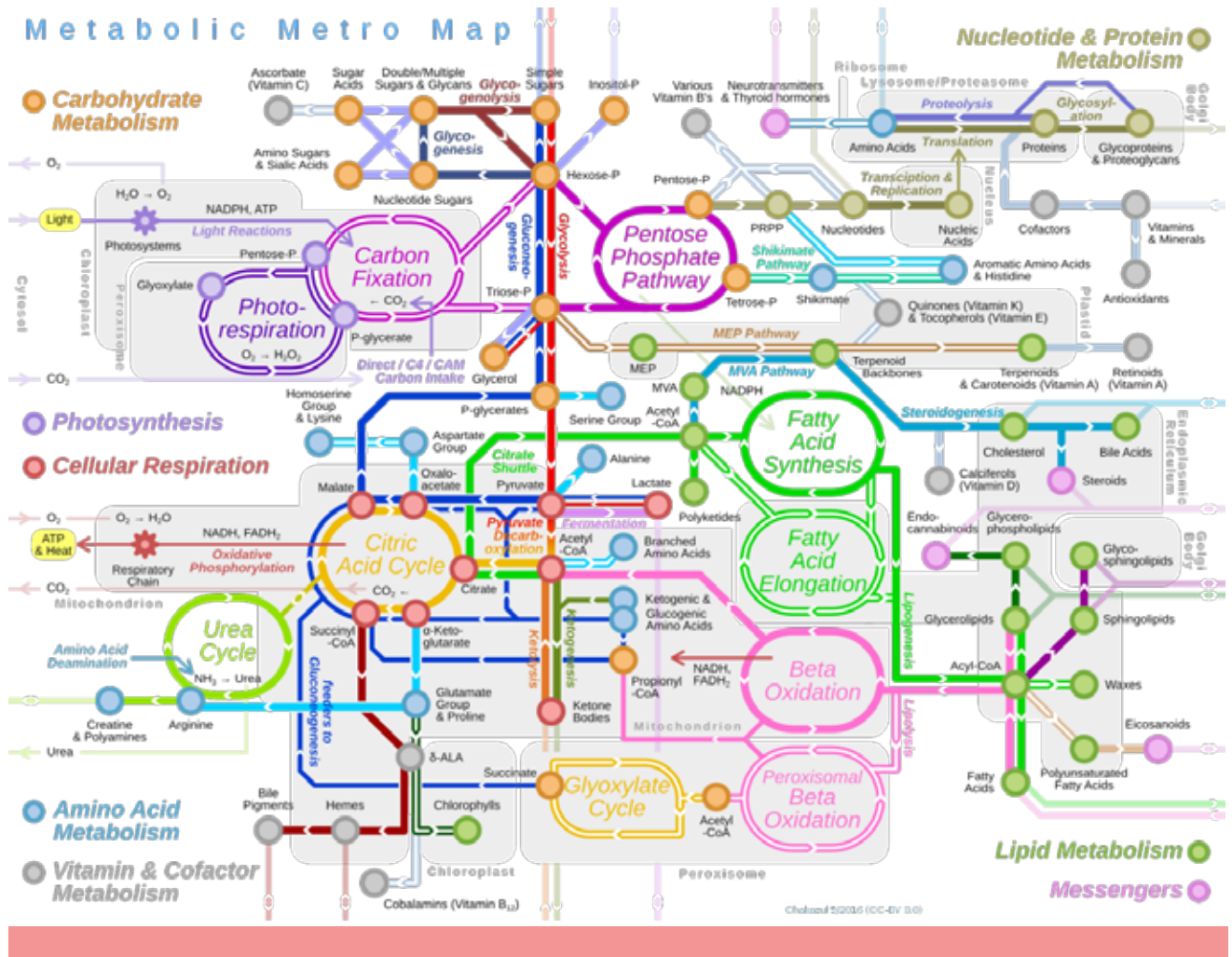


Barnläkaren

NR. 6/2017



Tema | Metabola sjukdomar

Nya läkemedel vid metabola sjukdomar

Cystisk fibros – inte längre en barnsjukdom

Kultur: Edvard Munchs Det syke barn



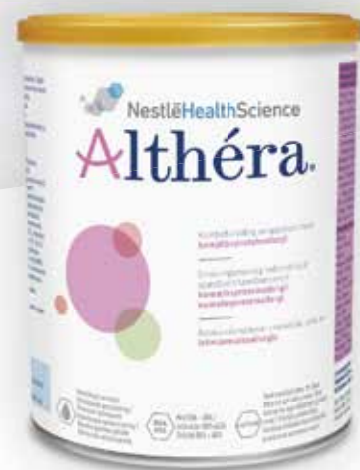
SVENSKA BARNLÄKARFÖRENINGEN
SWEDISH PAEDIATRIC SOCIETY





TRYGGHET ATT VÄXA MED

För små magar
med komjölks-
proteinallergi



Anpassad för att täcka behoven hos spädbarn och lite äldre barn

Althéra är en säker och effektiv symtomlindring vid komjölksproteinallergi, med ett innehåll som följer gällande behandlingsrekommendationer.^{1,2}

Nivåerna av kalcium och vitamin D har anpassats för att täcka behovet hos såväl spädbarn som de lite äldre barnen.³ Det innebär att Althéra kan följa barnet under en längre tid, vilket förenklar både för dig och föräldern.

Althéra är ett livsmedel för speciella medicinska ändamål och ska användas i samråd med sjukvårdspersonal.

VID FRÅGOR

ring vår kundtjänst på
020-32 35 00



Information till hälso- sjukvårdspersonal
www.nestlehealthscience.se

HIGHLIGHTS FROM ACTA PAEDIATRICA SEPTEMBER ISSUE

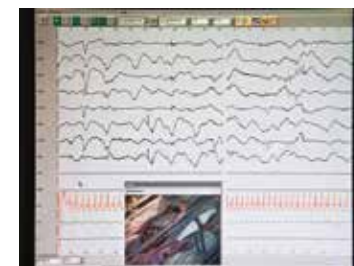
HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

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



Preterm birth needs to be considered a chronic condition throughout life

In this review, Raju et al. report that an overwhelming majority of adults born preterm were healthy and well (1). However, a small, but significant, fraction of them still faced a higher risk of developing neuropsychological and behavioural problems, hypersensitive disorders and metabolic syndrome earlier than their term-born counterparts. The authors maintain that preterm birth needs to be considered a chronic condition, with a slight increase in the risk of long-term morbidities. Therefore, obtaining a birth history from all patients, irrespective of their age, should be routine, as this would help early diagnoses and timely interventions. Nilsson and Ignell discuss the paper (2).



Important EEG features for the assessment of brain maturation in premature infants

This review by Pavlidis et al. describes the maturational features of the baseline electroencephalogram (EEG) in the neurologically healthy preterm infant (3). Features such as continuity, sleep state, synchrony and transient waveforms are described also in extremely preterm infants. Illustrated examples are presented. The review demonstrates the importance of multichannel conventional EEG monitoring for preterm infants as many of the features described are not apparent if limited channel EEG monitors are used.



Changes in perinatal hospital deaths outside the neonatal intensive care unit

Dupont-Thibodeau et al. reviewed perinatal deaths outside the neonatal intensive care unit from 22 weeks of gestation in a Canadian tertiary mother and baby hospital during two study periods of three years between 2000 and 2010 (4). They found that approaches to end-of-life care changed between the study periods. The total number of perinatal deaths increased, while the proportion of foetuses who were alive at the time of their mother's hospital admission, but were subsequently stillborn, decreased. There was also an increase in terminations for congenital anomalies in the second cohort and a decrease in deaths following induced labour and comfort care for foetal anomalies. Norman comments on the findings (5).



Risk factors for executive function difficulties in preschool and early school-age preterm children

Preterm children face a higher risk of developing executive function difficulties than their full-term peers, according to an Australian study by O'Meagher et al. (6). Deficits in executive function influence problem-solving abilities and can have a substantial impact on social and academic function and quality of life. This study identified social risks and, in particular, pointed out that the main carer's education level was a key predictor for cognitive and executive function difficulties in preterm children when they started school. Skranes comments on the findings (7).



Management of bronchiolitis varied between, and within, hospitals

The clinical management of bronchiolitis in infants varied considerably between three Finnish hospitals, according to a study by Elenius et al. (8), as did the use of strict or loose definitions of bronchiolitis. The authors concluded that a stronger commitment to evidence-based bronchiolitis guidelines is needed. Shmueli et al. used different treatment protocols for bronchiolitis in three paediatric wards in Israel and found that no treatment regime proved superior (9). However, inhalations of hypertonic saline or adrenaline were associated with a longer hospital stay.

Barnläkaren
Tidningen Barnläkaren
utkommer med sex nummer
årligen och är Svenska Barnläkar-
föreningens medlemstidning.

Ansvarig utgivare
Anna Bårtås
E-mail: anna.k.bartas@gmail.com

Chefredaktör/Annonskontakt
Margareta Munkert Karnros
info@barnlakaren.se

Vetenskapsredaktör
Ola Nilsson
ola.nilsson@ki.se

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 Bårtås
Anette Sjöstedt
Hugo Lagercrantz
Ola Nilsson
Josef Milerad
Göran Wennergren

Omslagsbild
InaAgency

Innehåll

LEDARE	5
REDAKTÖRENS RUTA	6
TEMA: METABOLA SJUKDOMAR	
Akuta metabola sjukdomar – handläggning i akutskedet <i>Maria Halldin-Stenlid, Anna Nordenström</i>	7
Multiorgansymptom utan adress? - Tänk CDG <i>Erik Eklund</i>	9
Ny kunskap om kost och vitaminer vid sällsynta neurologiska sjukdomar hos barn <i>Niklas Darin, Kalliopi Sofou</i>	12
Tyrosinemi typ 1 – en svensk sjukdom, en svensk behandling <i>Annika Reims</i>	14
Nyföddshetsscreeningen (PKU-provet) <i>Ulrika von Döbeln och Rolf Zetterström</i>	16
Storskaliga genetiska analyser möjliggör ett språng för diagnostiken <i>Anna Wedell</i>	18
Nya läkemedel vid metabola sjukdomar <i>Ricard Nergårdh</i>	20
Mat som medicin - Kostbehandling vid medfödda metabola sjukdomar <i>Elisabeth Sjöqvist</i>	22
BARNMEDICIN	
Cystisk fibros – inte längre en barnsjukdom <i>Birgitta Strandvik</i>	24
VETENSKAP	
Avhandling: Mitokondriella sjukdomar hos barn – från klinisk presentation till genetisk bakgrund <i>Karin Naess</i>	26
Avhandling: Energy metabolism and clinical symptoms in beta-oxidation defects, especially long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency <i>Charlotte Bieneck Haglind</i>	27
DEBATT	
Metabola diagnoser är föräldralösa <i>Antal Nemeth</i>	28
KULTUR	
Konstpaus – Edvard Munchs Det syke barn <i>Göran Wennergren</i>	29
Recensioner: Överlevare, medicinskt myteri och andra sätt att gäcka döden <i>Carl Lindgren</i>	31
Praktika för blivande föräldrar <i>Hugo Lagercrantz</i>	32
Julsaga <i>Hugo Lagercrantz</i>	33
KALENDARIUM	34

Den juletid nu kommer...

Adventstiden med ljus, värme och barns tindrande ögon är nu nära och välkommen. Den känns lika vältajmad varje år efter en lång höst, och lättar upp känslorna inför den begynnande infektionssäsongen på barnakuten.

Jag tänkte denna gång börja med att ge er en liten inblick i styrelsens arbete. BLF-styrelsen startade hösten 2017 med ett extra långt internat där vi hade gott om tid för både formella frågor och fördjupande resonemang. Mötets dagordning var lång och innefattade bland mycket annat nationella PM, representation i internationella pediatrika organisationer, SK-kurser, pediatrikcirkeln, vaccinupphandling, skakvåld, åldersbedömning, sena aborter, personlig assistans och barnläkarens ansvar i miljöfrågan. Styrelsen är ett engagerat gäng med en mycket bred sammanlagd kompetens. Samtalen och samarbetet är för mig som ordförande oombärligt och givande. Att få diskutera professionella barnmedicinska frågor med kloka kollegor från hela landet är mycket utvecklande. Samtidigt har vi väldigt roligt.

Vid årsmötet 2018 kommer det att väljas ett par nya ledamöter till styrelsen. Som ledamot deltar du vid ungefär fyra möten per år varav höstinternatet är ett. Däremellan diskuteras frågor via mail och vid kortare telefonmöten. Du får chans att vara delaktig i en massa viktiga frågor om allt i från barnläkares utbildning och arbetsförhållanden till riktlinjer och innehåll i barnsjukvården. Är du intresserad eller har du en kollega som är lämplig? Hör av dig till valberedningen! Bredvid styrelsens arbete drivs många för pediatriken viktiga frågor på ett berömvärt sätt i barnläkarföreningens delföreningar. I år finns ett nytillskott bland delföreningarna; Swepem; Svensk förening för pediatrik akutsjukvård. Ordförande är Malin Ryd Rinder. Föreningen formerades under hösten och planerar att ordna program på Barnveckan i Västerås - håll utkik efter dem om du är intresserad av akutpediatrik!

Oavsett intresseområde är det förresten dags att skriva in Barnveckan i Västerås i kalendern, den 23-26 april 2018. Temat är "Barnets bästa" och organisationskommittén och delföreningarna är i full gång med planeringen.

Styrelsen har under hösten även diskuterat frågan om medlemskommunikation. Hur når vi ut till medlemmarna och hur får medlemmarna chans att påverka vad BLF arbetar med? Tidningen Barnläkaren är enligt styrelsens erfarenhet en bra form av medlemskontakt och innehållsmässigt uppskattad med medicinska temanummer. Löpande information publiceras på hemsidan och på Facebook och där finns också möjlighet för dig att kommentera och berätta vad du tycker. Titta gärna in på hemsidan ibland! Och gilla oss på Facebook om du inte redan gör det. Antalet gillare bör vid denna tidnings pressläggning ha passerat 1000-strecket. Som komplement till nuvarande kanaler planeras några nyhetsbrev per år. Hör gärna av dig om du har idéer kring hur vi kan utveckla kontakten med er medlemmar.

Med detta vill jag önska alla läsare en rikligt fin jultid där eventuella jourpass blandas med lite ledighet och återhämtning. Tack vare musikintresserade barn kommer jag själv att få chans att njuta av luciatåg med en sextonårig son i vit klänning och strut. Stjärngossar är som bekant oerhört söta under förskoleåren men frågan är om inte de nästan är ännu charmigare i målrottet?



Anna Bårtås,
ordförande Svenska
Barnläkarföreningen

Följ oss på Twitter 
Svenska Barnläkarföreningens medlemstidning
Barnläkaren

Se de senaste inläggen: <https://twitter.com/barnlakaren?lang=sv>

Redaktörens ruta



Året lider mot sitt slut. Novembersonen har letat sig ner genom de kala träd-kronorna och strålarna får kämpa för att skänka frosten lite glitter under morgontimmarna. Det är hög tid att börja ställa fram stjärnorna och juleljusen.

