen och också bidra till en fördröjd effekt med kontinuerlig långsam ökning, eller minskning, i pubertetsålder mellan generationer.

Inom en population är troligen genetiska faktorer dominerande för variabiliteten av pubertetsåldrar. Socioekonomiska förhållanden tycks också ha stor betydelse vilket ses i olikheter för pubertetsstart och menarke mellan olika populationer. Som exempel från socioekonomiskt underprivilegierade förhållanden kan nämnas menarkeåldrar från Rwanda 1957 med Tutsifolkets 15,5 år jämfört med Hutuer 17,1 år. Från Nya Guinea 1964 med Bundifolket i högländerna 18,8 år jämfört med Megiarfolket vid kusten på 15,6 år. Från Indien 1960 för Madras stadsbefolkning med 12,8 år och landsbygdsbefolkning 14,2 år.

Sekulära trender i Europa för pubertetsutveckling har varit tydliga under århundraden och data grundar sig till största delen på ålder för menarke. Systematiska uppteckningar om menarkeåldrar existerar t ex från Norge. En stor undersökning av menarkeåldrar från de tre största städerna i Norge för kvinnor födda mellan 1830 och 1960 påvisar en sekulär trend under denna period från omkring 16 års ålder till strax över 13 års ålder. Man kunde också påvisa, i likhet med andra studier, högre menarkeåldrar för flickor från omgivande landsbygd. Sänkningen i menarkeåldrar har dock avstannat på ett medel av 13,3 år för kvinnor födda efter 1940. Den nyligen publicerade populationsstudien med data insamlade 2003-2006 från Bergen visar en menarkeålder av 13,1 år vilket kan anses vara typiskt för norra Europa. Det tycks däremot existera nord-sydliga skillnader i Europa. Menarkeålder i södra Europa visar på yngre åldrar och en möjlig fortsatt trend till ytterligare yngre åldrar (12,0-12,6 år från millenniumskiftet).

Pubertetsstart hos flickor

Det är mer sparsamt med studier som redovisar pubertetsstart hos flickor. Från Holland visar den senaste populationsbaserade tvärsnittsstudien från 1997 en genomsnittlig pubertetsstart (stadium B2) vid 10,7 år och menarke vid 13,2 år, för flickor med holländsk etnisk bakgrund. Två små lokala pubertetsstudier utförda i Stockholm 1970 respektive 1980 visar B2 vid respektive 11,0 år och 10,8 år.

Tidigare pubertetsstart för flickor och förlängd tid för pubertetsutveckling

Från Danmark har rapporterats påfallande tidigare pubertetsstart för flickor mellan studier gjorda med femton års mellanrum med start 1991-1993, utförda med samma metodik och från samma geografiska område. Åldern för B2 hade minskat från 10,9 år till 9,9 år. Samtidigt minskade ålder för menarke icke-signifikant från 13,4 till 13,1 år. Durationen för pubertetsutvecklingen skulle således ökat betydligt under denna korta period. FSH eller LH nivåerna skilde sig inte åt och östradiolnivåerna var till och med lägre i den senare kohorten. Den tidigare B2 speglar därför rimligen ingen ändrad hypotalamisk aktivitet utan sannolikt en perifer effekt av östrogenproduktion lokalt i bröstvävnaden. Man har spekulerat att miljögifter (endocrine disruptors) skulle kunna orsaka denna avvikande pubertetsstart. Liknade data med tidigareläggning av B2 och förlängd tid för pubertetsutveckling har rapporterats i upprepade studier från USA.

Sekulär trend för pojkars pubertet

En tidigare pubertetsutveckling för pojkar avspeglas också i att längdtillväxten för pojkar som förr kunde sträcka sig gott och väl efter tjuugoårsåldern numera genomsnittligt avslutas vid 18 års ålder. I den berömda Thomanerkören i Leipzig på 1700-talet var åldern för målbrott sannolikt 18 år. Målbrottet, som inträffar relativt sent i pojkars pubertetsutveckling, rapporteras i en dansk studie från 1990-talet uppträda vid 14 års ålder. Även om data talar för en markant sekulär trend även för pojkar är det inte självklart att pojkarnas pubertet är känslig för omgivningsförhållanden i samma utsträckning som flickornas i beaktande av könsskillnaden i pubertetsbromsens styrka. I moderna studier från socioekonomiskt utvecklade regioner i hela världen inträffar stadium G2 och testis 4 mL omkring 11,5 års ålder.

En dansk tvärsnittsstudie från 1991-93 påvisade genomsnittlig stadium G2 vid 11,8 år med åldersintervallet ± 2 SD motsvarande 9,9 - 13,8 år. Jämfört med tidigare danska studie 1964 kunde man inte påvisa någon sekulär trend. Den senaste danska studien från 2006-08 kunde inte heller påvisa någon minskad ålder för pubertetsstart efter justering för BMI. Liknande fynd visar även data från Holland, där man konkluderar att ingen sekulär trend skett jämfört med de holländska pubertetsstudierna från 1980 och 1965.

FAKTA

Observationer av omgivningsförhållandenas inverkan på könsognaden gjordes redan i Quarionius reseberättelse från 1610 i nuvarande Österrike och citerat av Jim Tanner:

The peasant girls in this landscape in general menstruate much later than the daughters of the townfolk or the aristocracy, and seldom before their seventeenth, eighteenth or even twentieth year. For this reason, they also live much longer than the townfolk and aristocratic children and do not become old so early. The townfolk have usually borne several children before the peasant girls have yet menstruated. The cause seems to be that the inhabitants of the town consume more fat food and drink and so their bodies because soft, weak and fat and come early to menstruation in the same way as a tree which one waters too early produces earlier but less well-formed fruit than another.

Tanner noterar också att i Manchester, England "educated ladies" sades ha menarke vid 14,6 års ålder jämfört med 15,7 år för "working women" men att menarkeåldern minskat till omkring 13,0 år för båda grupperna på 1960-talet.

GnRH som gonadotropinpulsgenerator och "pubertetsbromsen".

Regleringen av GnRH neuronens aktivitet är fortfarande oklar även om det är tydligt att kisspeptin neuron i nucleus arcuatus i mediobasala hypotalamus både stimulerar och synkroniserar gonadotropin neuronens pulsatile frisättning av GnRH till hypofysens portasystem. Barndomens långa period av hämmad gonadotropinproduktion är typisk för människa trots att GnRH neuronerna är tydligt funktionella under minipuberteten hos båda könen. Det är därför uppenbart att det finns en broms som blockerar den egentliga pubertetsutvecklingen. En sexuell dimorfism i blockeringen är uppenbar, dels genom skillnaderna i minipubertets duration och den egentliga pubertetsstarten och dels genom könsskillnaden för de med förtidig respektive försenad pubertetsutveckling.

Referenser

- Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, Main KM, Skakkebaek NE. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* 2006;29:247-55
- Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001;50:479-86
- Hwang JY, Shin C, Frongillo EA, Shin KR, Jo I. Secular trend in age at menarche for South Korean women born between 1920 and 1986: the Ansan Study. *Ann Hum Biol.* 2003;30:434-42
- Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:7-12
- Herman-Giddens ME. Recent data on pubertal milestones in United States children: the secular trend toward earlier development. *Int J Androl.* 2006 Feb;29:241-6

Lars Hagenäs, Barnendokrinologiska, enheten, Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Karolinska, Institutet och Astrid Lindgrens, Barnsjukhus