På vårt senaste redaktionsmöte fick vi besök av Karin Naess, verksam på Karolinska Institutet och Astrid Lindgrens barnsjukhus. Karin berättade om metabola sjukdomar och vad hon tycker vi bör ta upp i detta årets sista nummer. Det resulterade i hel del intressant material som vi nu får dela med er läsare.

Metabola sjukdomar kan vara livshotande och leda till svåra funktionshinder. Vissa av dem är behandlingsbara. Fördelen med att man idag kan upptäcka en del av dessa sjukdomar i nyföddhetsscreeningen, är att man genom behandling kan påverka så att livet för de drabbade kan förändras till det bättre. Andra barn får sin diagnos i samband med att symptom uppträder.

I likhet med många andra sjukdomar kan snabb handläggning och behandling vara avgörande för framtida prognos. Aktuell forskning kring metabola sjukdomar handlar mycket om att identifiera tidigare okända sjukdomsgener och mekanismer bakom sjukdomarna. Genom detta kan nya vägar till behandling upptäckas. Mycket mer om detta kan ni läsa på sidorna 7-23.

Vi på redaktionen tackar för ett fint samarbete under 2017. När någon frågar mig vad som är roligast i arbetet med tidningen, så

hamnar alltid samarbetet med er medlemmar högt upp på listan. Med texter, idéer och annat engagemang bidrar ni till att tidningen fortsätter vara ett levande och informativt forum. Och det är verkligen upplyftande de gånger vi fått höra att någon haft nytta av en artikel i sitt kliniska arbete eller sin forskning.

Den senaste tiden har vi även fått fler frågor än vanligt om hur man bär sig åt för att få paperstidningen i postlådan om man inte är medlem i BLF. Intresset för barns hälsa är uppenbarligen stort och vi flaggar därför lite extra för vårt nästa nummer med temat ”Föräldraskap”. Följ oss på Twitter så är ni först med att få reda på när det ligger ute på www.barnlakaren.se.

Om det är något jag skulle vilja uppmuntra till nästa år, så är det att utnyttja debattsidan i större utsträckning. I en tid där allt för många diskussionsforum framstår som laglösa krigszoner, är det viktigare än någonsin att visa hur man kan debattera allt, inklusive de mest kontroversiella ämnena, med klokhet och respekt. Vi hoppas att fler vågar fatta pennan, skriva och tycka till.

God Jul och Gott Nytt År!

Margareta Munkert Karnros

Gästredaktör i detta nummer: Karin Naess, med dr, barnneurolog



Karin är barnneurolog och delar sin arbetstid mellan Astrid Lindgrens Barnsjukhus och Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar (CMMS), Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

Karin har lång erfarenhet av kliniskt arbete med barn och ungdomar med metabola sjukdomar. Främst följer hon patienter med vad som traditionellt brukar kallas neurometa-

bola sjukdomar; lysosomala, mitokondriella och peroxisomala sjukdomar. Vid CMMS bedrivs diagnostik av medfödda metabola sjukdomar och här arbetar Karin även med den nationella nyföddhetsscreeningen. Karin har ett stort engagemang för diagnostiken och det multidisciplinära omhändertagandet av patienter med metabola sjukdomar och att bland kollegor, medarbetare och allmänheten sprida kunskapen om dessa sällsynta sjukdomar.

I januari 2017 försvarade Karin sin avhandling rörande barn med mitokondriella sjukdomar, kliniska, biokemiska och genetiska aspekter. Avhandlingen stimulerar till fortsatta kliniska studier inom området i denna fantastiska tid av utveckling inom såväl genetisk diagnostik, förståelse av nya sjukdomsmekanismer, som utveckling av nya terapier.



Foto: Ina Agency

Akuta metabola sjukdomar – handläggning i akutskedet

Det kan vara svårt att känna igen en akut metabol kris hos odiagnostiserade patienter eftersom symtomen kan vara ospecifika men kräkningar, slöhet, koma i kombination med hypoglykemi s k metabol acidosis och leverpåverkan stärker misstanken. I synnerhet om barnet ter sig sjukare än förväntat. Svält eller infektioner kan vara utlösande faktorer. Neonatal perioden, med omställningen från kontinuerlig näring via navelsträngen till intermittent och begränsat matintag de första dygnen kan vara utlösande.

Snabb handläggning ökar sannolikheten att krisen ska kunna motverkas och hävas Målsättningen är att provtagning och start av behandling ska ha genomförts inom 30 min. Behandling måste startas redan på misstanke om metabol sjukdom. Det finns några viktiga indikatorer på att metabol kris som man bör känna till. Vi vill här ge en översiktlig beskrivning av vad man bör tänka på i akutsituationer. Det finns naturligtvis även mer smygande förlopp som kan vara ännu svårare att känna igen. I sådana situationer hinner oftast en metabol läkare konsulteras.

Undersökning och behandling

Metabol acidosis, ofta kompenserad med ökad andningsfrekvens och lågt pCO₂, är vanligt vid akuta medfödda metabola sjukdomar. Genom att beräkna anion gap kan man få en indikation på om patientens

acidosis beror på ansamling av en syra (negativa laddningar) i ofysiologiska nivåer. Anion gap anges på vissa blodgaser, eller beräknas som (Na⁺ + K⁺) – (HCO₃⁻ + Cl⁻). Det är vanligt men inte nödvändigt att man ser något av följande; hypoglykemi, metabol acidosis, högt laktat, hyperammonemi, ketosis, förhöjda transaminaser, anemi, trombocytopeni, neutropeni.

”Bed side” prover ger snabb och viktig information. De prover som bör tas akut är glukos, syra/bas, laktat, ketoner, elektrolyter (bestämning av anjon gap), ammoniak, transaminaser och blodstatus. Ammoniak är ett viktigt prov, som kräver speciell provtagning och ska kylas på isvatten och analyseras inom en timme, annars frysas ned. Specifika metabola prover i blod och urin tas och skickas till metabol utredningslaboratorium. Urinprov kan tas som första urinportion efter startad behandling, fördröj inte behandlingen.

Behandlingen startas så snart de första proverna säkrats. Motverka katabolism genom att ge i v glukos 100mg/ml med 80-150 ml /kg och dygn beroende på barnets ålder. Alla födoämnen som kan belasta metabolismen och leda till intoxication eller energibrist ska undvikas. Ge därför ingen mat eller amning under det första dygnet, tills situationen klarnar. Protein eller fett skulle kunna försämra patientens situation beroende på vilken metabol defekt patienten eventuellt har.

Om det är svårt att få en infart kan man starta behandlingen med glukospolymer per os eller sond. Det är viktigt att ge både vätska och energi i form av glukos.
För att om möjligt aktivera viktiga enzymsystem ges kofaktorer, vitaminer (tabell).

Karnitin ges iv eller per os för att binda oönskade metaboliter och frigöra Acetyl Coenzym A (Acetyl CoA) för att underlätta citronsyracykelns funktion. Högt ammoniak behandlas med Natriumbensoat företrädesvis som kontinuerlig intravenös infusion, men om NH3 nivån stiger över 400 nmol/L bör hemodialys övervägas. Om laktatstegringen är betydande ges Natrium-Dikloracetat intravenöst som bolusdos och därefter i kontinuerlig intravenös infusion.

Provtagning

Blodprov akut: Glukos, syra/bas, laktat, elektrolyter, ammoniak, ketoner, ASAT, ALAT, blodstatus.
P-aminogram (Metabollaboratorium). Tag undan heparin-plasma och frys ned för eventuellt senare analys.
Urinprov akut: ketoner, glukos.
Organiska syror, orotsyra. (Metabollaboratorium).
Spara urinprov för eventuell senare analys

Behandling

Karnitin 200 mg/ml Bolus: 50-100 mg/kg iv
Underhållsdos: 50-200 mg/kg/d
Natriumbensoat 100 mg/ml 250 mg/kg under 2 timmar iv, därefter 250 mg/kg/d
Arginin 100 mg/ml 100 mg/kg/d i.v.
Biotin: 5 mg/ml, 10 mg x 2 iv
Thiamin: 100 mg/ ml, 100 mg x 2 po
B12: inj Behepan 1 mg/ml, 1 mg x 1 im
B6: inj Benadon 50 mg/ml, 50 mg x 2 iv
Natriumdikloracetat ge 50mg/kg iv under 30 min därefter 50mg/kg /d

Referenser

1. Medfödda ämnesomsättningssjukdomar, i *Pediatric* 2011. Kapitel 22, sid 316-32, Maria Halldin & Anna Nordenström, Ed Jan Gustafsson och Christian Moell 2011, Liber AB, Stockholm

2. *Vademecum Metabolicum. Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism*, third ed, 2011, eds Johannes ZSCHöcke & Georg Hoffmann Milupa Metabolics GmbH & Co., Germany

3. *J Clin Pathol.* 2011 Mar;64(3):181-91. Jan 22. Investigation of the child with an acute metabolic disorder. Cook P1, Walker V.

Maria Halldin-Stenlid,
Astrid Lindgrens Barnsjukhus,
Stockholm.

E-mail:
maria.halldin-stenlid@ki.se



Anna Nordenström,
Astrid Lindgrens Barnsjukhus,
Stockholm.

E-mail:
anna.nordenstrom@ki.se





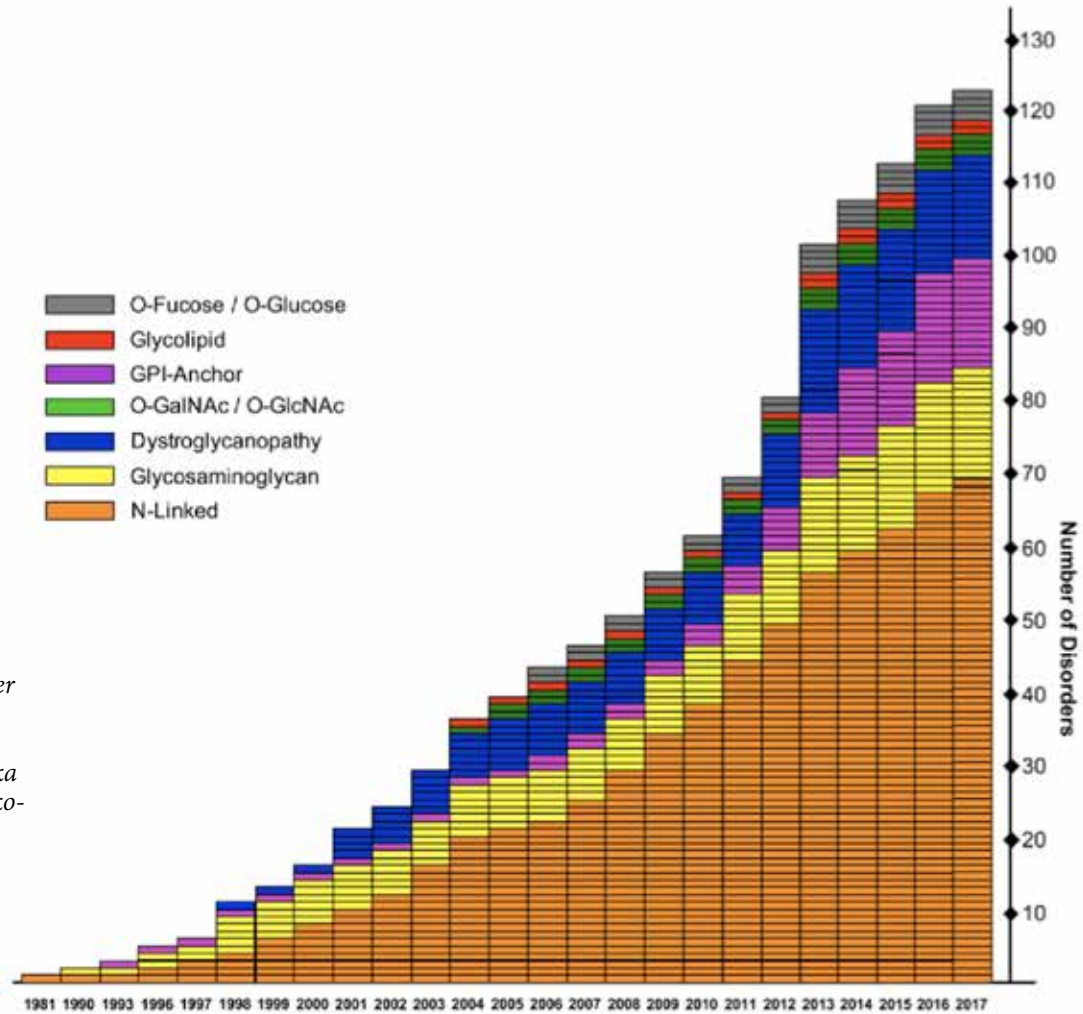


Alla barn behöver få känna trygghet, kärlek och bekräftelse. De behöver någon som leker, lyssnar och tröstar. Någon som alltid finns där. Barn behöver en familj.

För endast 100 kr i månaden kan du ge utsatta barn allt det, utöver det mest grundläggande som mat och vatten.

Hjälp oss att finnas där vi behövs. **Bli fadder på www.sos-barnbyar.se**

(Bild 1) Antalet CDG-subtyper har ökat exponentiellt sedan upptäckten av det första 1981 och utgörs nu av över 120 olika syndrom med fel i 7 olika glykosyleringsvägar.



Multiorgansymptom utan adress? – Tänk CDG

Idag finns möjlighet att diagnosticera många patienter med CDG-syndrom, även när symptomen inte samstämmer med de som vanligtvis kopplas till CDG. Många har svaga symptom eller symptom som inte tidigare associerats till CDG. Otydliga symptom från flera olika organ kan mycket väl tyda på CDG.

På en mottagning ser du tre nya patienter: en sexmånaders flicka med uppfödningssvårigheter, frekvent epistaxis, ataxi och utvecklingsförsening, en normalutvecklad femåring med proteinförlorande enteropati som remitterats för huvudvärk och kräkningar och en fyra månaders pojke med lågt sittande öron, hypognati, subkutana fettkuddar och grav utvecklingsförsening, som nu fått kliniska spasmer. Alla tre barnen har symptom som passar med en glykosyleringsstörning.