E-mail: lars.hagenas@ki.se



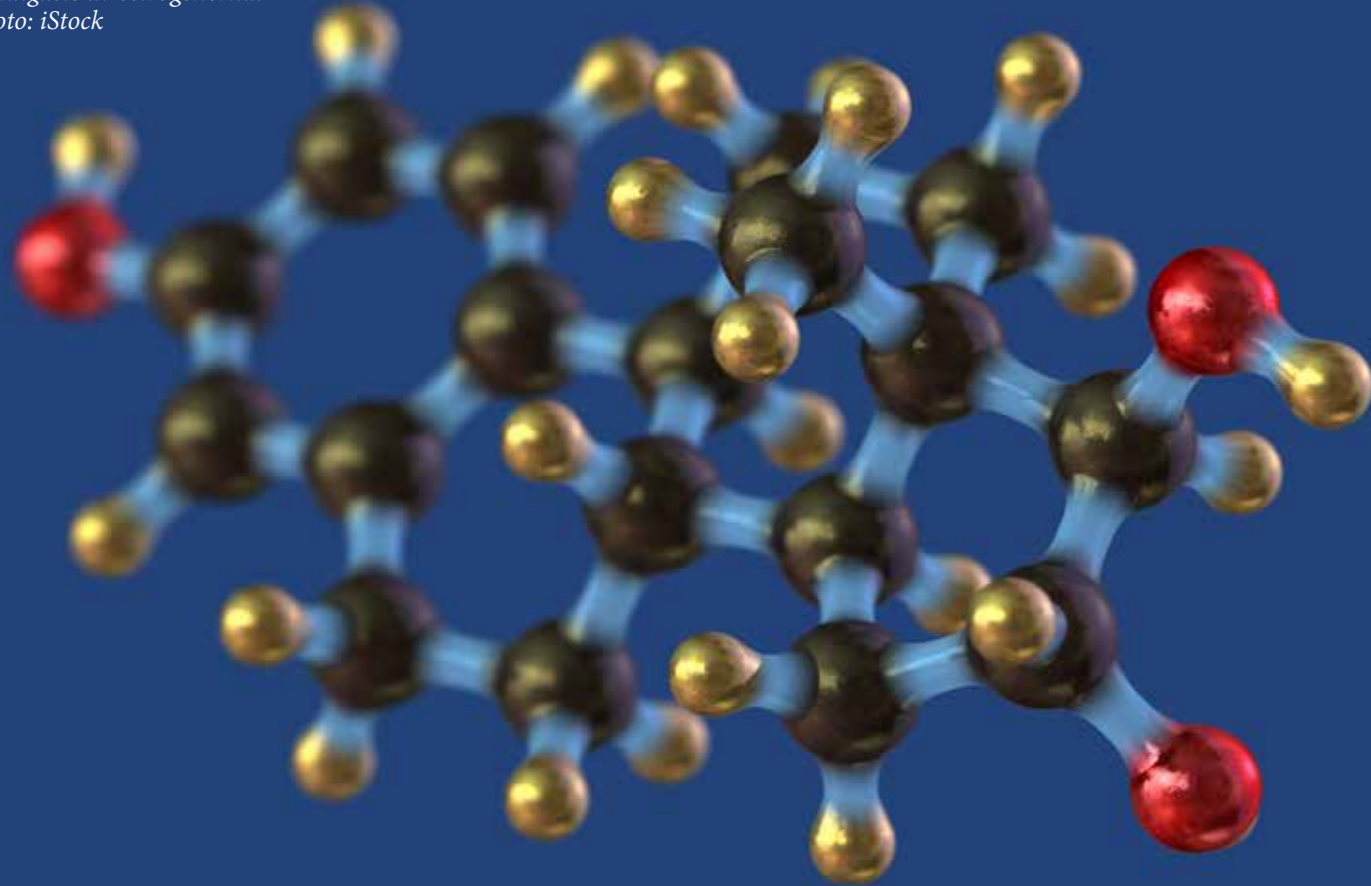
HJÄLP BARNEN SOM FLYR!

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. Vår 90-konto garanterar att dina pengar används så effektivt och ansvarsfullt som möjligt.



Steroidhormonet östrogen. Östradiol är det viktigaste av östrogenerna.
Foto: iStock



Intrauterin tillväxthämning och längdtillväxt under puberteten – vad vet vi om sambandet?

Könssteroider stimulerar längdtillväxt genom direkta effekter på tillväxtplattan och genom att östradiol stimulerar tillväxthormonproduktionen. Androgener kan omvandlas till östradiol genom aromatasaktivitet. Genom exponering för östradiol, mognar skelettet vilket resulterar i att tillväxtplattan sluts. Korta barn med låg födelsevikt (small for gestational age, SGA) riskerar trots tillväxthormonbehandling, försämrade längdtillväxt under puberteten. Samtidigt har pojkar som föds SGA ökad risk för retentio testis och hypospadi, tydande på avvikande exponering för androgener redan tidigt i graviditeten. Huruvida avvikande könssteroidsekretion under barndom och pubertet kan påverka skelettets utmognad och därmed förklara sämre längdtillväxt under puberteten hos barn med låg födelsevikt, är inte känt.

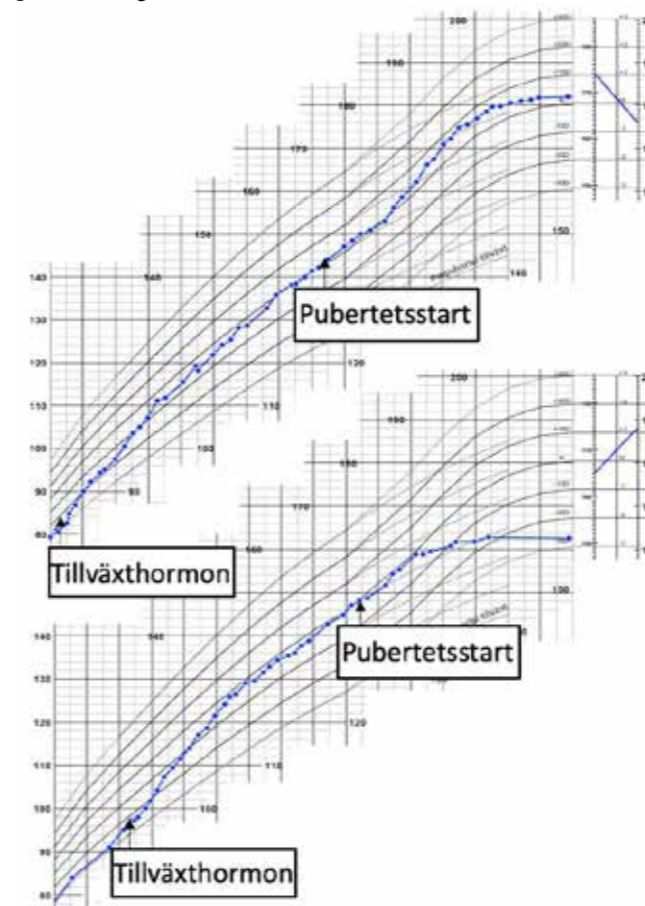
Barn med Silver-Russell syndrom (SRS) är en ytterlighet av SGA barn. SRS är ett ovanligt, epigenetiskt och kliniskt heterogent tillstånd och två viktiga kriterier för diagnos är svår intrauterin tillväxthämning och påverkad postnatal tillväxt. Fyrtio procent av pojkarna har yttre genitala missbildningar som hypospadi och retentio testis. Tidig adrenarche är vanligt och pubertetsstart rapporteras i det tidigare normalintervallet samtidigt som pubertetsutvecklingen ofta är snabb hos barn med SRS (1). Trots bra tillväxtsvar på tillväxthormonbehandling under barndomen, får många en dålig längdtillväxt under puberteten och därmed kort slutlängd (fig 1). I en retrospektiv longitudinell studie har vi rapporterat lägre födelsevikt, högre prepubertala östradiolnivåer och sämre pubertal längdtillväxt hos SRS pojkar med kort slutlängd jämfört med de med normal slutlängd (2). Samtidigt förelig-

ger en stark och negativ korrelation mellan prepubertal östradiolkoncentration och slutlängd. Preliminära data visar att gruppen med kort slutlängd också har oväntat höga androgener både prepubertalt och under puberteten samtidigt som det föreligger en stark och negativ korrelation mellan androgener redan från åtta års ålder och slutlängd.

Enligt den fetala programmeringsteorin adapterar fostret sig till omgivningen genom epigenetiska mekanismer, vilket kan leda till permanenta ändringar i endokrina axlar. Tidigt i graviditeten bidrar placenta till reglering av fetal testosteronproduktion och placentaldysfunktion kan ge ökad risk för både hypospadi och tillväxthämning (3). Flera studier har visat påverkad binjure- och gonadsekretion hos SGA barn. Tidigare pubertetsstart rapporteras hos korta SGA barn jämfört med korta barn med normal födelsevikt. Dessutom har barn med låg

födelsevikt en snabbare skelettmognad och maximal tillväxthastighet vid tidigare pubertetsstadier (4). Sämre tillväxtpurt under puberteten rapporteras hos korta SGA barn både med och utan tillväxthormonbehandling. Trots normal body mass index, har SGA barn som gjort en spontan catch-up tillväxt, ökad förekomst av visceralt fett under tidig skolålder (5). Det viscerala fettet är viktigt för aromatasaktivitet och därmed omvandlingen av androgener till östradiol. Vuxna män som fötts SGA har ökad risk för mindre testikelvolym, högre östradiolnivåer och ökad förekomst av infertilitet tydande på avvikande könssteroidsekretionsmönster även i vuxen ålder.

Sammanfattningsvis tyder data från flera studier på ett samband mellan låg födelsevikt, könssteroidsekretionsmönster och pubertal längdtillväxt. I vilken utsträckning och genom vilka mekanismer intrauterin tillväxthämning är associerad till könssteroidsekretionsmönster under barndom och pubertet är inte fullständigt klarlagt även om epigenetiska mekanismer verkar spela roll. Sambandet är komplext och barn med låg födelsevikt är en heterogengrupp där olika subgrupper har olika förutsättningar för könssteroidsekretion och pubertal längdtillväxt.



(Fig 1) Längdtillväxtkurvor för två pojkar med Silver-Russell syndrom. Den översta längdkurvan visar tillväxt för en patient som har ett bra svar på tillväxthormonbehandling och normal tillväxt under puberteten, resulterande i förväntad slutlängd. Den nedersta längdkurvan visar ett bra tillväxtsvar på tillväxthormonbehandling, men dålig längdtillväxt under puberteten och kort slutlängd hos en pojke med hög östradiol koncentration prepubertalt. Illustration: artikelförfattaren.

Referenser

1. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliok J, et al. Diagnosis and management

- of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* (2017) 13:105-24. Epub 2016/11/04. doi: 10.1038/nrendo.2016.138.
2. Kvernebo-Sunnergren K, Ankarberg-Lindgren C, Akesson K, Andersson MX, Samuelsson L, Lovmar L, et al. Hyperestrogenism Affects Adult Height Outcome in Growth Hormone Treated Boys With Silver-Russell Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2018) 9:780. Epub 2019/01/10. doi: 10.3389/fendo.2018.00780.
3. Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, Adachi T, Nakabayashi M, Amamiya T. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias. *J Pediatr Surg* (2008) 43:358-61. Epub 2008/02/19. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.046.
4. Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-van Waarde WM, Rotteveel J, Oostdijk W, et al. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2015) 82:854-61. Epub 2014/11/21. doi: 10.1111/cen.12677.
5. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Suarez L, de Zegher F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypodiponectinemia between six and eight years of age. *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94:3696-9. Epub 2009/09/10. doi: 10.1210/jc.2009-0789.



SRS är ett ovanligt, epigenetiskt och kliniskt heterogent tillstånd och två viktiga kriterier för diagnos är svår intrauterin tillväxthämning och påverkad postnatal tillväxt. Triangulär huvudform och mjukt formade ansiktsdrag är karakteristiskt för Silver-Russell syndrom. Foto: Wikipedia

Kjersti Kvernebo Sunnergren
överläkare, Barn- och ungdoms-
medicinska kliniken, Länssjukhuset
Ryhov, Jönköping. Doktorand
Göteborgs universitet

E-mail:
kjersti.kvernebo.sunnergren@rjl.se





I många fall ställs diagnosen DSD redan i nyföddhetsperioden på grund av avvikande yttre genitalia, men DSD-tillståndet kan ge symtom först i tonåren med utebliven eller avvikande pubertetsutveckling. Foto: Wikipedia

Pubertet vid Disorder of sex development (DSD)

Barn och ungdomar med DSD, avvikande könsutveckling, har avvikelser som påverkar gonadernas, testiklarnas eller ovariernas, funktion eller könsorganens utveckling på annat sätt. I många fall ställs diagnosen redan i nyföddhetsperioden på grund av avvikande yttre genitalia men DSD tillståndet kan ge symtom först i tonåren med utebliven eller avvikande pubertetsutveckling. Barn som identifieras tidigt följs under uppväxten, oftast av ett multidisciplinärt team vid en barnendokrinmottagning. Barnet och familjen kan tidigt förberedas på att behandling kan bli nödvändig under puberteten och man kan planera för det vid adekvat ålder.

Könskromosomavvikelser är relativt vanliga tillstånd. Flickor med Turners syndrom (1/2500) kan, om de har en 45,X/46,XX mosaicism, ibland komma spontant i pubertet och även få egna biologiska barn. En 45,X/46XY mosaicism kan däremot inte leda till ovariutveckling och ger dessutom ökad cancerrisk vilket gör att gonaderna tas bort.

Vid Klinefelter syndrom (1/700) får pojkarna en normal pubertetsstart, ibland med mer uttalad gynekomasti. Initialt ökar testikelvolymer men under puberteten går testiklarna under och som vuxna har dessa män alltid små testiklar. Män med Klinefelter syndrom diagnostiseras oftast inte under barnåren, en del får diagnos i puberteten andra i samband med utredning för ofrivillig barnlöshet och många kommer aldrig till diagnos.

Flickor med utebliven pubertetsutveckling kan ha fullständig gonadysgenesis och 46,XX eller 46,XY kromosomuppsättning. Dessa flickor har uterus eftersom de saknar Sertoliceller som annars skulle producera AMH (anti müllerian hormone). Pubertetsinduktion och livslång hormonbehandling är nödvändig. Komplet androgenokänslighet, CAIS, (förekommer hos 1/100 000) beror på avsaknad av androgenreceptor som kodas av en gen på X-kromosomen. Det leder till kvinnlig pubertetsutveckling och sparsam könsbehåring hos personer med 46,XY kromosomer. Gonaderna, d v s testiklarna, utvecklas i stort sett normalt och producerar därför normala mängder AMH vilket gör att dessa kvinnor saknar livmoder och inte får menarche.

Orsaken till Mayer Rokitansky Küster Hauser syndrom, uterus ap-

lasi, är i de allra flesta fall inte känd. Det är en relativ vanlig avvikelse, 1/4500 flickor, och diagnosticeras oftast i tonåren när flickan inte får menarche trots normal pubertetsutveckling i övrigt.

Partiell gonadysgenesis och 46,XY karyotyp eller 45X/46,XY ger mycket varierande bild, med stor variation i virilisering från manlig till kvinnlig fenotyp. Det gör att hormonbehandling måste individualiseras och speciell hänsyn tas till personens egna önskemål och könsidentitet. Personer med partiell androgenokänslighet, PAIS, och 46, XY karyotyp har olika grader av prenatal maskulinisering av genitalia, d v s hypospadi av varierande svårighetsgrad. Många av dessa pojkar har därför opererats under barnåren. Det är inte alla som har genomgått en utredning och fått molekylärgenetisk diagnos, och då kan symtomen på androgen receptor defekten bli tydliga först under puberteten. Kombinationen av en bristande maskulinisering av genitalia, sparsam pubesbehåring och en uttalad gynekomasti bör inge misstanke. Symtomen beror på en tydlig övervikt för östrogen när testosteronet som produceras i testiklarna aromatiserar till östrogen.

En speciell situation kan uppkomma vid odiagnostiserad 5alfa-reduktas brist eller 17betaHSD brist för de som har vuxit upp som flickor. Under puberteten aktiveras isoenzym som gör att testosteron och DHT kan produceras vilket resulterar i virilisering. Det är inte ovanligt att detta leder till att personen också beslutar sig för att byta könstillhörighet.

KOM I HÅG:

Symtom som ska inge misstanke:
 Utebliven, avstannande eller avvikande pubertetsutveckling
 Kortvuxenhet
 Ljumskräck hos flicka, sparsam könsbehåring
 Utebliven menarche, primär amenorre
 Virilisering med klitoris tillväxt
 Ökad eller mindre behåring än förväntat
 Uttalad gynekomasti
 Små testiklar

Utredning, som första steg:
 Noggrann klinisk undersökning
 Anamnes
 Pubertetshormoner, morgonprover
 Karyotyp
 Ultraljud, gonader lilla bäcken
 Överväg att ta kontakt med DSD team

Referenser

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006 Jul;91(7):554-63. Epub 2006 Apr 19. PubMed PMID: 16624884; PubMed CentralPMCID: PMC2082839.
2. Baetens D, Verdin H, De Baere E, Cools M. Update on the genetics of differences of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun;33(3):101271. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.005. Epub 2019 Apr 13. Review. PubMed PMID: 31005504.
3. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Jul;14(7):415-429. doi:10.1038/s41574-018-0010-8. Review. PubMed PMID: 29769693.
4. Ljubicic ML, Jørgensen A, Acerini C, Andrade J, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Cuccaro RT, Darendeliler F, Flück CE, Grinspon RP, Maciel-Guerra A, Guran T, Hannema SE, Lucas-Herald AK, Hiort O, Holterhus PM, Lichardopol C, Looijenga LHJ, Ortolano R, Riedl S, Ahmed SF, Juul A. Clinical but Not Histological Outcomes in Males With 45,X/46,XY Mosaicism Vary Depending on Reason for Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4366-4381. doi:10.1210/je.2018-02752. PubMed PMID: 31127831.
5. Ahmed, S. F. et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin. Endocrinol.* 84,771-788 (2016).

Anna Nordenström, professor och överläkare, barnendokrinologi och medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

E-mail:
anna.nordenstrom@ki.se



VISSA FRÅGOR HAR INGA ENKLA SVAR.