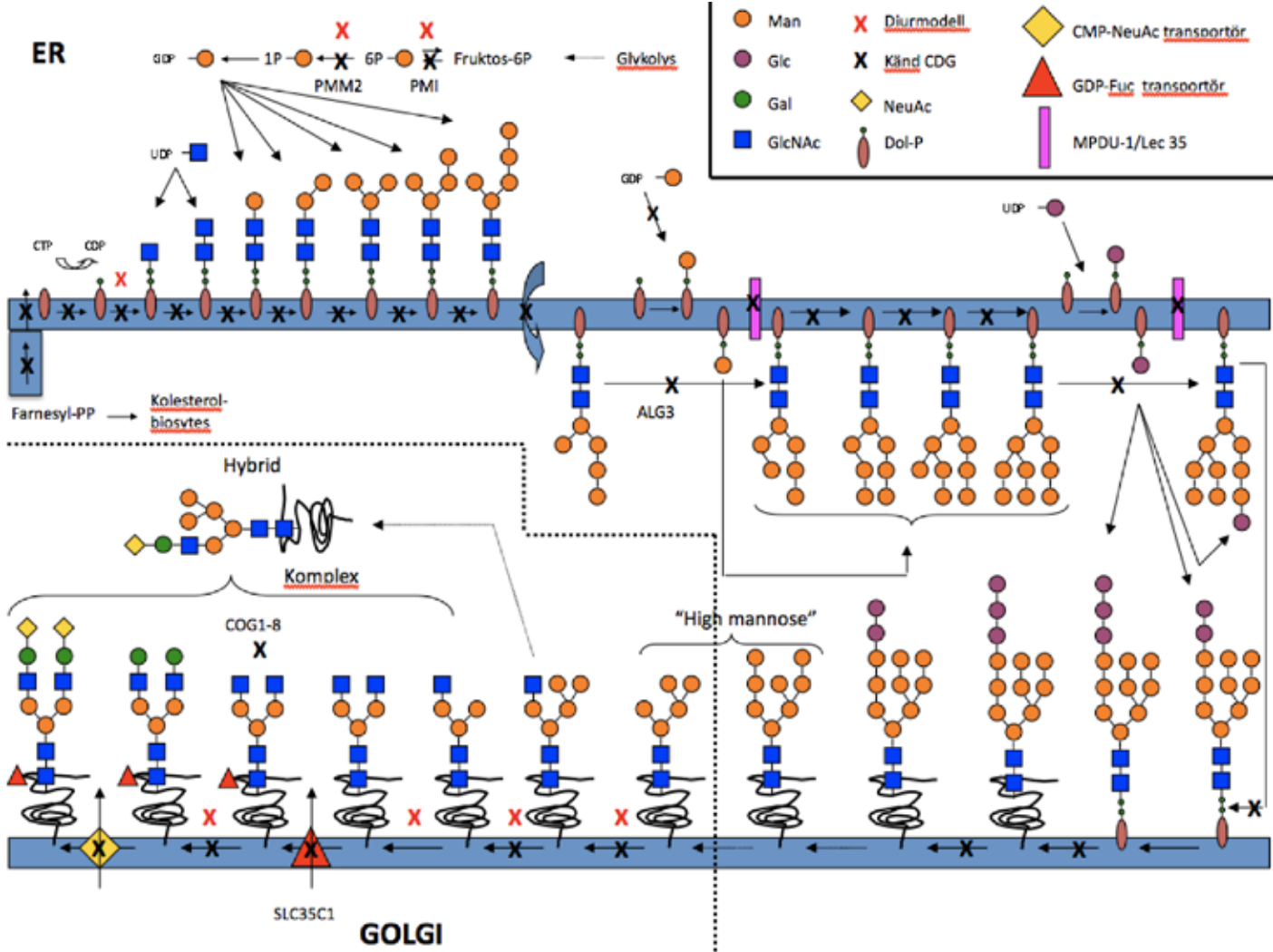
I princip alla proteiner på cellytan eller som skickas ut från cellen är modifierade med någon slags socker (d v s är glykoproteiner). Modifieringen är ofta viktig för proteinets veckning och intracellulära transport, dess funktion och halveringstid (1). Ett fel i cellens glykosyleringsmaskineri kan påverka ett stort antal proteiner i olika vävnader och ge upphov till symptom från många olika organ. Kongenitala

glykosyleringssyndrom (CDG-syndrom) utgör ett samlingsnamn för medfödda sjukdomar där denna ”modifieringsfabrik” är dysfunktionell. Mer än 120 subtyper är beskrivna med mutationer i gener vars produkter är involverade i sju olika glykosyleringsvägar (Bild 1).

Den största CDG-subgruppen har fel i N-glykosyleringen, en process där blivande glykoproteiner, på aminosyran asparagin i speciella konsensussekvenser, erhåller, en på ett lipidankare förbyggd glykan, som sedermera modifieras (Bild 2). I denna grupp finns idag knappt 70 genetiskt skilda entiteter med stor symptomatisk spridning. De flesta patienterna i denna grupp kan diagnosticeras via ett CDT-test, som mäter graden av underglykosylering av transferrin (2).

Patienternas symptom

Den första patienten har symtom på klassisk PMM2-CDG (tidigare



(Bild 2) Bilden visar det komplexa N-glykosyleringsmaskineriet. De gener som är namngivna är muterade i de patienter som diskuteras i artikeln.

CDG-Ia) (3), den fortsatt dominerande CDG-subtypen i världen. De här barnen har ofta tidiga symptom som hypotoni, matningssvårigheter, hypoglycemi, och utvecklingsförsening. Dysmorfologiskt föreligger ofta inverterade bröstvårtor och subkutana fettkuddar. Med tiden noteras tilltagande ataxi, lever- och koagulationspåverkan, stroke-like episodes, epilepsi och manifest utvecklingsstörning med tilltagande rörelseproblematik. De flesta PMM2-CDG-patienterna behöver senare i livet rullstol. I nuläget finns ingen specifik behandling, men intensiv forskning pågår rörande både chaperonterapi och substratterapi.

Den andra patienten passar väl med PMI-CDG (CDG-Ib), en av få CDG-former med normal kognitiv utveckling. Patienten har drabbats av sinustrombos på basen av koagulationsstörning (koagulationsfaktorer) och har sin proteinförlorende enteropati på grund av störd omsättning av proteoglykaner i tarmen. PMI-CDG är också en av få CDG-typer som kan behandlas. Vid PMI-brist kan inte kroppen göra mannos-6-fosfat av fruktos-6-fosfat (från glykoly-

sen), men genom att tillföra födan monosackariden mannos, by-passar man denna defekt (4). Frånsett PMI-CDG kan ytterligare några subtyper (PGM1-CDG, SLC35C1-CDG) modifieras med specifika kolhydrater. Intressant nog har friska vuxna, via CDT-test av annan orsak, diagnostiserats med PMI-CDG utan att ha haft några symptom som barn.

Den tredje patienten har en allvarigare form av CDG (ALG3-CDG), med hög morbiditet och mortalitet. Ofta ses en epileptisk encefalopati, såsom infanfil spasm, varför CDG-syndrom är en viktig differentialdiagnos vid tidigt debuterande epilepsi (5).

Tack vare de senaste årens genetiska landvinningar (läs next generation sequencing) diagnosticeras idag ett stort antal patienter med CDG-syndrom där patientens symptom inte liknar den vid klassisk CDG. Många har mildare symptom eller inte tidigare CDG-associerade symptom. Så har du en patient med symptom från flera olika organ utan adress – tänk CDG!

Referenser

1. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al., eds. *Essentials of Glycobiology*. 2nd ed. Cold Spring Harbor (NY), 2009.
2. Bengtson P, Ng BG, Jaeken J, Matthijs G, Freeze HH, Eklund EA. Serum transferrin carrying the xeno-tetrasaccharide NeuAc-Gal-GlcNAc2 is a biomarker of ALG1-CDG. *J Inher Metab Dis* 2016;39:107-114.
3. Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol* 2012;11:453-466.
4. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, Zimmer KP, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest* 1998;101:1414-1420.
5. Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurological aspects of human glycosylation disorders. *Annu Rev Neurosci* 2015;38:105-125.

FAKTA

”CDG – syndromet”, eller ”Congenital Disorders of Glycosylation”, är en medfödd sjukdom som påverkar alla delar i kroppen, men som speciellt ger funktionsstörningar i det centrala och perifera nervsystemet. Graden av funktionshämning hos de här patienterna varierar, men alla har störningar i balansen och i koordineringen av sina rörelser. Den dåligt utvecklade lillhjärnan i kombination med muskelsvaghet i benen leder till dålig gångfunktion. Varierande grad av mental retardation och synnedsättning ses hos samtliga patienter.

Källa: Svenska CDG-föreningen

Erik Eklund, överläkare/docent,
VO barnmedicin, SUS

E-mail:
erik eklund@med.lu.se



90 SVENSK
KONTO INSAMLINGS
KONTROLL

HJÄLP FLER SJUKA BARN ATT FÅ EN STOR DAG!

GE EN GÅVA PÅ BG 900-5133

Hjälp oss att göra fler sjuka barns drömmar till verklighet. Din gåva gör skillnad!

www.minstoradag.org



MIN STORA DAG



Foto: Ina Agency

Ny kunskap om kost och vitaminer vid sällsynta neurologiska sjukdomar hos barn

Ärftliga metabola sjukdomar omfattar en mängd tillstånd med en övergripande prevalens av 1 per 780 levande födda barn (1). De är monogent nedärvda med symptomdebut vid varierande åldrar och med olika svårighetsgrad. Förloppet är oftast fortskridande och kan drabba flera organ. Nya effektiva metoder för tidig och individualiserad diagnostik har ökat kunskapen om och expanderat behandlingsmöjligheterna för dessa sjukdomar.

Mitokondriella sjukdomar beror på otillräcklig aerob ATP-produktion orsakad av en bristande funktion i elektrontransportkedjan och den oxidativa fosforyleringen. Tiamin (vitamin B1) är en cofaktor för flera enzymer i den aeroba metabolismen. Mutationer i SLC19A3 genen leder till nedsatt transport av tiamin till nervcellerna. Sjukdomen varierar i svårighetsgrad, men kännetecknas oftast av energibristskov första levnadsåret som drabbar de basala ganglierna och thalamus med förändringar på MR hjärna som vid Leigh syndrom och symtom i form av ataxi, dystoni och pares. Tidig behandling med tiamin och biotin förhindrar svår hjärnskada och tidig död (2).

Betydelsen av coenzym

Riboflavin (vitamin B2) är en annan viktig cofaktor som kan vara ett effektivt behandlingsalternativ mot ansträngningsintolerans som kännetecknar milda former av multipel acyl CoA dehydrogenasbrist och vissa former av komplex I brist (3). Coenzym Q10 behövs bl a till att transportera elektroner från komplex I och II till komplex III i elektrontransportkedjan. Genetiska rubbningar i Q10-metabolismen leder till en mycket varierande symptombild såsom myopati, encefalopati, ataxi, kardiomyopati och nefrotiskt syndrom. Tidig behandling med coenzym Q10 kan förhindra försämring.

Pyruvatdehydrogenas (PDH) komplexet omvandlar pyruvat, som är slutprodukten i glukolysen, till acetyl-coenzym-A som i sin tur kan utnyttjas för aerob bildning av ATP via citronsyracykeln och den oxidativa fosforyleringen. PDH-brist leder till energibrist i hjärnan som kan debutera intrauterint med t ex corpus callosum agenese och/eller reduktion av periventrikulär vit substans samt kongenital laktacidosis, under spädbarnsåret med Leigh syndrom eller senare med episodisk ataxi eller dystoni och inlärningssvårigheter.

Behandling med ketogen kost

Den vanligaste orsaken till PDH-brist är en mutation i PDHA1 genen på X-kromosomen som oftast drabbar flickor. Behandling med ketogen kost, som genererar ett alternativt energisubstrat för hjärnan, har visat sig ha god effekt på epilepsi, ataxi, sömnstörningar och kan förbättra patientens språkliga och sociala färdigheter (4).

Ketogen kost är också effektiv behandling vid glukotransportprotein typ 1 (GLUT1) brist. GLUT1-brist beror på bristande transport av glukos in i hjärnan p g a mutationer i SLC2A1-genen. Ofta startar sjukdomen första levnadsåret med epilepsi, utvecklingsförsening och komplex rörelserubbning. Sekundärt utvecklas ofta

mikrocefali. I andra fall kan sjukdomen debutera med absensliknande epilepsi i småbarnsåldern eller senare med ansträngningsutlöst dyskinesi. Diagnosmisstanken kan stärkas genom lumbalpunktion där man finner ett lågt CSV-glukosvärde.

Det finns flera sjukdomar orsakade av rubbningar i kreatinmetabolismen som är potentiellt behandlingsbara med kreatin. Symtombilden är ospecifik i form av intellektuell funktionsnedsättning och epileptiska anfall, liksom beteendesvårigheter och rörelserubbningar.

Pyridoxalfosfat som är den aktiva formen av vitamin B6 är en viktig cofaktor i neurotransmittormetabolismen. Det finns en växande skara genetiska sjukdomar som påverkar metabolismen av vitamin B6 och som typiskt leder till tidig epileptisk encefalopati där konventionella epilepsimediciner är ineffektiva och där behandling med vitamin B6 kan vara livräddande och förhindra hjärnskada (5).

Referenser

1. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. Arch Dis Child. 2006;91(11):896-9.
2. Ortigoza-Escobar JD, Molero-Luis M, Arias A, Oyarzabal A, Darin N, Serrano M, et al. Free-thiamine is a potential biomarker of thiamine transporter-2 deficiency: a treatable cause of Leigh syndrome. Brain. 2016;139(Pt 1):31-8.
3. Schiff M, Veauville-Merllié A, Su CH, Tzagoloff A, Rak M, Ogier de Baulny H, et al. SLC25A32 mutations and riboflavin-responsive exercise intolerance. N Engl J Med. 2016;374(8):795-7.
4. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase com-

plex deficiency: short- and long-term outcomes. J Inherit Metab Dis. 2017;40(2):237-245.

5. Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M, et al. Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B6-dependent epilepsy. Am J Hum Genet. 2016;99(6):1325-1337.