Varje dag blir vi kontaktade av ensamma och utsatta unga som vill att någon vuxen tar dem på allvar. Smsa bris50 till 729 09 så ger du 50 kronor och hjälper oss att fortsätta svara.

90 SVENSK INSAMLINGS KONTROLL

BRIS



Foto: iStock

Puberteten efter cancerbehandling under barndomen

Det är vanligt med pubertetsstörningar hos barn efter cancerbehandling. Detta kan innebära att puberteten startar för tidigt, är försenad, att den avbryts eller aldrig startar. Vilken påverkan som ses beror på typ av tumör, eventuell operation, strål- eller cytostatikabehandling, men även på barnets ålder och individuella genetiska känslighet. Avvikande pubertet kan bero på att styrningen från hypothalamus/hypofys påverkats eller att testiklar eller ovarier skadats

Hypothalamus/hypofys-påverkan

En skada inom hypothalamus/hypofys-området kan orsakas av en tumör, operation eller strålbehandling. Strålpåverkan ökar med tiden och kan debutera många år efter behandling. Vid stråldoser 18-30 Gy mot hypothalamus/hypofys är det vanligt att puberteten startar tidigare. Tumörer nära chiasma men även hydrocefalus är särskilda riskfaktorer för tidig pubertetsstart, det är också vanligare hos flickor och vid högre BMI. Ungefär 10-15 procent av barn som behandlats för cancer riskerar en för tidig pubertetsstart (1). Vid kranial stråldos >30 Gy mot hypothalamus/hypofys kan vissa barn få en för tidig pubertetsstart, medan andra får en försenad pubertet, särskilt om det gått många år sedan strålbehandlingen gavs. Vid långtidsuppföljning riskerar 10-20 procent att utveckla LH/FSH-brist (1,2), vid högre stråldoser och längre uppföljningstid ökar risken.

Testikelskada

Testiklarna kan skadas direkt av både strålning och cytostatika. Leydigcellerna som producerar testosteron är mindre känsliga för strålning än de spermieproducerande cellerna, dock innebär stråldoser >12 Gy mot testiklarna en risk för bristande testosteronproduktion. Alkylerande cytostatika medför risk för påverkad spermieproduktion, men det finns inget som stöder att enbart cytostatikabehandling leder till nedsatt testosteronproduktion (2). Vid långtidsuppföljning riskerar ca 25 procent av pojkar som behandlats för barncancer att utveckla testosteronbrist (3). Högt LH och lågt testosteron påvisar en testosteronbrist, då ses också en utebliven pubertetsprogress och bristande maskulinisering.

Ovarieskada

Ovariet är mycket känsligt för strålning, även vid låga doser <2 Gy. Helkroppsstrålning >10-12 Gy ger en mycket hög risk för skada. Både hormonproduktion och fertilitet påverkas samtidigt. Unga flickor har en något mindre risk för en total ovarieskada, troligen p g a att de har fler äggceller. Alkylerande cytostatika medför en ökad risk för nedsatt ovariefunktion, det finns ingen säker tröskeldos, känsligheten tycks variera mellan olika individer.

Bland flickor som behandlats för barncancer riskerar drygt 10 procent en ovarieskada vid långtidsuppföljning (4). AMH som produceras i ovariets preantrala och antrala folliklar korrelerar till ovariefunktionen. Under den akuta cancerbehandlingen sjunker nivåerna, men vid bevarad ovariefunktion återhämtar sig AMH-nivåerna inom några månader. Omätbart AMH två år efter avslutad cancerbehandling medför sannolikt stor risk för bestående nedsatt ovariefunktion (5). Högt LH och FSH, lågt östradiol och AMH är tecken på östrogenbrist, liksom utebliven pubertet, bristande pubertetsprogress eller amenorré.

Uppföljning

Alla barn som genomgått en möjlig gonadskadande behandling behöver regelbunden uppföljning för att se om de startar sin pubertet i normal tid och att puberteten fortsätter. Det är viktigt att känna till att pojkar som fått gonadskadande behandling kan ha en sämre testikel-tillväxt under puberteten. Trots liten testikelvolym kan de ha kommit långt i sin pubertet. Man bör därför hos pojkar vara särskilt uppmärksam på genitaltillväxt som tecken på fortskridande pubertet och även följa morgonblodprov för LH, FSH och testosteron. Se faktaruta.

FAKTA 1 Uppföljning

Alla flickor och pojkar som genomgått cancerbehandling: Årlig bedömning av pubertetsutveckling och längdtillväxt tills puberteten är genomgången.
Pojkar som erhållit gonadskadande behandling: Årlig kontroll av morgonblodprov för LH, FSH, SHBG, testosteron från 10 års ålder, under pubertetsutvecklingen och vid 18 års ålder.
Flickor som erhållit gonadskadande behandling: Årlig kontroll av morgonblodprov för LH, FSH, SHBG, känsligt östradiol (eventuellt AMH) från 9 års ålder, under pubertetsutvecklingen och vid 18 års ålder.

FAKTA 2 Förkortningar

LH: luteiniserande hormon
FSH: follikelstimulerande hormon
AMH: Anti-Mülleriskt hormon
Gy: Gray

Referenser

1. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, Murad MH. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2761-2784.
2. Nationellt vårdprogram för långtidsuppföljning efter barncancer. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/barn/vardprogram/>
3. Isaksson S, Bogefors K, Ståhl O, Eberhard J, Giwercman YL, Leijonhufvud I, Link K, Øra I, Romerius P, Bobjer J, Giwercman A. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Mar;88(3):432-441.
4. Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, et al. Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: a report from the St. Jude Lifetime Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2242-2250
5. Mörse H, Elfving M, Lindgren A, Wölner-Hanssen P, Andersen CY, Øra I. Acute onset of ovarian dysfunction in young females after start of cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Apr;60(4):676-81.

Maria Elfving, överläkare och docent, VO Barnmedicin Skånes universitetssjukhus.

E-mail:
maria.elfving@med.lu.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



Foto: iStock

Flickors pubertetsutveckling och substitutionsbehandling med 17 β -östradiol

Målet är att efterlikna fysiologisk pubertet, d v s normal östradiolnivå och dygnsvariation. Hållbarhet för klippta östrogenplåster, uppnådda serumnivåer av östradiol och effekt på bröstutvecklingen är kartlagda, men läkemedel avsedda för barn saknas.

Normal pubertet

Tanners stadiindelning av bröstutvecklingen används fortfarande för klinisk pubertetsbedömning. Därtill är serumkoncentration av östradiol, inklusive dess dygnsvariation, vid respektive bröststadium känd (Fig), (1).

Hos majoriteten flickor har bröstutvecklingen startat före 13 års ålder. Hur puberteten initieras är fortfarande oklart, även om dess olika stimulerande steg kartläggs alltmer. Från hypothalamus stimuleras hypofys att insöndra FSH och LH, vilka stimulerar ovariet att producera östradiol, det hormon som påverkar bröstutveckling, uterusutveckling och tillväxten tillsammans med effekter på bl a hjärta och kärl, skelett och på hjärnan. Östradiol i låg koncentration är tillväxstimulerande (2), medan högre koncentrationer medför slutning av tillväxtplattan. Högsta tillväxthastigheten föreligger normalt i stadium B2-3. Första vaginala blödning kommer oftast i stadium B4. Kroppsbehåring stimuleras av androgena hormoner vilka kommer från binjurarna, med tillskott från ovarierna småningom. Granskning av tidigare och aktuella tillväxtdata tillsammans med klinisk undersökning ger således en god uppfattning om flickans pubertetsmognad och därmed god grund för tillväxtbedömning.

Vid ett antal tillstånd får inte flickan en spontan pubertetsutveckling. Det kan vara pga insufficiens i hypothalamus eller hypofys (till följd av kromosomvariationer, efter hjärntumör eller dess behandling) eller till följd av gonadinsufficiens (t ex Turners syndrom, androgenokänslighetssyndrom, autoimmunitet eller p g a kemoterapi vid onkologisk behandling). Oavsett orsak är behandlingsmålet att inducera sekundära könskaraktistiska tillsammans med normal tillväxtpurt

och övriga generella effekter av östrogen. Tidpunkten bör helst vara nära den friska flickans pubertetsålder (11-12 år), men påverkas förstås av diagnosålder och grundtillstånd.

Idag strävar vi efter fysiologisk östrogensubstitution, d v s att använda naturligt 17 β -östradiol, efterlikna dygnsvariationen samt undvika leverpassage. Detta uppnås genom att använda matrixplåster som har jämn fördelning av 17 β -östradiol över sin yta. Plåstren är gjorda för substitution till postmenopausala kvinnor med önskad serumkoncentration 10-20 ggr högre än den unga flickans, men genom att använda väldefinierade mindre bitar av plåstret, med visat bibehållt östradiol (3) samt initialt applicera det 10-12 timmar över natten så kan dygnsrytmen efterliknas med tillfredsställande effekt på bröstets form (4). Dos och applikationstid ökas successivt (4). Eftersträvat S-östradiolnivå i stadium B4-5 post menarke bör för normal uterusutveckling vara högre än den vi accepterade historiskt; målet är nu S-östradiol 150-450 pmol/L, vilket ofta kräver plåsterdos 50-75(-100) μ g/24timmar. Kvalitetskontroll i form av uppföljning av uterusstorlek och skelett bör ske, minst vid fullföljd pubertet.

I vilken fas bör substitution av progesteron påbörjas? Vetenskaplig kunskap är begränsad, men sen introduktion av progesteron kan vara gynnsam för uterustillväxt och bröstcancerrikt, först då S-östradiol nått målnivån och genombrottsblödningar blivit störande (ESPE Turner Syndrome working group, 20190919, diskussion).

Internationellt kunskapssamlade

Till följd av att det är oklart om transdermal eller oral tillförsel av 17 β -östradiol verkligen gör någon skillnad för bröst, uterus, längdtill-

Bröstutveckling och serumnivåer av östradiol

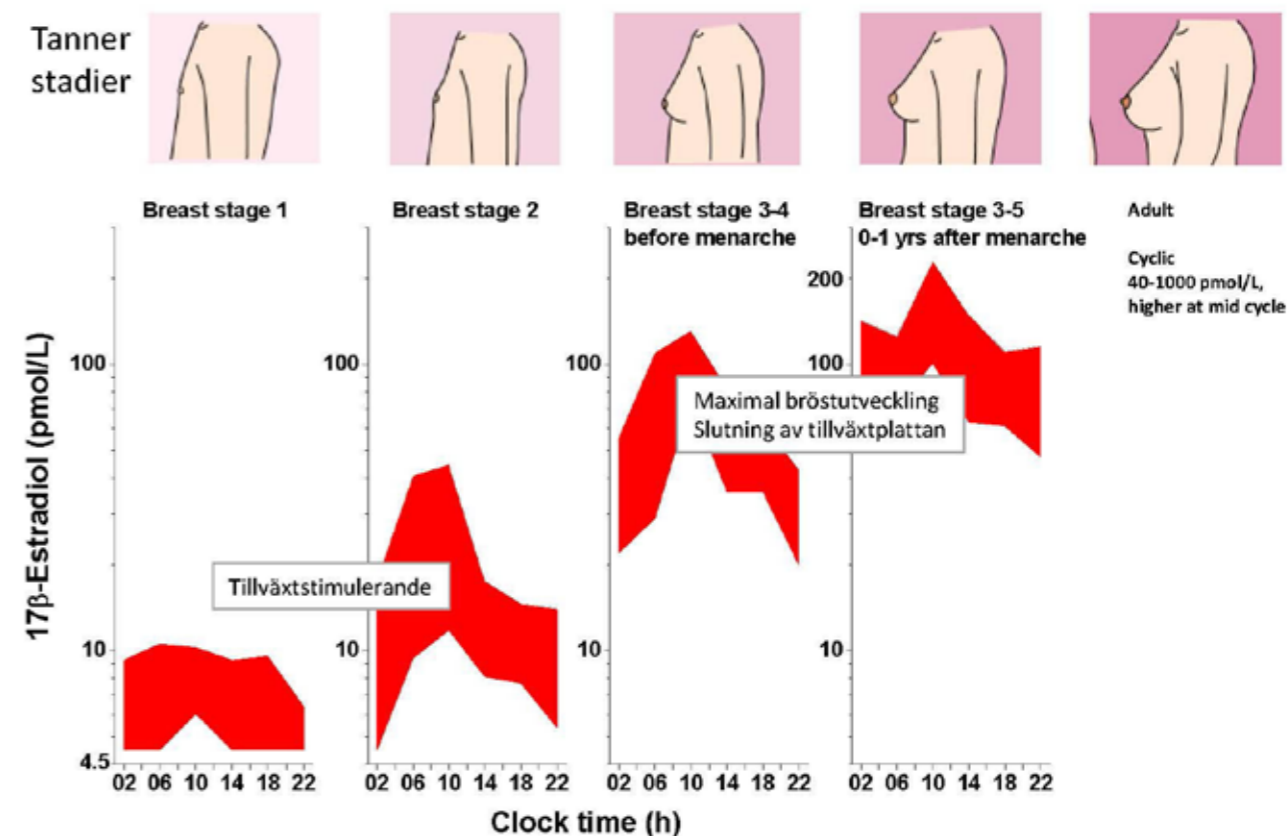


Fig 1: Modifierad bild från Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. Estradiol in pediatric endocrinology. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132:978-80.

Illustration: artikelförfattarna.

växt, blodtryck och framtida hälsa planeras en europeisk-international insamling av data från pubertetsinduktion av flickor med Turners syndrom (5). Det råder idag enighet om att syntetiskt långverkande etinyl-östradiol inte bör användas vid substitutionsbehandling, p g a ofysiologisk östrogeneffekt och risk för biverkningar. Fortfarande saknas kunskap kring flickans pubertetsinduktion samt den unga kvinnans optimala östradiol- och progesteronsubstitution.

Referenser

1. Norjavaara E, Ankarberg C, Albertsson-Wikland K. Diurnal rhythm of 17 β -estradiol secretion throughout pubertal development in healthy girls: evaluation by a sensitive radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4095-4102.
2. Albin AK, Niklasson A, Westgren U, Norjavaara E. Estradiol and pubertal growth in girls *Horm Res Paediatr* 2012;78:218-225.
3. Ankarberg-Lindgren C, Gawlik A, Kriström B, et al. Estradiol matrix patches for pubertal induction; stability of cut pieces at different temperatures. *Endocrine connections* 2019;8:360-66.
4. Ankarberg-Lindgren C, Kriström B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for pubertal induction in girls, a clinical observational study. *Horm Res Paediatr* 2014;81:239-44.

5. Donaldson M, Kriström B, Ankarberg-Lindgren C, et al. Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy *Horm Res Paediatr* 2019;91:1-11.

Berit Kriström är överläkare och barnendokrinolog samt docent i pediatrik vid institutionen för Klinisk Vetenskap, Umeå Universitet.

E-mail:
Berit.krstrom@umu.se



Carina Ankarberg Lindgren (se bild sid 13), Biomedicinsk analytiker, med dr, kvalitetsansvarig på Tillväxtlaboratoriet Avd för pediatrik, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

E-mail:
carina.ankarberg-lindgren@gu.se



En bland flera vanliga orsaker till försenad pubertetsutveckling hos pojkar, är högintensiv träning.
Foto: iStock

Pubertetsinduktion hos pojkar - när kroppen själv inte vill växa upp

Pubertetsstart hos svenska pojkar sker i genomsnitt vid 12 år (intervall 9-14 år). Skattning av genitalutveckling och testikelvolym med orchidometer görs för klinisk pubertetsbedömning. Självsattning är en osäker metod med risk för över-skattning av testikelstorlek (1).

Redan vid testikelvolym om 3 mL ses nattligt ökad sekretion av gonadotropiner och morgon-testosteron >1 nmol/L mätt med högkänslig metod (2) Om puberteten inte startat vid 14 år, definieras den som bristande och bör utredas även om ärftlighet är vanligaste etiologin. Pojkar med bristande pubertetsutveckling har ofta låg självkänsla och därför är tillståndet angeläget att behandla, en mycket tacksam uppgift då sluteffekten brukar bli god.

Vanligaste orsakerna till bristande pubertetsutveckling är:

- Försenad - ärftliga orsaker, högintensiv träning, undernutrition, kronisk sjukdom.
- Avstannande- 'pubertal arrest', testikelskada, Klinefelters syndrom (xxy).
- Utebliven- hypogonadotrop hypogonadism, testikeldysfunktion, strål- samt cytostatikaorsakad.

Utredning och provtagning av bristande pubertetsutveckling

Provtagning för hormonella analyser bör ske innan 09.00 eftersom gonadotropiner och testosteron har sina dygnsmaximum nattetid eller tidigt på morgonen. Thyroideastatus och glutenprov kontrolleras. Morgon LH >0.1 IU/L signalerar aktiv hypofys och pubertetsstart men säger inget om pubertetstempot. Patologiskt förhöjt LH signalerar testikelskada eller perifer pubertet (oavhängigt av hypofysära gonadotropiner). Ett patologiskt högt FSH ses vid Sertolicellsskada och nedsatt spermiefunktion. Vid testosteron-värde >3 nmol/L kan tillväxtpurt förväntas inom några månader pga stigande östrogen-nivåer.