Kalliopi Sofou, med dr, specialistläkare. Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborgs Universitet

E-mail: kalliope.sofou@vgregion.se



Niklas Darin, professor, överläkare. Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborgs Universitet

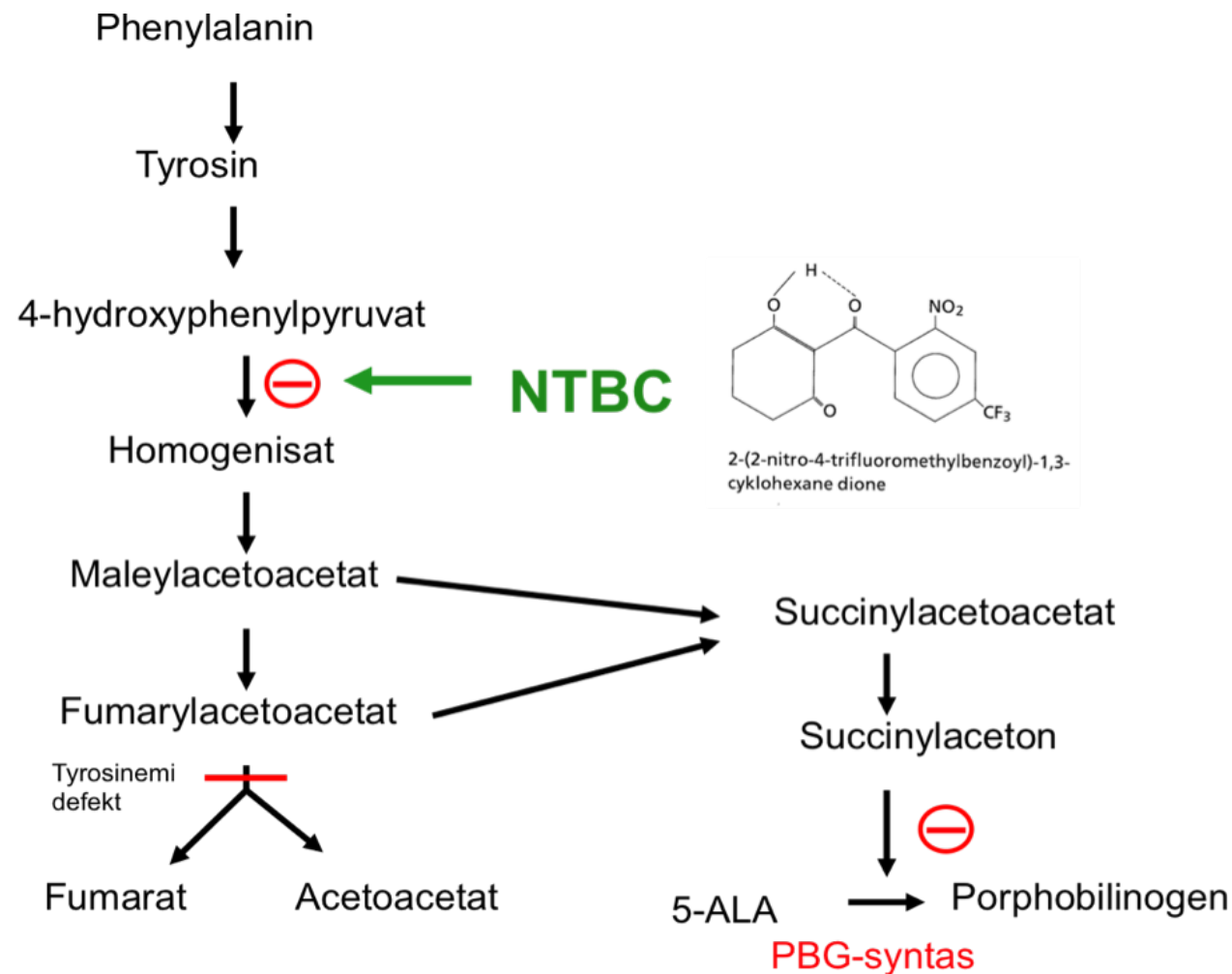
E-mail: niklas.darin@vgregion.se



Nominera till årets Rolf Zetterström-pris

2018-års Rolf Zetterströmpris kommer tilldelas den BLF-medlem som skrivit den bästa medicinska doktorsavhandling som försvarats under 2017. För att avhandlingen ska kunna nomineras krävs att respondenten är barnläkare eller blivande barnläkare och medlem i BLF. Prisutdelningen sker under Barnveckan i Västerås.

Nominering (1 sida) med motivering som beskriver disputantens roll i avhandlingsarbetet, avhandlingen, samt ingående delarbeten kombinerad till en pdf-fil sänds till ola.nilsson@oru.se senast den 31 januari, 2018.



Tyrosinemi typ 1 – en svensk sjukdom, en svensk behandling

Tyrosinemi typ 1 är en ovanlig ärftlig ämnesomsättningssjukdom som innebär en oförmåga att bryta ner aminosyran tyrosin på rätt sätt. Sjukdomen är autosomalt recessiv. Incidensen är ca 1/100 000, men vanligare i vissa delar i världen (t ex i Quebec där sjukdomen förekommer hos 1/2000 födda barn).

Det finns en akut form av sjukdomen där barnen insjuknar i en svår livshotande leversvikt och koagulationsrubbning redan under de första levnadsmånaderna. Dessa barn dog tidigare ofta innan två års ålder. Den kroniska formen, som successivt leder till lever- och njursvikt, var den som dominerade innan screening och behandling. Barnen utvecklar en hypofosfatemisk rakit samt levercirros och med tiden levertumörer. Både vid den kroniska och den akuta formen kan man också utveckla symptom som vid akut intermittent porfyri (AIP), buksmärta, högt blodtryck och polyneuropati.

Behandlingen har tidigare bestått av en speciell diet där man starkt reducerade aminosyror, fenylalanin och tyrosin i kosten, samt levertransplantation, som var den enda kurativa behandlingen. Prognosen var dålig för dietbehandlingen men inte för levertransplantation när den väl togs i bruk.

Sjukdomen beskrevs på 1960-talet av bl a den svenska läkaren Rolf Zetterström. 1977 kunde dr Bengt Lindblad med kollegor identifiera

succinylaceton i urinen hos patienter med tyrosinemi typ 1 och härmed kunde man lokalisera den sannolika enzymdefekten. Kort därefter kunde man sedan beskriva bristen på enzymet fumarylacetoacetat (FAH) som sjukdomsorsakande.

Enzymbristen leder till ansamling av metylacetoacetat och fumarylacetoacetat vilka i sin tur omvandlas till succinylacetoacetat och succinylaceton. De senare hämmar enzymet porfobilinogensyntas, det första steget i HEM-metabolismen, vilket förklarar sjukdomsbilden som vid AIP. De två övriga ämnena anses lever och njurtoxiska och framför allt fumarylacetoacetat anses orsaka levermalignitet.

Ogräsmedel visade sig ha god effekt

Nitisinone (NTBC) utvecklades ursprungligen som ett ogräsmedel. Man fann dock att ämnet orsakade en ökning av aminosyran tyrosin i blodet hos råttor genom att hämma ett enzym i nedbrytningen av tyrosin (4-hydroxyphenylpyruvat dioxygenas). En hämning av detta enzym blockerar bildandet av de tidigare nämnda toxiska substan-

terna. Detta ledde till att forskargruppen på Sahlgrenska Sjukhuset i Göteborg, med Elisabeth Holme och Sven Lindstedt i spetsen, kom på tanken att denna enzymhämmare, som inte föreföll ha några allvarliga biverkningar, skulle kunna användas i behandlingen av tyrosinemi.

År 1991 gjorde barnläkaren Ola Hjalmarson det första försöket att med NTBC behandla ett litet barn med en svår leversvikt, p g a tyrosinemi, på Barnsjukhuset i Göteborg. Inom några dagar kunde man redan se en tydlig förbättring och 1992 publicerades den första pilotstudien där den mycket framgångsrika behandlingen av fem barn beskrevs.

NTBC är nu ett godkänt läkemedel världen över och har helt revolutionerat behandlingen och prognosen för tyrosinemi typ 1. Långtidsuppföljning har visat att om man kan börja behandlingen under det första halva levnadsåret är risken för att utveckla levercancer närmast obefintlig och patienterna kan leva normala liv. Levertransplantation görs bara i de få fall som är terapieresistenta eller de som redan hunnit utveckla en levermalignitet.

Förutom medicinering består behandlingen av en diet där aminosyror tyrosin och fenylalanin strikt regleras. Barnen följs regelbundet av både dietist och läkare och behandlingen är livslång. Idag ingår tyrosinemi typ 1 i nyföddhetsscreeningen i Sverige och i flera andra länder. Tack vare att diagnosen kan ställas så tidigt och man kan börja behandlingen direkt är prognosen idag mycket god.

Referenser

1. Gentz J, Jagenburg R, Zetterstroem R. Tyrosinemia: An in-born error of tyrosine metabolism with cirrhosis of the liver and multiple renal tubular defects (de Toni-Debre-Fanconi syndrome). *J Pediatr* 1965; 66: 670-696.
2. Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74: 4641-4645.
3. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340: 813-817.
4. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 8.

Annika Reims, överläkare
Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg
E-mail: annika.reims@vgregion.se



Tema 2018 är "Barnets bästa"

Varmt välkomna till Aros Congress Center i Västerås den 23-26 april för fyra dagar fyllda av inspiration, samtal, utbildning och fortbildning, där barnets bästa får stå i fokus.

BLF's årsmöte kommer att hållas under eftermiddagen den 25 april.

För mer information om Barnveckan 2018, som uppdateras löpande, besök gärna www.barnveckan.se

Varmt välkommen till Barnveckan 2018
Hälsningar organisationskommittén

Screeningprocessen

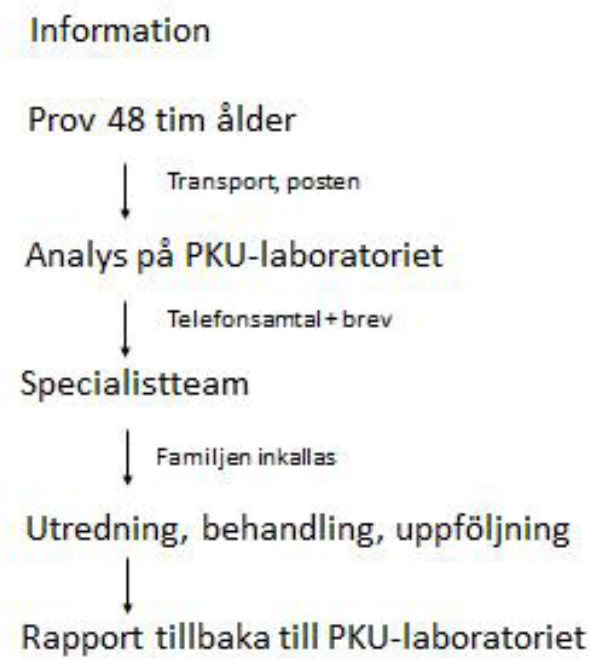


Illustration: Jenny Wirgart.
Foto: Jenny Svedenkrans.

Nyföddhetsscreeningen med PKU-provet

Screening av nyfödda startade i USA genom att Robert Guthrie kom på att sända prov torkat på filterpapper och utvecklade en bakte-
riebaserad metod för att finna barn med PKU. Han publicerade sitt arbete 1963 och Sverige var bland de första länder som startade en
sådan screening (1965). Provet tas så snart som möjligt efter 48 timmars ålder och sänds per post från hela landet till PKU-laboratoriet vid
Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

Målsättningen med detta är att finna barn med behandlingsbara
sjukdomar för vilka tidig behandlingsstart är avgörande för prog-
nosen. Förutom de 120 000 nyfödda (2016) erbjuds provet även till
nyinflyttade barn då en del av sjukdomarna kan gå odiagnosticerade
högre upp i åldrarna.

PKU ger utan behandling en kraftigt försenad utveckling, avvikan-
de beteende och kramper (Faktaruta). Diagnos i neonatalperioden
genom nyföddhetsscreeningen och tidigt insatt kostbehandling har
medfört att patienterna är normalutvecklade och finns i alla yrken.

Ytterligare sjukdomar har successivt lagts till i screeningen (se ta-
bell och referens 1-3) och detta har tidigare styrts huvudsakligen av
utvecklingen av metoder som kan skilja sjuka från friska i små mänge-
der torkat blod utan att behöva återkalla alltför många friska barn för
uppföljande utredning.

Vi har under de senaste decennierna haft en mycket snabb utveck-
ling av metodik både för bestämning av biokemiska markörer och
genmutationer i små provmängder och med kort analysid. Valet av
sjukdomar till nyföddhetsscreeningen styrs nu av andra faktorer som
möjligheter till behandling och etiska aspekter.

November 2010 infördes analys av drygt 40 biokemiska metaboliter
i 3,2 mm i diameter stansar med torkat blod från screeningprovet med

tandem-masspektrometri (MS-MS). Screeningen för PKU flyttades
över till denna metodik och 19 sjukdomar lades till i screeningen.

Socialstyrelsen har infört en process för bedömning av sjukdomar
som kan tänkas läggas till i screeningprogrammet (4). Efter utredning
följd av remiss till olika instanser ges en rekommendation om huru-
vida sjukdomen ska läggas till eller ej. Två sjukdomar är just nu under
utvärdering: Svåra medfödda immundefekter (SCID) och cystisk fi-
bros (CF).

Tabellen visar vilka sjukdomar som ingår i screeningen idag. Över-
siktliga beskrivningar av sjukdomarna finns på PKU-laboratoriets
hemsida (3) och för några finns det mer utförlig sammanfattning på
Socialstyrelsens hemsida (5).

FAKTA – vad är PKU?

Fenylketonuri, PKU (phenylketonuria) är en recessivt
ärfliig sjukdom som ger defekt omvandling av aminosyran
fenylalanin till tyrosin. Vid intag av protein stiger fenylala-
nin och omvandlas till fenylketoner som utsöndras i urinen.
Dessa upptäckte norrmannen Asbjörn Fölling 1934 hos två
små flickor som hade en kraftigt försenad utveckling, koncen-
trationssvårigheter och kramper. Med tidigt insatt, livslång
behandling med speciell kost med lågt naturligt protein blir
patienterna normalutvecklade.