Ingen klinisk utredning eller provtagning kan skilja mellan hypogonadotrop hypogonadism (utebliven pubertet pga hypothalamisk eller hypofysiär orsak) och pubertas tarda (fysiologiskt sen pubertet) (3). Faktorer som talar för hypogonadotrop hypogonadism är avsaknad av luktsinne (Kallmans Syndrom), mikropenis, mycket sen skelettut-

veckling, påtagligt små testiklar i förhållande till ålder och avsaknad av ärftlighet.

Substitution vid bristande pubertetsutveckling

Behandlingen syftar till tillväxtpurt, ökad maskulinisering och ökad livskvalitet. Ökad pubertal tillväxthastighet ses men behandlingen påverkar inte slutlängden (4).

1. Pubertetsinduktion hos pojkar med försenad pubertet:

Traditionellt har induktionen skett av barnendokrinolog med lågdos testosteron-enanthat (Testoviron Depot®) 250mg/mL intramuskulärt (i.m). Licens krävs. I Sverige ges vanligen (50-)75mg/månad i sex månader. Internationellt används doser 25-100 mg i.m i 3-6 månader (5). Durationen av denna låga dos är kortare än en månad, varför den egna produktionen stimuleras mellan injektionerna. Effekten utvärderas efter 6 månader, då ökad maskulinisering samt pubertal tillväxtpurt ses som effekt av given behandling men inte alltid testikeltillväxt. Fortsatt utveckling av testikelstorlek och längdtillväxt bör kontrolleras efter 3-6 månader. Vid utebliven tillväxt av testiklarna bör diagnosen omprövas. Vid utebliven tillväxtpurt kontrolleras thyroideafunktion och tillväxthormoninsöndring - eventuellt behöver hela hypofysfunktionen utredas.

Hos pojkar som inte kan acceptera intramuskulära injektioner kan testosterongel (Tostrex®) vara ett alternativ men det kräver upprepade koncentrations-bestämningar, så att inte dosen blir för hög. F.n. pågår studier i Sverige där man jämför testosteronenanthat varje månad med långverkande testosteronundekanoat (Nebido®) var 3:e månad.

2. Pubertetsinduktion hos pojkar med avsaknad av pubertet:

Hos pojkar med testosteron <1 nmol/L och små testiklar startas induktion med testosteronenanthat i.m 50mg 1g/per månad. Under 18-24 månader ges upptrappande doser till 250mg/månad. Efter 24 månader byts preparat till testosteronundekanoat som ges i.m. var 3:e månad. Patienten bör informeras om att ingen testikeltillväxt förväntas, till skillnad från stimulerad spermieproduktion vid rekombinant FSH. Svenska endokrinologer prövar en sådan behandling inom studier. Internationellt finns studier med GnRH infusioner via pump för att få en testikel-tillväxt.

Referenser

1. Elder, C.J., et al., A simulation study assessing the accuracy and reliability of orchidometer estimation of testicular volume. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019. 90(4): p. 623-629.
2. Ankarberg-Lindgren, C. and E. Norjavaara, Changes of diurnal rhythm and levels of total and free testosterone secretion from pre to late puberty in boys: testis size of 3 ml is a transition stage to puberty. *Eur J Endocrinol*, 2004. 151(6): p. 747-57.
3. Boehm, U., et al., Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2015. 11(9): p. 547-64.
4. Wehkalampi, K., et al., Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res*, 2007. 68(2): p. 99-104.
5. Delemarre, E.M., B. Felius, and H.A. Delemarre-van de Waal, Inducing puberty. *Eur J Endocrinol*, 2008. 159 Suppl 1: p. S9-15.

Martin Österbrand, Barnläkare,
NÄL, Trollhättan

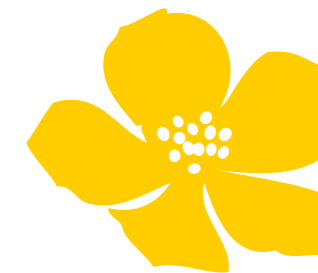
E-mail:
martin.osterbrand@vgregion.se



För 700 spädbarn
går solen ned
alldeles för tidigt.

www.solvanda.nu

Plusgiro: 90 02 12 - 2



SPÄDBARNSFONDENS
solvanda

Martin är en av årets Rosén von Rosenstein-pristagare

Till Rosén von Rosensteins ära delas vart femte år Rosénmedaljer ut i Uppsala. Medaljerna delas ut till tre internationellt framstående pediatriker. I år är en av dem Martin Ritzén.

Under 70-talet blev han Sveriges första professor i barnendokrinologi, men framför allt har han haft en viktig roll i uppbyggnaden av klinisk utbildning rörande hormonella sjukdomar hos barn. Rosén von Rosenstein - prisföreläsningar och utdelning av medaljerna ägde rum den 27 september i Uppsala.

Du har nyligen blivit hyllad med ett fint pris, Rosén von Rosensteinspris, var det något du överraskades över eller hade du någon aning? Var befann du dig när du fick meddelandet från priskommittén?

– Nej, jag hade inte alls tänkt på den möjligheten, och blev därför mycket överraskad och glad när jag fick ett mejl från priskommittén. Numera sker ju den mesta kommunikationen via nätet, jag satt hemma vid datorn!

Hur kom det sig att du började intressera dig för barnläkaryrket och just endokrinologi?

– Efter att ha gått igenom alla kurser under läkarutbildningen och fått höra hur viktig och allomfattande just den specialitet som just då undervisades var, så blev jag mycket belåten med den sista kursen – den i pediatrik! Inom pediatriken ser vi på hela individen och en barnläkare måste kunna bedöma alla organ hos barnet; inte bara t ex hjärna, ögon, öron, lungor, tarm, skelett, e t c var för sig!

– Jag var när jag gick barnkursen redan doktorand (motsvarande) vid en preklinisk institution, den i Medicinsk Cellforskning och Genetik, där jag senare också disputerade för doktorsgrad. Endokrinologin är en utpräglat analytisk vetenskap, både i diagnostik och behandling. Det passade utmärkt för en person med just avslutad forskarutbildning. Det mesta inom endokrinologin rör kommunikation mellan celler och organ; därför kan nästan alla funktioner i kroppen inrymmas inom endokrinologi. Vare sig det gäller autokrina (inom en cell), parakrina (mellan celler) eller endokrina (mellan organ) signaler.

Vilket är ditt starkaste minne under din tid som barnläkare och endokrinolog?

– När Judson Van Wyk, min senare mentor från Univ. of North Carolina, Chapel Hill, var i Sverige höll han ett seminarium där han bl a beskrev symptomen för en sjukdom som ännu inte var påvisad! Bara genom logiskt resonemang kunde han förutsäga vilka symptom en sådan patient skulle ha, när hen väl var identifierad! Den logiken imponerade på mig och band mig definitivt till endokrinologin.

– Jag kunde senare tillsammans med medarbetare göra några viktiga upptäckter som gäller manliga könshormoners biologiska verkningsmekanismer. Men den studie som gett mest tillbaka från patienter och deras föräldrar var när vi kunde visa vilka gynnsamma effekter tillväxthormonbehandling har för barn med den sällsynta sjukdomen Prader-Willis syndrom. Fram till dess fanns ingen verksam behandling mot deras fetma och bristande längdtillväxt. Äntligen kunde vi erbjuda något annat än tröstande ord, och föräldrarna visade sin mycket stora uppskattning! Ann Christin Lindgren skrev sin doktorsavhandling om detta.

– När molekylärbiologin började få en trevande användning inom kliniken började ett mycket givande samarbete med avdelningen för klinisk genetik vid KS. Det första projektet gällde att definiera den genetiska skada som ger upphov till s k medfödd binjurehyperplasi, CAH. Den forskningslinjen har successivt utvecklats till att bli ett världsledande centrum för CAH och andra rubbningar i steroidom-

sättningen. Flera av mina forskningsområden har utvecklats vidare vid Barnendokrinologiska laboriet, med många mycket duktiga medarbetare, nu professorer med egna framgångsrika forskargrupper. Att se sina yngre medarbetare utvecklas har varit det mest tillfredställande en gammal forskare kan uppleva!

Vilka förebilder har haft speciell betydelse för dig under din karriär? Varför?

– Jag har haft turen att ha flera framstående chefer under åren. Först giganten inom cellbiologi, professor Torbjörn Caspersson, sedan Rolf Luft som skapade ett mycket framstående forskningslaboratorium vid KS, sedan John Lind, som med sin empati och vänliga sätt visade hus en barnläkare bör uppträda. Mest har nog den jag nämnde tidigare, Judson van Wyk, betytt. Han kunde förena empati med skarpsinnet och en smittande entusiasm för forskning.

Någon specifik debattfråga som du haft speciellt starkt engagemang för under årens lopp. Varför har just denna fråga varit viktig?

– När en 17-årig kvinnlig löpare från Sydafrika överlägset vann världsmästerskapet i 800 meter löpning vid VM i friidrott i Berlin 2009 anklagades hon av medtävlare, media och t o m av en representant för internationella friidrottsförbundet för att "kanske är hon en man". Då blev jag upprörd. Det kunde ha varit en av mina patienter med en medfödd variant av könsutveckling. Jag mötte media genom några artiklar och intervjuer, vilket medförde att jag fick i uppgift av Internationella Friidrottsförbundet, IAAF, att föreslå regler för att definiera vilka som kan tävla i den kvinnliga kategorin. Mina föreslagna regler blev accepterade, men debatten fortsätter med min medverkan ännu 10 år senare.

FAKTA Nils Rosén von Rosenstein

- Född 1706, är en av de mest betydelsefulla läkarna i den medicinska historien. Han var verksam som akademisk lärare och blev senare professor i Uppsala. Rosén von Rosenstein la grunden till en ny läkarutbildning som kom att användas under lång tid.
- Känd som "Pediatrikens Fader" bland barnläkare runt om i världen. År 1764 publicerade han den första läroboken i pediatrik. Boken översattes till tio språk. Den användes i sin ursprungliga form inom läkarutbildningen långt in på 1800-talet.
- Till Rosén von Rosensteins ära delas vart femte år Rosénmedaljer ut i Uppsala till tre internationellt framstående pediatriker.

Margareta Munkert Karnros
E-mail:
info@barnlakaren.se



Nominera till årets Rolf Zetterström-pris!

Årets Rolf Zetterströmpris kommer att tilldelas den BLF-medlem som skrivit den bästa medicinska doktorsavhandling som försvarats under 2019. Vem som helst kan nominera. För att avhandlingen ska vara aktuell för priset krävs att respondenten är barnläkare eller blivande barnläkare och medlem i BLF. Prisutdelningen sker under Barnveckan i Växjö, 30 mars-2 april, 2020.

Nominering med motivering (max 1 sida), avhandling, samt ingående delarbeten kombinerad till en pdf-fil sänds till adress: synnove.lindemalm@sll.se senast kl 23.59 den 1:e februari, 2020.

Bokrecension:

Klättra så högt du vill för du är ju ändå redan död

Författare: Lina Schollin Ask
Antal sidor: 201
Förlag: Norstedts
Utgivning: Augusti 2019
ISBN: 9789113096285



Lina Schollin Ask
Foto: Kajsa Göransson

Föräldraskapet fortsätter även om det inte syns, orden formuleras under en minnesstund där namnet på över hundra saknade barn läses upp. Paus mellan varje namn och två klockor som klingar mot varandra. Ingrid dog oväntat i sömnen en kall januarikväll för drygt tio år sedan, Ingrid som skulle fylla två år när sommaren kom.

Det är sent på kvällen när jag få boken i min hand. Jag tänker att jag borde vänta till helgen, men kan inte låta bli att läsa de första sidorna, sedan går det inte att sluta. Varje ord är en berättelse, varje stavelse förmedlar en känsla. Vissa av sidorna har bara en rad:

Något annat barn fick Ingrids dagisplats. Mer behövs inte.

Smärtan i förlusten måste placeras i svarta lådor – det finns tre. Den första när Ingrid hittas livlös i sängen, försöken att återuppliva. Lina Schollin Ask är barnläkare, och är van vid akuta situationer. *Förlåt vi försökte, Ingrid, men vi kom för sent.* Det finns inga ord för det som händer. Den svarta lådan göms långt in i författarens bröst. Att lämna Ingrid efter avskedet i sjukhusets stilla rum, utgör den andra svarta lådan, begravningen den tredje.

Varje dag måste levas trots att Ingrid är död. Ett nytt liv ska födas. Familj vänner finns nära, tar hand om varandra. Vardagen är långt borta, Lina får vara liten igen, hudlös, skyddas av föräldrar, Ingrids mormor och morfar.

I mars föds lillasyster, sju veckor efter Ingrids död. Syskonvagnen ställs in i ett mörkt garage.

Sommaren kommer, en dag i taget. Oro, andningslarm, en dag i taget. "Ni ska vara snälla mot er själva". "Försök hålla om varandra varje dag", säger psykologen.

Eftermiddagsångest, katastrofkänsla, skuld, Lina och Ingrids pappa håller varandra växelvis, byter av. Obduktionsprotokollet ger ingen orsak till varför Ingrid dog. Öm i käk-muskulaturen efter natten, det är onormalt att överleva sitt barn. Känslor av lättnad när någon be-



kräftar att inte ens en barnläkare kan veta att ett barn som ser friskt ut, snart ska dö.

Vardagen smyger sig på, det blir lättare att trycka undan sorgen, några minuter, några timmar, en dag - få paus. Lina kan skratta oförligt, även om det inte känns som ett riktigt skratt, så finns förmågan. "Försök inte känna skuld när ni är glada", säger psykologen. Ni ska vara snälla mot er själva". Den första svarta lådan öppnas hos psykologen, kvällen och natten beskrivs i detalj, som en bikt, ett samtal som renar. "Till slut kommer de goda minnena ta över", intygar psykologen.

Dödsdagen passerar, första sorgeåret, det går inte över. Gravidmage, en andra lillasyster är på väg. Längtan efter vardag. Sorgen tar tid och kraft. Måste orka, orka vara förälder, orka med varandra, orka med sig själv. Måste framför allt orka med den stora saknaden. Lina söker den inneboende förmågan att återta balansen i livet. Hon återgår till jobbet som barnläkare på akuten, klarar svåra situationer, räddar liv.

Ingrids andra lillasyster föds, stabiliserar med hela sin existens. Åren går. Minnesstunden många år senare, blir en vändpunkt. Att få vara i ett rum där man inte behöver förklara. Föräldraskapet fortsätter även om det inte syns.

Den här boken är fylld av smärta, värme, saknad och kärleken till ett barn som fick leva alldeles för kort tid. Boken beskriver också professionella vårdgivares klokskap och stöd. Goda arbetsledare och medarbetare hjälpte författaren tillbaka till arbetslivet som barnläkare.



Ingela Rådestad, barnmorska, professor, Sophiahemmet Högskola.

E-mail:
ingela.radestad@shh.se

Bokrecension:

Detta är mitt liv

Författare: Rose Lagercrantz (text),
Anneli Furmark (illustratör)
Antal sidor: 201
Förlag: Bonnier Carlsen
Utgivning: 2019
ISBN: 978-91-7803-333-1



Rose Lagercrantz
Foto: Helén Karlsson

Alla vill vi tillhöra gemenskapen. När vi var barn ville vi ha kompisar som ville leka med oss och i skolan ville vi ha kamrater att vara med på rasterna. Som vuxen handlar det mer om att ha någon eller några att dricka kaffe med eller äta lunch med. Men hur känns det för den som uppfattas som annorlunda och som ingen vill vara med? Rose Lagercrantz har skrivit en stark och inklämmande bok om en autistisk flicka som så gärna vill höra till gruppen men som inte riktigt släpps in av kamraterna. Boken gör ibland ont att läsa men på de sista sidorna spirar hopp.

Rose Lagercrantz har under senare år blivit uppmärksammas för sina böcker om Dunne, kongenialt illustrerade av Eva Eriksson. Dunneböckerna älskas av många barn, jag har ett par av dem i min närhet. Nu har Rose, vid sidan av böckerna om Dunne, valt ett annat tema i en stark bok om en autistisk fjortonårig flicka, Sophia. Uppslaget fick Rose genom en mammas berättelse. Berättelsen växte inom författaren och blev till en mycket läsvärd bok.

Detta är mitt liv är en mix av kortroman och seriebilder. För de uttrycksfulla illustrationerna svarar Anneli Furmark. Blandningen av kapitelbok och seriebok gör boken lättillgänglig för skolbarn från mellanstadiet och uppåt, men boken är högst läsvärd även för vuxna. Jag är övertygad om att den som har läst boken, bättre förstår barn med autismspektrumstörning. Själv lärde jag mig mycket av exemplen om det autistiska barnets språkutveckling och kommunikation, faktiskt mer än jag har lärt mig av abstrakta lärobokstexter.