Tabell

Sjukdom och startår	Ungefärlig incidens i Sverige
Organiska acidurier	
Metylmalonsyrauri (inklusive cobalamindefekter), MMA (2010)	< 1:100 000
Propionsyrauri PA, (2010)	< 1:100 000
Isovaleriansyrauri IVA, (2010)	< 1:100 000
Glutarsyrauri typ 1, GA1, (2010)	1:100 000
Betaketothiolasbrist, BKT, (2010)	< 1:100 000
Fettsyranedbrytningsdefekter	
Primär karnitinbrist, CUD, (2010)	1:50 000
Karnitinpalmitoyltransferas-1-brist, CPT1, (2010)	< 1:100 000
Karnitinpalmitoyltransferas-2-brist, CPT2, (2010)	< 1:100 000
Karnitinacylkarnitintranslokasbrist, CACT, (2010)	< 1:100 000
Very long chain acylCoAdehydrogenasbrist, VLCAD, (2010)	1:40 000
Medium chain acylCoAdehydrogenasbrist, MCAD, (2010)	1:14 000
Long chain 3hydroxyacylCoAdehydrogenasbrist, LCHAD, (2010)	1:70 000
Multipel acylCoAdehydrogenasbrist, MAD, GA2, (2010)	< 1:100 000
Aminosyraomsättningsrubbningar	
Fenylketonuri, PKU, (1965)	1:16 000
Tyrosinemi typ 1, TYR 1, (2010)	1:100 000
Maple syrup urine disease (MSUD) (2010)	<1:100 000
Citrullinemi, CIT, (2010)	< 1:100 000
Argininosuccinatlyasbrist, ASL, (2010)	< 1:100 000
Arginasbrist, ARG, (2010)	< 1:100 000
Homocystinuri, HCY, (2010)	< 1:100 000
Övriga	
Galaktosemi, GALT, (1967)	1:100 000
Kongenital binjurebarkhyperplasi, CAH, (1986)	1:12 000
Biotinidasbrist BIOT, (2002)	1:70 000
Kongenital hypotyreos (1980)	1:2800

Referenser

1. *Avhandling Annika Ohlsson. Neonatal Screening in Sweden and Disease-Causing Variants in Phenylketonuria, Galac-
tosemia and Biotinidase Deficiency. <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45344>*
2. *Gidlöf S et al. Nationwide neonatal screening for congenital
adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal pro-
spective population-based study, JAMA Pediatr, 2014;567-
574*
3. *<http://www.karolinska.se/PKU>*
4. *<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-2-16>*
5. *<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>*

Ulrika von Döbeln, överläkare,
docent, Centrum för Medfödda
Metabola Sjukdomar, Karolinska
Universitetssjukhuset

E-mail:
ulrika.vondobeln@sll.se



Rolf H Zetterström, överläkare,
med. dr, Centrum för Medfödda
Metabola Sjukdomar och Astrid
Lindgrens Barnsjukhus, Karolin-
ska Universitetssjukhuset

E-mail:
rolf.zetterstrom@ki.se



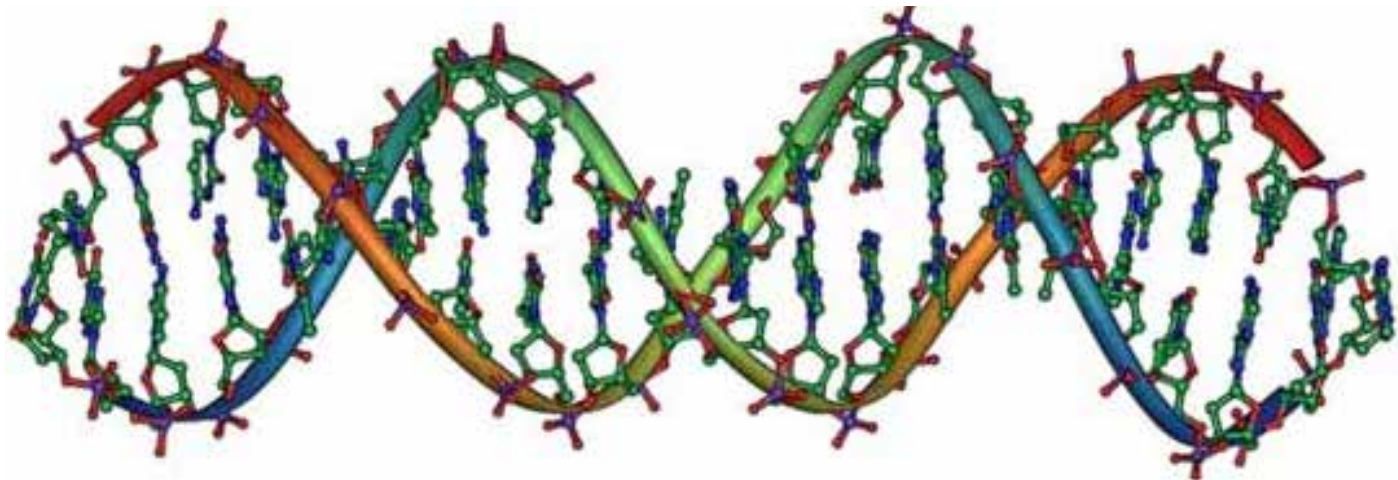


Illustration: Wikipedia

Storskaliga genetiska analyser möjliggör ett språng för diagnostiken

Diagnostiken av ärftliga sjukdomar genomgår just nu en revolution, tack vare tekniksprång som innebär att det för första gången är möjligt att till en rimlig kostnad och inom rimlig tid analysera hela den mänskliga arvsmassan (helgenomsekvensering) hos enskilda patienter. Rätt använda innebär dessa tekniker att diagnostiken av kända ärftliga sjukdomar kan effektiviseras enormt samtidigt som helt nya sjukdomar kan upptäckas (1).

De medfödda metabola sjukdomarna utgör ca 10-15 procent av de mer än 10 000 kända monogena sjukdomarna. De allra flesta är autosomt recessiva, men mitokondriell och autosomt dominant nedärvning förekommer också. De metabola sjukdomarna är särskilt väl lämpade för analys med helgenomsekvensering, inte minst för att det finns för många olika sjukdomar med ospecifik klinisk presentation för att det ska vara möjligt att analysera alla relevanta gener en i taget. Dessutom finns ofta biokemiska analysmetoder som kan bekräfta de genetiska fynden. Sjukdomarna är också ofta behandlingsbara, vilket gör att en snabb, specifik diagnos kan vara direkt livräddande eller förhindra svåra handikapp.

Utveckling med multidisciplinära team

Det är en stor utmaning att hantera de enorma mängder data som genereras vid helgenomsekvensering, och att extrahera och tolka just den specifika information som är relevant vid varje individuell frågeställning. Genom att bygga multidisciplinära team där klinisk expertis inom barnmedicin, neurologi, endokrinologi, klinisk genetik och klinisk kemi samarbetar med bioinformatiker, molekylärgenetiker och kemister, kan arbetssätt utvecklas som gör det möjligt att skräddarsy och anpassa de nya teknikerna till sjukvårdens krav på kvalitet, säkerhet och precision. Här ingår att bedöma vilka gener som primärt ska analyseras i varje individuellt fall, hur resultaten ska tolkas i relation till den kliniska och biokemiska helhetsbilden och hur fynden snabbt ska omsättas i klinisk behandling av varje individuell patient.

I vissa fall, där ingen diagnos kan ställas genom analys av kända gener, kan analyserna utvidgas till hela arvsmassan, vilket möjliggör

upptäckt av helt nya sjukdomsgener (2, 3). För att bevisa att dessa orsakar sjukdomen i fråga krävs ofta ett djuplodande experimentellt arbete i modellsystem.

Kan erbjuda bärar- och fosterdiagnostik

Sammantaget ser vi alltså framväxten av en ny typ av medicin som kännetecknas av ett multidisciplinärt, högspecialiserat samarbete, där forskningen ingår som en naturlig komponent. Resultaten är redan dramatiska, då vi nu har nya grupper av patienter som för första gången fått precisa molekylära diagnoser.

Om familjerna har fått information om orsaken till att deras barn exempelvis drabbats av hjärnskador kan vi erbjuda bärar- och fosterdiagnostik. I flera fall har de nya kunskaperna om sjukdomsmekanismer inneburit att vi kunnat utveckla nya behandlingsstrategier (4). Sist men inte minst kan vi erbjuda en bred, snabb diagnostik till nyinsjuknade patienter och har för första gången fått möjlighet att i större skala ställa rätt diagnos av behandlingsbara sjukdomar tidigt i sjukdomsförloppet (5).

Mycket arbete återstår för att fullt ut dra nytta av utvecklingen. Kliniska uppföljningsstudier behövs för att utreda naturlärlöppen av de nyupptäckta sjukdomarna, liksom behandlingsstudier för att optimera omhändertagandet. Nya läkemedel kommer att tas fram, vilka behöver utprövas. Eftersom det finns många hundra olika medfödda metabola sjukdomar som var och en är sällsynt är samarbete såväl nationellt som internationellt viktigare än någonsin.

Referenser:

1. Stranneheim H & Wedell A. (2016). Exome and genome sequencing: a revolution for discovery and diagnosis of monogenic disorders. *Journal of Internal Medicine* 279, 3-15.
2. Bjursell MK, Blom HJ, Cayuela JA, Engvall ML, Lesko N, Balasubramaniam S, Brandberg G, Halldin M, Falkenberg M, Jakobs C, Smith D, Struys E, von Döbeln U, Gustafsson CM, Lundeberg J & Wedell A. (2011). Adenosine kinase deficiency disrupts the methionine cycle and causes hypermethioninemia, encephalopathy, and abnormal liver function. *American Journal of Human Genetics* 89, 507-515.
3. Kishita Y, Pajak A, Bolar NA, Marobbio CM, Maffezzini C, Miniero DV, Monné M, Kohda M, Stranneheim H, Murayama K, Naess K, Lesko N, Bruhn H, Mourier A, Wibom R, Nennesmo I, Jespers A, Govaert P, Ohtake A, Van Laer L, Loey BL, Freyer C, Palmieri F, Wredenberg A, Okazaki Y & Wedell A. (2015). Intra-mitochondrial methylation deficiency due to mutations in SLC25A26. *American Journal of Human Genetics* 97, 761-768.
4. Dahlin M, Martin DA, Hedlund Z, Jonsson M, von Döbeln U & Wedell A. (2015). The ketogenic diet compensates for

AGC1 deficiency and improves myelination. *Epilepsia* 56, e176-181.

5. Stranneheim H, Engvall M, Naess K, Lesko N, Larsson P, Dahlberg M, Andeer R, Wredenberg A, Freyer C, Barbaro M, Bruhn H, Emahazion T, Magnuson M, Wibom R, Zetterström RH, Wirta V, von Döbeln U & Wedell A. (2014). Rapid pulsed whole genome sequencing for comprehensive acute diagnostics of inborn errors of metabolism. *BMC Genomics* 15, 1090.

Anna Wedell, professor/överläkare, verksamhetschef
Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar (CMMS), Karolinska Universitetssjukhuset

E-mail:
anna.wedell@ki.se



Teman i Barnläkaren 2018

	Utgivning:	Materialdag:
1. Föräldraskap	20 jan	15 dec
2. Gastroenterologi	24 mars	17 feb
3. Barnmedicinska milstolpar	22 maj	12 april
4. Barn och psykofarmaka	21 juli	16 juni
5. Neonatologi-nya pat.grupp	22 sept	16 aug
6. Barn och missbruk	24 nov	19 okt

www.barnlakaren.se



Foto: Wikipedia

Nya läkemedel vid metabola sjukdomar – hur åstadkommer vi en jämlik behandling över landet?

Vi saknar ett transparent system för att hantera behandling med dyra läkemedel mot sällsynta sjukdomar, s k sällsynta läkemedel. Många av de nödvändiga byggstenarna för att skapa ett sådant system har vi redan. Utmaningen är att få dem att samspela som en fungerande enhet.

För att ett läkemedel ska få sällsynta läkemedelsstatus krävs att diagnosen är livshotande eller gravt invalidiserande och att prevalensen är lägre än 5/10 000. Behandlingen måste också tillföra signifikant nytta för patienten. Detta bedöms av EMA (1).

Uppfylls kraven får substansen sällsynta läkemedelsstatus och hjälp på vägen mot marknadsföringstillstånd. Efter godkännande får läkemedelsföretaget 10 år av exklusiv marknadsföringsrätt. Den amerikanska ”Orphan drug act of 1983” och dess japanska (1993) och europeiska (2000) motsvarighet är en succé och intresset från läkemedelsindustrin för sällsynta sjukdomar har ökat kraftigt och vi har de senaste åren fått flera nya mycket effektiva läkemedel mot ovanliga sjukdomar. Men det finns också många exempel på gamla välkända substanser som fått sällsynta läkemedelsstatus där priset höjts med flera tusen procent (2). I dag har flera av de mest inkomstbringande läkemedlen i USA sällsynta läkemedelsstatus (3).

Ökande mängd med dyra läkemedel

Sällsynta läkemedel utgör en mycket liten men växande del av den totala läkemedelskostnaden också i Sverige. Den modell TLV använder för hälsoekonomisk bedömning lämpar sig dåligt för att hantera sällsynta läkemedel, och ofta hamnar de utanför läkemedelsförmånen. Vi står nu inför en situation med en ökande mängd mycket dyra läkemedel, ofta med begränsad dokumentation, av varierande effektivitet, som inte ingår i läkemedelsförmånen. Om behandling sker, finansieras den med olika ad hoc lösningar ner på klinisk nivå med stor risk för orimliga undanträngningseffekter.

För att lika vård för patienter med samma diagnos skall kunna garanteras måste värdering av medicinsk nytta och hälsoekonomi ske på nationell nivå och inte på landstings-, klinik- eller mottagningsnivå. Många av sällsynta läkemedlen vänder sig till barn och det är viktigt att vi som barnläkare aktivt deltar i arbetet med att skapa transparenta system för hur de används och utvärderas. I vissa fall kan det innebära att säga nej till behandlingar där kostnaden är orimligt hög och underlaget för nyttan av behandlingen är för svagt.

Riktlinjer nödvändigt

För att skapa samsyn mellan Sveriges landsting har SKL skapat ”NT-rådet” som utfärdar rekommendationer om användning av nya läkemedelsterapier (ej begränsat till sällsynta läkemedel) (4). För att NT-rå-

dets rekommendationer skall uppfattas som legitima måste dock arbetet vara bättre förankrat hos profession och patientföreningar än det är i dag.

Vi som profession måste också skapa riktlinjer för hur behandling skall initieras, utvärderas och i vissa fall avbrytas om behandlingsmålen ej uppfylls. Mycket av det som krävs för detta finns redan. Diagnostiken och omhändertagandet av patienterna är centraliserad och diagnosbaserade behandlingsregister är under uppbyggnad. Det bör vara ett krav för finansiering av behandling att behandlingen kan följas i dessa register (och ej i företagsägda behandlingsregister) så olika behandlingar kan jämföras mot varandra. Sjukvårdshuvudmannen skall vara registerhållare och de uppgifter som krävs för ”post marketing surveillance” bör gå att exportera från registren. Med detta är på plats kan Sverige fortsätta spela en viktig roll i forskning, diagnostik och behandling av ovanliga sjukdomar.

Referenser:

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a41
2. Pricing of orphan drugs. Lancet. 2009Feb.7;373(9662):462.
3. <http://www.npr.org/sections/health-shots/2017/01/17/509506836/drugs-for-rare-diseases-have-become-uncommonly-rich-monopolies>
4. <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lake-medel/Kontakt/NT-radet/>

Ricard Nergårdh, Barnläkare,
ordförande i SLLs expertråd för
sällsynta läkemedel, Astrid Lindgrens
Barnsjukhus

E-mail:
ricard.nergardh@ki.se



Alla solstrålar FÖRTJÄNAR EN GOD BÖRJAN!

För att kunna utvecklas som man ska, måste man få i sig näringen man behöver. Och då är smaken viktig. Resource® MiniMax® är en näringsdryck med ett komplett innehåll med goda och milda smaker av choklad, jordgubbe och banan/aprikos. Innehållet är baserat på ekologisk mjölk och grädde.

Rekommendera Resource MiniMax till alla små solstrålar som behöver extra energi med god smak!

MiniMax är ett livsmedel för speciella medicinska ändamål och ska användas i samråd med sjukvårdspersonal.

För produktfrågor ring 020-78 00 20.



Bildtext: Fylld aubergine. Ger per portion 2,7 g protein varav 90 mg fenylalanin och serveras med proteinfritt ris samt rivna morötter. Foto: Artikelförfattaren.

Mat som medicin – kostbehandling vid medfödda metabola sjukdomar

Nästan alla metabola diagnoser som ingår i den svenska nyföddhetsscreeningen (1) kostbehandlas. Vanliga diagnoser är PKU, fettnedbrytningsdefekter och galaktosemi. Exempel på kostbehandlade diagnoser utanför screeningen är glykogenoser och PDH-brist.