När vi kommer in i berättelsen ska Sophia åka på kollo. Det har hon sett fram emot hela året. Men något blir tokigt när hon ska iväg och Sophia kommer inte med den gemensamma bussen. I stället skjut-



sar mamman henne till kollo den kommande helgen. Det är Sophias fjortondeårsdag och mamma stannar till på vägen och köper tårter till eftermiddagsfikat. Sophia bestämmer sig för att vid tårtan ska hon hålla tal och berätta om sig själv så att kamraterna ska förstå henne. Hon vet inte exakt vad hon ska säga men hon ska i alla fall inleda med: "– Detta är mitt liv". Sedan ska nog resten av talet ordna sig av sig självt. Det gör det inte. Men när det börjar knyta sig av oro i läsarens bröst säger Sophia plötsligt något oväntat som gör att berättelsen slutar i solsken.

Mellan nutidsberättelsen har Rose Lagercrantz och Anneli Furmark sprängt in tillbakablickar på Sophias liv. Tillbakablickar som ökar läsarens förståelse för det autistiska barnet, dessutom befriande utan pekpinna.

Med Detta är mitt liv har Rose Lagercrantz skrivit en stark och inklämmande bok. Hon har en unik förmåga att skapa berättelser som griper tag. Boken gör på flera ställen ont att läsa men på de sista sidorna spirar ändå hopp.

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

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





Illustration: Rebecka Lagercrantz

Julsaga 2019

Jesusbarnet får ligga i karantän i år på grund av alla pedofilskandaler inom katolska kyrkan, varför årets julsaga ägnas åt nästa Dalai Lamas födelse. En grupp tibetanska munkar och präster hade nämligen börjat söka efter en ny Dalai Lama – den fjortonde. Den trettonde var till åren kommen och det var angeläget att få fram en ny. Men nu bestämde man sig för att inte leta efter något begåvat gossebarn i tibetanska byar som förra gången. Det är nya tider och moderna internet- och IVF-tekniker borde provas. Efter att ha scannat igenom nästan alla världens länder kom det buddistiska prästerskapet fram till att begära hjälp från Sverige.

Där bor ett fredsälskande och miljövänligt folk med en framstående f d utrikesminister, som löst internationella kriser i Rimbo. Man vände sig därför till headhunterfirman Michaël Berglund, som rekryterat många sjukhusdirektörer genom åren. Det gällde att få fram arvsanlag från de mest klimataktiva och framtidsoptimistiska individerna som finns i vårt land. Men det var förstås viktigt att nästa Dalai Lama förankras i Tibet och uppfostas som buddist.

Man lyckades få tillgång till DNA med de goda anlagen. Det räckte med att topsa Greta Thunberg och Ola Rosling. Med hjälp av CRISPR-teknik kunde befruktningen utföras på IVF-avdelningen på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Men sen gällde det att hitta en surrogatmamma. Eftersom socialdemokraterna inte tillät detta i Sverige fick man åka till Ukraina med embryot för att hitta ett lämpligt fodral för det blivande barnet. Det gick bra tack vare att man betalade ordentligt. Den aktuella kvinnan mår utmärkt under hela graviditeten. Men för säkerhets skull bestämdes ändå att förlossningen skulle ske i Sverige, varför surrogatmaman åkte hit med turistvisum. Hon anlände i sista stund och sökte sig till förlossningen på Nya Karolinska Universitetssjukhuset Solna. Där var det dock fullt som vanligt och hon avvisades av patientflödeschefen. Värkarna kom allt tätare, varför man försökte hitta något privathem i närheten där barnet kunde födas. Ett av de närmaste var Haga slott varför kvinnan

med några buddistiska munkar åkte dit för en hemförlossning. Securitas-vakterna släppte dock inte in henne, förrän den hyggliche Prins Daniel kom och hänvisade entouraget till ett gemak. Slottets kamartjänare ställde upp och genom att konsultera en nätgynekolog via iPad kunde barnet framföras utan komplikationer natten mellan den 24/12 och 25/12. Det var en stjärnklar och kall natt och klockorna i Solna kyrka ringde över nejden.

Migrationsverket hade dock redan bestämt att kvinnan skulle utvisas den 28/12, Värnlösa barns dag, då Ukraina inte klassas som ett asylland. Tack vare en artikel i Expressen fick man dock anstånd. Den trettonde dagen uppvaktades barnet av tre höga politiker med gåvor. Skolministern Anna Ekström försåg barnet med en surfplatta, enligt Skolverkets rekommendationer om digitalisering av förskolan. Kd-ledaren Ebba Busch Thor överlämnade Selma Lagerlöfs samlade verk, som hon tyvärr inte själv fått som barn. Liberalledaren Nyamko Sabuni skänkte ett inbjudningskort till Micael Bindefelds 80 års-fest. Och så slutade också den här sagan lyckligt.

Hugo Lagercrantz, barnläkare,
chefredaktör för Acta Paediatrica

E-mail:
hugo.lagercrantz@ki.se



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

NOVEMBER

8/11

Buksamrör hos ungdomar Årsta aula, Södersjukhuset, Stockholm

Info: www.barnlakarforeningen.se/kalender/buksmar-tor-hos-ungdomar/

11/11-15/11

ST-kurs i vaccinationer och resemicin, Umeå

Info: www.regionvasterbotten.se/smittykydd/utbildning

12/11

Det nyfödda barnets behov för en positiv utveckling, Svenska Läkaresällskapet, Stockholm.

Info: www.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/2019/10/191112_Inbjudan-Solsticken.pdf

14/11

Barnortopedi i öppenvård (för allmänläkare, barnläkare, skolläkare, fysioterapeuter och naprapater)

Info: www.barnlakarforeningen.se/kalender

15/11

Komplex smärtproblematik, Nya Karolinska, Stockholm

Info: www.barnlakarforeningen.se/kalender/kom-plex-smartproblematik/

21-22 /11

1st Nordic Paediatric Infectious diseases symposium

Info: www.barnlakarforeningen.se/kalender/1st-nordic-paediatric-infectious-diseases-symposium/

30/11-3/12

the 19th FIGIJ World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology, Melbourne

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

DECEMBER

1-3/12

Scholars International Conference on Pediatrics and Neonatology

Info: <https://scholarsconferences.com/pediatrics-neonatology/>

2020

30/3-2/4

Barnveckan 2020, Växjö

Info: <http://www.barnlakarforeningen.se/barnveckan/barnveckan-2020/>

Nästa nummer...

Nästa nummer har temat Forskning och utkommer den 28 januari.

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



God Jul och Gott Nytt År

SÄKERT BEHANDLINGSVAL VID SVÅR FÖDOÄMNESALLERGI

AMINOSYRALÖSNINGEN I NEOCATE-SORTIMENTET:

- ✓ är den **mest studerade** aminosyralösningen
- ✓ är testad i fler än **110 vetenskapliga studier**
- ✓ ger effektiv **symtomlindring**¹



Upptäck hela Neocate-sortimentet av aminosyrbaserade ersättningar för det växande barnet på nutricia.se/neocate

* Balanserar tarmfloran hos födoämnesallergiska spädbarn, så att den liknar den hos friska, ammade spädbarn.²⁻⁴

1. Referenslista ges ut på förfrågan, kontakta info.amnse@nutricia.com 2. Candy DCA, et al. Pediatr Res. 2018; 83:677-86. 3. Fox A et al. Clin Trans Allergy. 2019; 9:5. 4. Wopereis H et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(2):AB53.

Nutricia stöder WHO-koden att bröstmjolk är den bästa födan för spädbarnet. Neocate är livsmedel för speciella medicinska ändamål vid kostbehandling av komplicerad komjölksallergi och multipel födoämnesallergi. Används under medicinsk övervakning.

NUTRICIA
Neocate

HAN ÄR IVRIG ATT
LÄRA SIG NYA SAKER.
GE HONOM HJÄLPEN
HAN BEHÖVER.

För att kunna utvecklas och ta del av allt som livet har att lära, måste man få i sig näringen man behöver. Och då är smaken viktig! MiniMax® är baserad på riktig, ekologisk mjölk och grädde och erbjuder barnet ett näringsmässigt komplett innehåll med goda smaker av choklad, jordgubb och banan/aprikos.

MED
EKOLOGISK MJÖLK
OCH GRÄDDE



DET SKA VARA GOTT ATT VÄXA UPP

Resource® MiniMax® är ett livsmedel för speciella medicinska ändamål och används under medicinsk övervakning. För barn med ökat energibehov, malnutrition, eller i risk för malnutrition eller hämmad tillväxt. Lämplig som enda näringskälla eller kosttillskott från 1 års ålder.



Resource® MiniMax® kan förskrivas på livsmedelsanvisning.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

www.nestlehealthscience.se

 **Nestlé**
HealthScience