Dietisterna vid våra metabola centra i Stockholm, Göteborg, Umeå och Lund har huvudansvaret för kostbehandlingen och ingår i behandlingsteamet med läkare, sjuksköterskor, kuratorer, psykologer och konsulter såsom logopeder och ”ät-team”. Ett tätt samarbete i teamen är nödvändigt. Den medicinska behandlingen och kostbehandlingen samverkar och båda måste fungera för att bra resultat ska uppnås. Kostrådgivning per telefon, ansvar för att meddela provsvar och justera kosten, beräkningar, matlagningsträning, konsultbesök, telefonjour och undervisning ingår. Övergripande mål för kostbehandlingen är att korrigera den metabola obalansen och samtidigt tillhandahålla näringsmässigt adekvat matmängd för normal tillväxt och utveckling (2). Att designa en individuellt anpassad nutritionsbehandling som kan bibehålla metabol stabilitet, men inte är onödigt strikt, är ofta en utmaning (2). Kostbehandlingen måste därför vara individuellt anpassad, med hänsyn taget till:

- aktuell metabol defekt och kliniskt tillstånd
- metabol stabilitet och individuell tolerans av nutrienter
- ålder och tillväxt, utvecklingsmöjlighet och förväntad prognos
- ätsvårigheter och eventuell malnutrition
- möjliga vägar för näringstillförsel

Flera sätt att nutriera barnet behöver ofta kombineras för att tillgodose energi- och näringsbehov. Vissa barn har tidigt behov av både gastrostomi och subkutan venport, relaterat till diagnos och kliniskt tillstånd.

Exempel på kostbehandlingar:
Aminosyreomsättningsdefekter: Proteinreducerad kost + proteinersättning
Betaoxidationsdefekter (utom MCAD): Fettreducerad kost + medellånga och essentiella fettsyror
Ureacykeldefekter: Proteinreglerad kost (safe level) + essentiella aminosyror vid behov

Organiska acidurier: Proteinreducerad kost + proteinersättning vid behov
GSD typ 1: Kolhydratreglerad kost + majsstärkelse

- Dessutom:**
- regelbundna måltider
 - undvika katabolism
 - ev akutregim (3)



Morots- squashburgare (Burgarna innehåller 0,5 protein styck, varav 15 mg fenylalanin. Brödet är ett färdigt bröd som innehåller 1 g protein/100 g. Foto: Artikelförfattaren.

Viktigt är:
- kontinuerlig nutritionsuppföljning och monitorering för snabb anpassning av kosten till barnets situation
- tät föräldrakontakt med kostråd anpassat till barnets behov och föräldrarnas aktuella möjligheter
- nutritionsbehandlingsplaner för friskdagar och sjukdagar i hemmet, samt åtgärder vid akut sjukdom bör finnas i journalen, hos föräldrarna och på hemsjukhuset.

Att ha maten som medicin påverkar hela familjen praktiskt, socialt och psykiskt. Föräldrar är olika men många behöver någon typ av samtalsstöd. De har ofta en påfrestande situation med mycket oro för sitt sjuka barn. Att det ska bli akut sjukt, få ”höga värden”, låga blodsocker, hamna i metabol kris eller få skador.

Specialkosten är ofta komplicerad och tar tid att sköta. Rädsla för att göra fel finns. Ibland kan det också vara svårt att få i barnet maten och nutritionsprodukterna. Ett vanligt problem för barn som måste äta på bestämda tider eller matas i gastrostomi för att inte bli katabola, är att matlusten minskar. Dessutom kan neurologisk påverkan ge en försenad ätutveckling. När barnen blir större kan de känna utanförskap på grund av sin specialkost och tröttna på den ibland ensidiga maten. Dessa problem bör vi i teamen beakta och hjälpa till med, på en nivå som passar barn och familj, för möjlighet till mer kunskap, eget ansvar och ökad delaktighet i kostbehandlingen.

Referenser:

1. Nyföddhetsscreening med PKU-prov.
2. Karolinska universitetslaboratoriet.
3. Abstract to Chapter, Principles of Dietary Management, Anita MacDonald Inherited metabolic Disease, 2016.
4. Emergency Guidelines. www.bimdg.org.uk
5. Mycket gott med lite protein. Dietister inom medfödda metabola sjukdomar. DIMMS, 2013.

Till den berörde läsaren:

– Några generella riktlinjer specifikt för nutritionsbehandling finns ännu inte, men SSIEM- DG, Society for the Study of Inborn Error of Metabolism, Dieticians group, www.ssiem.org/dietitians, arbetar oförtrutet med frågan. Detta gäller även den amerikanska föreningen för metabol-dietister, GMDI, Genetic Metabolic Dieticians International, www.gmdi.org

Elisabeth Sjöqvist, dietist för barn med metabola sjukdomar på Barnkliniken, Skånes Universitetssjukhus i Lund.

E-mail: elisabeth.sjoqvist@skane.se





SMS:a till 72970 och förverkliga en dröm!

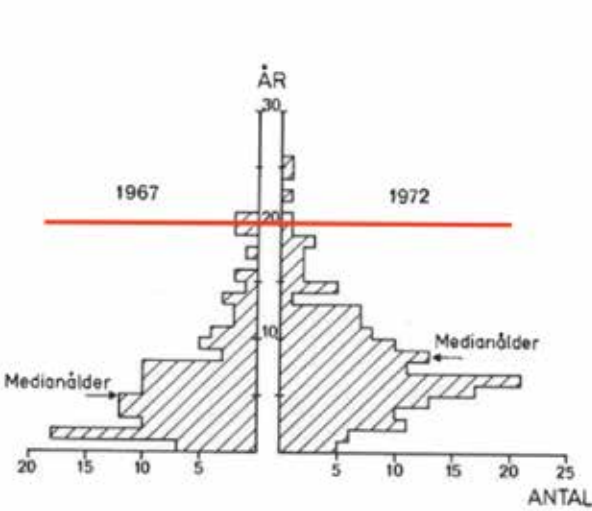
Då skänker du 20 kr som förverkligar svårt sjuka barns önskedrömmar, som att besöka en djurpark. Vi skickar också information om hur du kan bli månadsgivare.

www.minstoradag.org



Stiftelsen
MIN STORA DAG

Sverige när CF vården startade



Kollberg H, avhandl. Uppsala 1974.

(Bild 1) Åldersdistribution av patienter under vård. Röd linje markerar 20 års ålder.

Cystisk fibros – inte längre en barnsjukdom

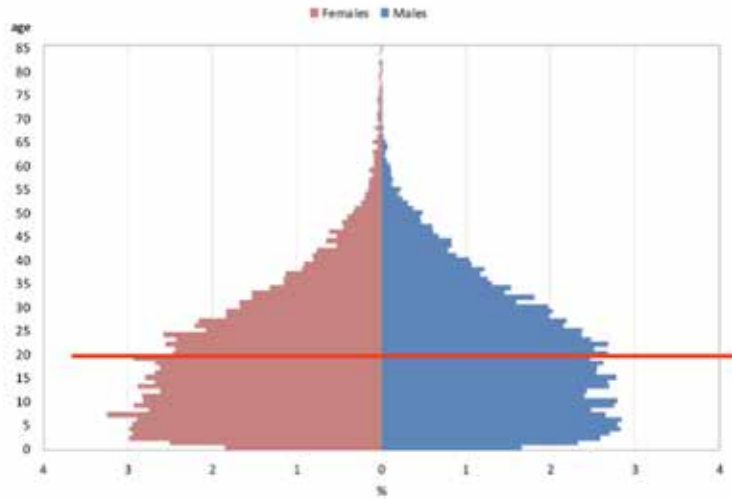
– Det är ett privilegium att ha fått vara med om den fantastiska utvecklingen av vården för Cystisk fibros. CF var tidigare den vanligaste dödliga barnsjukdomen. Idag har den en medianöverlevnad på över 50 år i Europa, säger professor emerita i pediatrik, Birgitta Strandvik.

När jag först fick kontakt med sjukdomen i mitten på 60-talet var medianöverlevnaden 6–7 år (Bild 1). Patienterna hade inte den utvecklade tillgång till pankreasenzymerna, slemlösnande mediciner eller antibiotika som vi har idag och för att öka möjligheterna att få upp maximalt av det sega slemmet i lungorna, sov de i dimtält och bankades på tippbänkar av sjukgymnaster och föräldrar morgon och kväll. På grund av den ständiga hostan var de vanligen befriade från gymnastik, men många orkade inte med en hel skoldag. De var som regel starkt underviktiga med stora avföringar eftersom enzym-supplementeringen inte hade hög kvalitet och för att minska dessa besvär ordinerades en fettfattig kost.

Fantastisk utveckling under de senaste 50 åren.

Under 70- och 80-talet utvecklades läkemedlen till fantastisk nytta. Vi fick en mångfald olika antibiotika effektiva mot både Staphylococcus aureus och Pseudomonas aeruginosa på ett sätt som inte alls fanns tidigare. Vi fick också mer effektiva mucolytika och kunde under 80-talet så småningom avveckla dimtälten. En patient som fick sin diagnos först i 20-årsåldern, då han slutat med hög fysisk aktivitet, stimulerade oss till att lägga till sådan i behandlingen, vilket medförde att vi även kunde minska beroendet av den sjukgymnastiska lungbehandlingen (1). Detta medförde en större frihet både för patienten och anhöriga, inte minst viktigt när patienterna uppnådde tonåren. Beroendet av sjukhusvård för intravenös antibiotikabehandling med-

Europeiska CF registret 2014



European Cystic Fibrosis Patient Register 2014.

förde avbräck i livet (skola, arbete) och därför började vi i Stockholm (inte utan officiellt motstånd) med att lära patienterna att själva ta sin intravenösa antibiotikakur i hemmet (dock första dos alltid på sjukhus för att gardera för allergichock) (2). Detta är unikt för Sverige men har bidragit till de goda resultaten då vi inte behövde fördröja insättande av behandling vid infektioner. Vi har i Sverige också sedan 70-talet behandlat den essentiella fettsyra-bristen (3), vilket säkert varit av avgörande betydelse för att patienterna kunnat hålla en normal vikt och långdutveckling, vilket inte andra länder lyckats med.

Vår behandling har generellt skiljt sig från andra genom individualiserad behandling med fokus på fysisk aktivitet, fettsyra-supplementering och hembehandling. Resultaten har varit speciellt bra, även i ett nordiskt perspektiv (4).

Den defekta genen beskrevs år 1989

När genen, CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), för sjukdomen kunde identifieras 1989 kom all uppmärksamhet att riktas mot en förväntad genterapi (5). Nu visade det sig att den monogena sjukdomen inte var förenad med några få mutationer utan idag är över 2000 mutationer identifierade varav dock endast cirka 250 är direkt förenade med klinisk CF diagnos. Olika mutationer dominerar i olika delar av världen, vilket har betydelse när globaliseringen medför stora folkrörelser. Mutationerna indelas i 5–6 grupper beroende på om proteinet inte bildas eller är defekt så att det inte kan

passera kroppens kontrollsystem eller inte kan utföra sin reglerande funktion på jonkanalen för klorid och bikarbonat (Bild 2). Typen av mutation har till viss del kunnat knytas till kliniska symtom, men biologin är som vanligt mycket mer komplicerad än vad man tror. Någon genterapi har vi således ännu idag inte att tillgå men under senare år har tack vare ”high-through put” teknik ett flertal substanser identifierats som kan korrigera eller potentiella proteinets funktion och som därför är tillämplig på vissa mutationer. Intensivt arbete utförs för att hitta substanser för många mutationer (6).

Resultaten hittills är mycket positiva då man vid vissa mutationer och behandlingar även fått allmänt förbättrade kliniska symtom, det vill säga inte bara en förbättrad lungfunktion som har varit den första parameter man använt för att testa substanserna. Den enda nackdelen hittills är att behandlingarna är mycket kostsamma, men långtidsterapi får utvisa om några risker kan föreligga eftersom behandlingarna inte är helt specifika.

Diagnos grundas fortfarande på svetttest och kliniska symtom

Trots utveckling och gendiagnostik grundas fortfarande diagnosen på svetttest, dvs påvisande av för hög halt av klorid i svett, i kombination med kliniska symtom, framför allt från slem och bakterieinfektioner i luftvägarna samt pankreasinsufficiens hos 85 procent av patienterna. Leversjukdom och reproduktionsstörningar, framför allt aspermi hos män kan också vara diagnosgivande symtom.

Nyföddhetsscreening har införts i de flesta europeiska länder för att tidigt kunna sätta in behandling, vilket dock i allmänhet inte skyddat lungorna. Röster har därför höjts att även denna moderna allmän behandling skall insättas vid nyföddhetsdiagnos trots avsaknad av kunskap om effekterna av långtidsbehandling.

Framgångsrika lungtransplantationer

Eftersom den vanligaste dödsorsaken varit den progressiva lungsjukdomen har framgången med lungtransplantation varit en fantastisk öppning och resultaten i världen och speciellt Sverige är mycket goda med 5-års överlevnad över 75 procent. Vissa patienter kan utveckla allvarlig leversjukdom och av de 9 patienter med CF som levertransplanterats under de senaste 25 åren i Sverige lever alla fortfarande. Såväl män som kvinnor med sjukdomen kan bli föräldrar

(männen via sperma från deras epidydimis, då vas deferens är blockerad), och vi har idag vuxna friska barn av många CF föräldrar.

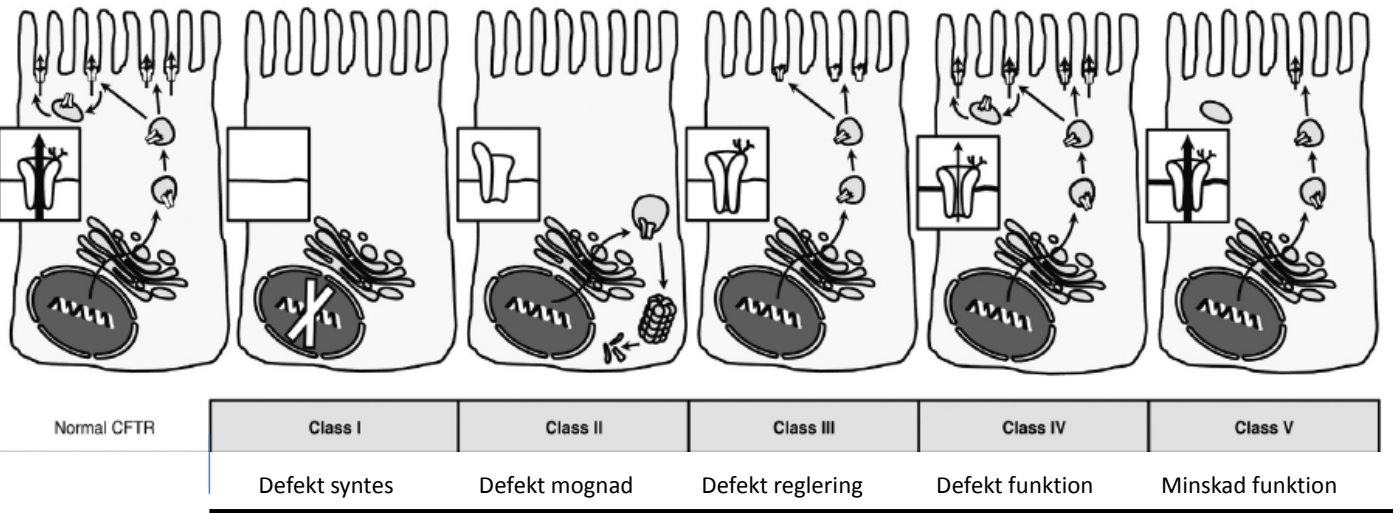
Även om vi inte nått ända fram, och sjukdomen fortfarande kräver tidsödande behandling, har utvecklingen varit fantastisk och framtiden ser lovande ut.

Referenser:

1. Blomquist M, Freyschuss U, Wiman LG, Strandvik B. Physical activity and self treatment in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 61:362-367, 1986.
2. Hjelte L, Widén B, Malmberg AS, Freyschuss U, Strandvik B. Intravenös antibiotikabehandling ihemmet vid cystisk fibros ger ökad livskvalitet. Läkartidningen. 18:1614-1617, 1988.
3. Strandvik B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. Prostaglandins, Leukotr, Ess Fatty Acids. 83:121-129, 2010
4. Strandvik B. Care of patients with cystic fibrosis. Treatment, screening and clinical outcome. Ann Nestlé 64; 131-140, 2006
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene; cloning and characterization of complementary DNA. Science. 245; 1066-1073, 1989.
6. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. Presse Med. 46:e165-e175, 2017

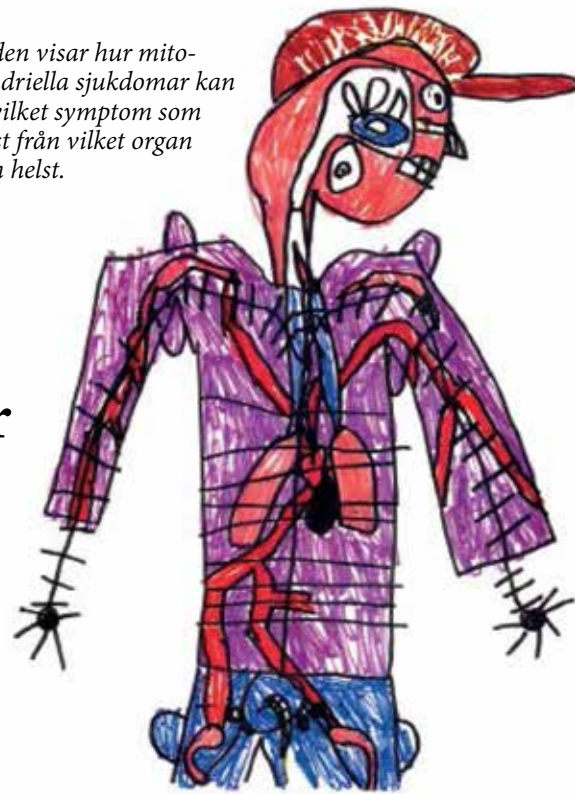
Birgitta Strandvik,
Professor emerita i pediatrik
Chef för CF-center i Stockholm
1974-90 och i Göteborg 1990-
2002.

E-mail:
birgitta.strandvik@ki.se



(Bild 2) Olika typer av mutationer, där klass IV och V är förenade med lindrig sjukdom.

Bilden visar hur mitokondriella sjukdomar kan ge vilket symptom som helst från vilket organ som helst.



Redaktör: Ola Nilsson

Mitokondriella sjukdomar hos barn – från klinisk presentation till genetisk bakgrund

Mitokondriella sjukdomar är en av de vanligaste grupperna av metabola sjukdomar, med en risk på ungefär 1/5000 att drabbas någon gång i livet.

Sjukdomarna orsakas av defekter i slutsteget av cellens energiproduktion, den oxidativa fosforyleringen, som äger rum i den mitokondriella andningskedjan. Den energialstrande processen är beroende av ett stort antal (ca 1500) proteiner/enzymer. Generna för dessa proteiner finns i kärnans DNA eller i mitokondriens eget DNA (mtDNA).

Mitokondriella sjukdomar kan ge mycket varierande sjukdomsbilder, med vilket symptom som helst, från vilket organ som helst. Ofta drabbas organ med hög energiförbrukning, såsom hjärna och muskulatur.

Avhandlingen handlar om mitokondriella sjukdomar hos barn och målsättningen var att öka kunskapen om olika sjukdomsbilder och bakomliggande mekanismer. Vi ville studera mitokondriella sjukdomar orsakade av olika genetiska defekter, för att bättre kunna bedöma patienters sjukdomsförlopp och prognos. Vi använde nya genetiska

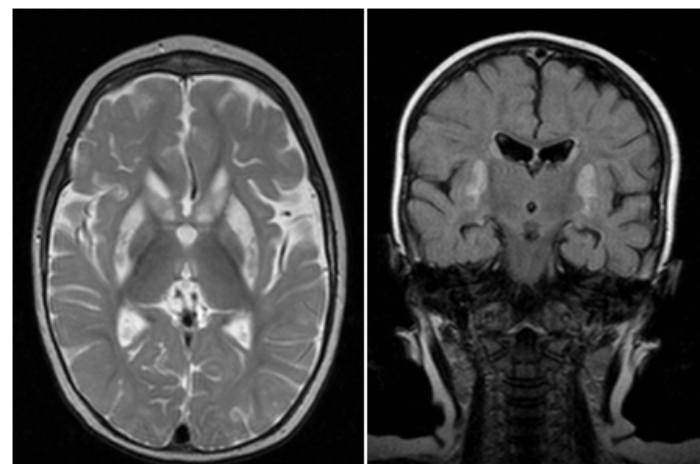
metoder för att finna nya gener kopplade till mitokondriell sjukdom.

Leighs syndrom är en svår, neurodegenerativ sjukdom som drabbar tidigt i livet. Den genetiska etiologin är heterogen. I en studie av 25 barn fann vi att 80 procent insjuknade före sex månaders ålder, 40 procent avled före fem års ålder. Hos åtta av barnen orsakades sjukdomen av mutationer i mtDNA. Debutålder, kliniska symptom eller prognos skilde sig inte signifikant mellan barn med mitokondriella och förmodat nukleära mutationer, i vår kohort.

Nya genetiska metoder, i form av helexomsekvensering (WES)/helgenomsekvensering (WGS), har revolutionerat diagnostiken av mitokondriella sjukdomar. I en studie av barn med kombinerade enzymdefekter i den mitokondriella andningskedjan inkluderades 31/55 i WES/WGS. Hos 55 procent av dessa har vi kunnat fastställa den genetiska sjukdomsorsaken. Vi fann två nya sjukdomsgener. En patient diagnosticerades med mutationer i genen COQ7, vilket ger en bristande syntes av coenzym Q. Han har stabiliserats i sitt sjukdomsförlopp tack vare substitution med coenzym Q10. En annan patient visade sig ha en defekt transport av S-adenosylmetionin in i mitokondrien, till följd av mutationer i SLC25A26.

Sammanfattningsvis är mitokondriella sjukdomar hos barn svåra, progressiva och drabbar ofta många av kroppens organ. De vanligaste symptomen är ofta ospecifika och diagnostiken är en stor utmaning. Den genetiska etiologin är heterogen, en andel av sjukdomsorsakande varianter återfinns i mitokondriellt DNA. Genotyp-fenotyp-korrelationen är varierande, vilket gör helgenomsekvensering till ett utmärkt diagnostiskt verktyg.

Karin Naess (gästredakör i detta nummer), CMMS och Astrid Lindgrens barn- och ungdomssjukhus Stockholm E-mail: Karin.Naess@ki.se



MR-bild vid Leighs syndrom



Artikelförfattaren Charlotte Bieneck Haglind med liten nyfiken patient
Foto: Fotograf Anders Norderman, Medicinsk Bild, KS

Energy metabolism and clinical symptoms in beta-oxidation defects, especially long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency

Disputation Charlotte Bieneck Haglind, barnläkare
Department: Institutionen för Kvinnor och Barns Hälsa, Karolinska Institutet

Huvudhandledare: Docent Anna Nordenström

Opponent: Professor Cary Harding, Oregon Health & Science University, Portland

Betaoxidaations defekter är ett samlingsnamn för sjukdomar som drabbar spjälkningen och energiutvinningen av fettsyror i mitokondrien. En av de allvarligaste defekterna är brist på enzymet Long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenas, förkortat LCHAD, som drabbar ca 1 av 60 000 barn. Symptom uppkommer under de första levnadsåren i samband med infektion eller fasta. Insjuknandet kan vara dramatiskt med hypoglykemi, kardiomyopati, leverpåverkan och plötslig död eller gradvis med episoder av hypotoni, failure-to-thrive och rhabdomyolys. På sikt utvecklar patienterna ögonbottenförändringar och risk för synnedsättning. Patogenesen och mekanismen för komplikationerna är delvis okänd, men tros höra ihop med ansamling av ofullständigt nedbrutna fettsyror (acylkarnitiner) samt cellulär energibrist.

Behandlingen är livslång och syftar till att kraftigt minska intaget av långa fettsyror och bromsa den endogena lipolysen, samtidigt som energi och näringsbehov tillgodoses. I Sverige erhåller patienterna näringsdropp natttid.

I avhandlingen studerades hur tillväxt, ögonbottenförändringar, faste-metabolismen och kognitiva funktioner påverkas hos patienter med LCHAD.

Patienterna hade en snabb viktökning efter påbörjad kostbehandling och majoriteten av barnen blev överviktiga. Alla patienter utvecklade ögonbottenförändringar, men patienter med tidig diagnos hade

mildare förändringar.

Sex timmars nattlig fasta orsakade inte hypoglykemi, och patienterna hade en normal glukosproduktions hastighet. Trots detta aktiverades lipolysen redan efter 3–4 timmar, med ökad glycerol produktionshastighet, stigande acylkarnitin-nivåer samt förhöjda nivåer av plasma-glycerol. Den huvudsakliga energikällan under fastan utgjordes av kolhydrater.

Psykologtester påvisade att majoriteten hade normalt IQ, men alla patienter hade en gemensam svaghet i auditivt verbalt arbetsminne. Samtliga hade också nedsatta exekutiva funktioner. En tredjedel hade en utvecklingsförorsening och autistiska drag.

Sammanfattningsvis visar avhandlingen att patienter med LCHAD börjar bryta ner kroppens fettreserver tidigare än friska barn. Täta måltider och nattligt näringsdropp är därför viktiga för att minska lipolys och ansamling av acylkarnitiner. Patienterna riskerar att utveckla övervikt. Kognitiv påverkan förekommer och det är angeläget att särskilda stöd- och utbildningsbehov identifieras tidigt.

Referenser:

1. Bieneck Haglind, Charlotte. - Energy metabolism and clinical symptoms in beta-oxidation defects, especially long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency / Charlotte Bieneck Haglind. - 2016. - ISBN: 9789176762271

Charlotte Bieneck Haglind,
Med Dr, barnläkare, Karolinska Institutet
E-mail Charlotte.Haglind@ki.se

Metabola diagnoser är föräldralösa

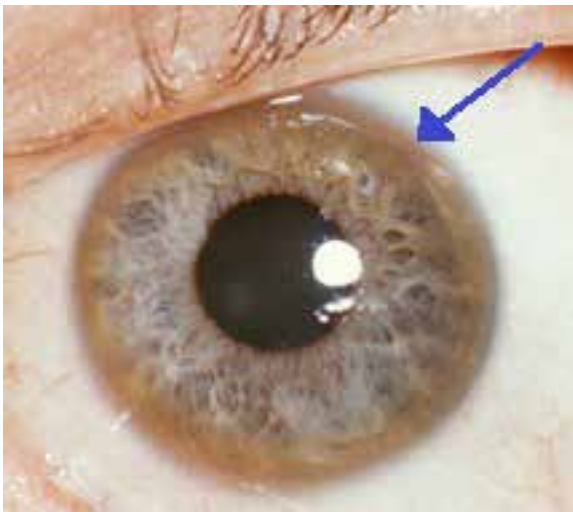
Sjukdomar som drabbar endast ett fåtal individer kallas officiellt för sällsynta sjukdomar/diagnoser. Deras engelska namn är orphan diseases d v s föräldralösa. I den mån man kan betrakta politiker som samhällets föräldrar (tveksamt) så blir det engelska namnet mycket träffande. Den viktigaste gemensamma nämnaren för samtliga dessa diagnoser är att politiker inte tänker på dem, man kan varken vinna eller förlora val med dem. Personerna bakom diagnoserna är politiskt ointressanta. Kunskapsnivån om deras sjukdomar är relativt låg, hos allmänheten, men även inom läkarkåren. De allra flesta metabola sjukdomar ingår i denna grupp. Den praktiska konsekvensen av detta kan utläsas i exemplet Wilsons sjukdom (WD). Det råder en ganska kompakt konsensus bland svenska barnläkare om att WD inte angår dem, eftersom WD är en sjukdom som huvudsakligen drabbar invandrade vuxna. Under en femårsperiod på 00-talet pågick en ambitiös EU-studie: Eurowilson.

Målet var att kartlägga sjukdomens epidemiologi i hela Europa. Under tecknad var svensk pediatrik representant. Vid slutet av studien, 071231 har nästan alla kontinentala länder bidragit med cirka en patient per million invånare. Norden (25 milj) och Baltikum (6 milj) har bidragit med en (min) i stället för ett trettio!

Två år senare, i mitten på 2010 hade vi närmare 15 barn och ungdomar gående på vårt Levercentrum med WD, minst hälften av dem utan invandrare i familjehistorien. Under åren har vi förlorat två tonåringar i hyperakut WD, fått rädda barn i lågstadieåldern från liknande öde. Som även vår erfarenhet visar, envisa ansträngningar leder till ketchup effekt. Och WD patienterna borde hittas av barnläkarna.

Alla dessa, i Sverige innebär detta flera tiotusental, orphan-patienter, deras familjer, men även samhällets grundläggande etiska kanon, ekonomins bästa kräver att sällsynta sjukdomar tas mer på allvar. Numera finns bara tre metabola regioncentra i landet, Stockholm, Göteborg och Skåne. Samtliga andra instanser inklusive fyra universitets-sjukhus är ”hemmalasarett”. Bl a denna omständighet kräver ändrade omhändertagandeformer. Familjerna har rätt till:

- Second opinion
- Periodiskt återkommande besök på regioncentrum
- Kontinuerligt samarbete mellan optimalt kompetent hemteam och regioncentrum
- Någon sorts ombudsmannainstitution angående vissa dyra medicinens finansiering



Wilsons sjukdom –symptom öga. Foto: Wikipedia

Hemteamet måste vara medicinsk allmänbildad, ha bra lokal infrastruktur för att ta hand om oväntade nya komplikationer och måste ha kontinuerligt bra samarbete med regioncentrum.

Även regioncentra bör förstärkas, mest med psykologisk och pedagogisk kompetens eftersom många barn har kognitiv funktionsnedsättning.

Sist men icke minst bör man äntligen lyfta på frågan: hur länge kan vi barnläkare medverka i ett system där barnklinikerna plötsligt vänder ryggen mot sina ”trognaste kunder” den dagen när de fyller 18 år ? En, ur etisk, medicinsk, utvecklingsfysiologisk och social synpunkt fullständigt obegriplig rutin. När skall man börja att under ordnade former, d v s i samarbete med och inte i konkurrens till varandra, diskutera, planera och implementera vaggan-till-graven kliniker?

Det finns två självklara samarbetspartners: Socialstyrelsens Centrum för Sällsynta Sjukdomar (www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser) (1) och patientföreningar, som exempelvis The Scandinavian Association for Glycogen Storage Disease (SAGSD, www.sagsd.org) (2). Föreningarna representerar högkompetenta, välinformerade familjer. Skottdagen, den 29/2 är De Sällsynta Sjukdomars Dag. Det vore ganska lämpligt om man till nästa skottdagen, 200229 förverkligade åtminstone några av ovannämnda mål.

Referenser:

1. Barnläkaren, nr 2/2013, pp 7-8
2. Derks TGJ et al. Hepatic glycogen storage diseases: toward one global collaborative network. J Inb Error Metab 2017; 5:1-4

Antal Németh, Senior professor,
CLINTEC, Enheten för Pediatrik
Karolinska Institutet, Stockholm

E-mail:
antal.nemeth@ki.se



Redaktör: Göran Wennergren

Konstpaus – Edvard Munchs Det syke barn

I tre tidigare konstpauser har jag besökt Finland. I denna konstpaus vänder jag blicken mot Norge och en målning av Edvard Munch: Det syke barn eller Den sjuka flickan. Edvard Munch är Norges internationellt mest namnkunniga målare och i denna målning har han skapat en djupt gripande bild av sin syster som dog i tuberkulos.

Edvard Munch (1863–1944) kom på faderns sida från en gammal norsk släkt med många intellektuellt och konstnärligt begåvade personer. Farbrodern var på sin tid en av Norges ledande historiker. Fadern var militärläkare. Modern Laura kom från en släkt med sjöfolk och sjökaptener.

Edvard Munchs uppväxt var på flera sätt svår. Fadern led ofta av tungsinne och modern blev tidigt sjuklig. Hon dog i lungshot när Edvard bara var 5 år. Efter moderns död tog hennes syster, Karen Bjølstad, på ett beundransvärt sätt hand om hushållet och familjen med fadern och fem barn. Också Edwards syster Johanne Sophie skulle dö i tuberkulos bara 15 år gammal. Edvard var då 14 år.

”Min bestemmelse er nu nemlig att blive maler”

Edvard själv var ofta sjuk under skoltiden. När han då var hemma från skolan ägnade han sig åt att teckna och måla. Planer på att Edvard



(Bild 1, till vänster) Edvard Munch, Selvportrett, 1886, olja på duk, 33 x 24,5 cm. Nasjonalmuseet, Oslo. Foto: Nasjonalmuseet / Børre Høstland. Fotolicens: Fritt icke-kommersiellt bruk (CC-BY-NC).

(Bild 2, ovan) Edvard Munch, Det syke barn, 1885–1886, olja på duk, 120 x 118,5 cm. Nasjonalmuseet, Oslo. Foto: Nasjonalmuseet / Børre Høstland. Fotolicens: Fritt icke-kommersiellt bruk (CC-BY-NC).

skulle utbilda sig till arkitekt bröts när han vid 17 års ålder slutade skolan för att helt satsa på att bli konstnär. I sin dagbok skrev han: ”Min bestemmelse er nu nemlig att blive maler” (Bild 1).

Den sjuka flickan

Edvard Munchs genombrott kom med målningen Det syke barn (Bild 2). Den känslomässigt starkt laddade tavlan visar en sjuk flicka i sin säng. Blicken är trött under ett tungt ögonlock och kinden är närmast genomskinligt blek. Det röda håret framhävs av den vita kudden. En kvinna sitter med böjt huvud vid hennes sjukbädd och håller hennes hand. Åskådarens ögon dras till flickans ansikte och kvinnans böjda huvud. Det övriga blir perifert i dubbel bemärkelse. Tavlan målades 1885–1886 och ställdes ut på Statens Kunstutstilling, Høstutstillingen, 1886 i Oslo, eller Kristiania som staden hette då.

Målningen kan ses som en bearbetning av minnet av den lungsjuka systemen Sophie, men som modell engagerade Munch en flicka, Betzy Nilsen, som han hade träffat när han hade följt med pappan på sjukbesök. Mostern Karen satt modell för den sörjande kvinnan.

Tuberkulos var den tidens största och farligaste folksjukdom. Det har beräknats att var femte dödsfall orsakades av tuberkulos. Det var vid just denna tid, år 1882, som den tyske läkaren Robert Koch påvisade tuberkelbacillen.



(Bild 3) Edvard Munch, Den sjuka flickan, 1896, olja på duk, 121,5 x 118,5 cm. Göteborgs konstmuseum. Foto: Göteborgs konstmuseum, Hossein Sehatlou.

Återvändande många gånger till motivet

Precis som han gjorde med flera andra motiv, återvände Munch upprepade gånger till motivet med den sjuka flickan, även i grafik. Det finns sex versioner av oljemålningen. De olika versionerna utgick från samma komposition men färgerna blev starkare.

En av tavlorna målades år 1896 i Paris på beställning av den norske konstsamlaren och mecenaten Olaf Schou som skänkte sin tavla till Nasjonalmuseet i Oslo. År 1931 fick Nasjonalmuseet möjlighet att byta tavlan till den första version som Munch målade. I stället blev Göteborgs konstmuseum ägare till Parisversionen (Bild 3).

Ytterligare en version av tavlan finns på Thielska Galleriet på Djurgården (Bild 4). Munch målade tavlan år 1907 åt bankiren och konstsamlaren Ernest Thiel som hade beställt den. Thiel var under början av 1900-talet Munchs viktigaste mecenat och Thiel köpte flera verk direkt från konstnären. Thielska Galleriet har som följd av detta en av de största samlingarna av Munchs konst utanför Norge.

Referenser:

1. Eggum A. Edvard Munch, grafiker og maler. Norsk kunstnerleksikon, I–IV, Oslo, 1982–86.
2. Ustvedt Ø, Aslaksby TE. Edvard Munch: Det syke barn. Historien om et mesterverk. Nasjonalmuseet for kunst,




(Bild 4) Edvard Munch, Det sjuka barnet, 1907, olja på duk, 118 x 120 cm. Thielska Galleriet. Foto: Tord Lund.

3. arkitektur og design, Oslo, 2009. ISBN 978-82-8154-036-1. Arvidsson, K. Beskrivning av Edvard Munchs Den sjuka flickan. Göteborgs konstmuseum. <http://emp-web-34.zetcom.ch/eMuseumPlus> Besökt 2017-09-03.
4. Steorn P. Edvard Munch. Thielska Galleriet. <https://www.thielskagalleriet.se/edvard-munch/> Besökt 2017-09-03.

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

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



Jag är så ensam här inne

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

SWISHA DIN GÅVA TILL 9015041

BRIS



Bokrecension

Överlevare, medicinskt myteri och andra sätt att gäcka döden

Författare: Lisbeth Sachs
Antal sidor: 230 sidor
Förlag: Fri Tanke Förlag, Lidingö
Utgiven: April 2017
ISBN 978-91-87935-66-4



“Do not go gentle into that good night,
Old age should burn and rave at close of day,
Rage, rage against the dying of the light”

Den första terzetten i Dylan Thomas (1914-1953) villanelle som han skrev till sin döende far, kunde stå som sammanfattning av Lisbeth Sachs senaste av en lång rad böcker. Författaren är docent i socialantropologi med medicinsk inriktning och senior advisor vid Osher center för integrativ medicin.

Ett bärande tema i boken är att ”the median is not the message”. Prognosen för överlevnad efter att ha fått en allvarlig diagnos påverkas av individens personlighet, kulturella bakgrund och förväntningar, men framförallt hur och i vilken kontext budskapet ges. Tilltro till en behandling och behandlande läkares attityd och personlighet kan vara lika effektiv som själva behandlingen. Följaktligen är prognosen starkt beroende av formerna kring behandlingen och till och med mer än det medicinska innehållet i densamma. En rad exempel ges hur personer mirakulöst har överlevt sin sjukdom genom att söka andra vägar till bot än de som förespråkats av skolmedicinen. Det kan gälla att dagligen dricka tolv glas grönsaksjuice, fördjupa sig i de senaste forskningsresultaten om sjukdomen i fråga eller uppgå i kreativt flow. Framför allt, men inte undantagslöst, förefaller detta gälla för högpresterande akademiker som till exempel Stephen J Gould, Michael Gerin-Tosch, Jill Bolte Taylor och Stephen Hawking eller konstnärer som Sam Francis, Carl-Fredrik Reuterswärd eller Henri Matisse. Men varken en statistisk median eller de beskrivna outliers övertygar mig riktigt att något av dessa är ”the message”.

Kapitlet om cellerna från Henrietta Lacks livmoderhalscancer (HeLa-cellerna) belyser en rad etiska och medikolaga frågor. Cellerna togs 1951 och trots att Lack själv dog samma år lever hennes celler fortfarande och används över hela världen för cellbiologisk, virologisk och molekylärbiologisk forskning.

Ett stort avsnitt ägnas åt placebo och framför allt Ted Kaptchuks studier, tyvärr utan att kanske den mest intressanta redovisas; den som visat att även open-label placebo-behandling ger en trettioprocentig lindring av ryggproblem. En intressant diskussion förs i kapitlet huruvida vissa personer är genetiskt mer benägna att svara på placebo än andra, liksom hur forskningen nu med fMRI kan visualisera hur olika centra i hjärnan reagerar på placebo respektive aktiv substans.

För en barnläkare är kapitlet För tidigt födda överlevare särskilt intressant. Här redovisas hur man under historien, i olika kulturer och inom olika trosinriktningar definierat gränsen mellan foster och barn, och hur man omhändertagit prematura barn eller barn med missbildningar. Just gränslandet mellan foster och barn, och hur de ska omhändertas har nyligen fått ökad aktualitet i vårt land. Den svåra är att i en akut situation hantera det medicinska imperativet: om vi kan ska

vi göra det, i förhållande till det etiska imperativet: vi kan, men ska vi göra det?

Boken är populärvetenskapligt upplagd och källorna till olika påståenden redovisas separat kapitelvis och utgörs till stor del av hänvisningar till andra böcker i ämnet. Den belastas av några smärre medicinska snubbelfel, till exempel att ALS uttyds som myotrofisk lateralskleros och att enzymet telomeras är specifikt för cancerceller.

Jag frågar mig under läsningen till vilka boken i huvudsak riktar sig. Ska läsaren se den som en vägledning och ge inspiration att finna vägar att skjuta upp sin annalkande död? Eller är det som titeln anger myteri mot ”det medicinska” för vården att ta till sig, vilket man kan frestas tro av författarens uttalande på sid 62: ”Följer man historien förvänas man över att läkarna kunnat upprätthålla den heder och respekt som de haft trots det faktum att de enligt expertisen idag under tusentals år forskrivit oanvändbara och ibland farliga preparat och behandlingar”. Jag uppfattar att budskapet är att vi som läkare ska vara lyhörda och öppna för ett tvärvetenskapligt synsätt på sjukdom som den sjuke å sin sida kan önska. Medicin är en humanvetenskap och får inte stå främmande för det mänskliga. Det är mänskligt att förneka, undfly det smärtsamma och söka alla former av tänkbar lindring, och vi ska i första hand, efter saklig information, låta den sjuke själv få göra sina livsval.

Referenser:

1. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Rebouta P, Kaptchuk JM. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomised controlled trial. Pain 2017, Vol 157(12): 2766-2772

Carl Lindgren, med. dr.
Barnläkare och författare



Bokrecension

Praktika för blivande föräldrar

Författare: Cecilia Chrapowska, Agnes Wold
Antal sidor: 339
Förlag: Wahlström och Widstrand
Utgiven: September 2017
ISBN: 9789146231073



Sedan Anna Wahlgren utkom med Barnaboken år 1983 har det egentligen inte publicerats någon riktig blockbuster om barnavård för föräldrar på svenska. Nu har Cecilia Chrapowska och Agnes Wold utgivit ”Praktika för blivande föräldrar” (Wahlström&Widsrand) under stort ståhej i marknadsföring.

Man känner igen Agnes Wolds tre käpphästar, som hon talat om i radion och skrivit om som krönikör för Fokus. Den första tesen om vi börjar med fostret är att det inte är farligt att dricka lite alkohol när man är gravid eller ammar. Hon menar att det inte finns vetenskapliga bevis för att upp till sju glas vin i veckan kan skada fostrets och spädbarnets hjärna.

Den andra tesen är att ifrågasätta flera av fördelarna med amning. Författarna skriver att det inte är ”någon liten rosenmun” som suger från bröstvårtan – ”nej, barnet hugger som en piraya”. Egentligen är det WHO som lanserat kravet att man måste amma exklusivt i minst sex månader, ett påbud som det svenska Livsmedelsverket går ut med. Agnes Wold menar helt korrekt att det inte är nödvändigt i vårt land med god hygien. Hon underkänner också argumenten att amning skyddar mot allergi och att barn som helammats blir smartare.

Den tredje tesen är att man inte behöver städa och tvätta sig så ofta och absolut inte använda handsprit. Författarna skriver: ”...dela dricksglas och skedar med andra och ta upp mackan du tappat på golvet och åt upp den...”

De stödjer sig på den så kallade hygienhypotesen, som postulerar att exposition för smuts och damm under barnaåren gör en mindre överkänslig, ett slags vaccination mot allergi. Det innebär också att husdjur är bra att ha även hos familjer med arvsanlag för allergi.

Det måste vara befriande att som förälder läsa.

Författarna har i stort sett rätt men inte fullständigt. Vi vet inte riktigt hur lite alkohol som kan tänkas påverka fosterhjärnans nätverk under kritiska perioder. Att mammans egna mjölk ökar intelligenskvoten har visats i flera studier särskilt hos för tidigt födda barn, även om man korregerar för sociala faktorer med mera. Införande av strikt handtvätt och desinfektion på daghem kan faktiskt minska infektionerna.

Boken riktar sig till den havande kvinnan och nyblivna mamman, så jag är väl egentligen inte behörig som recensent. Läsaren tilltalas ideligen med du (När du väntar barn, när du ammar...) ungefär som Livsmedelsverket och Socialstyrelsen på ett lite förmyndaraktigt sätt riktar sig till allmänheten.

Kapitlen om graviditet, förlossning, matning, sömn kräkningar och infektioner är i stort sett utmärkta. Författarna framhåller utförligt hur viktigt det är att se till att spädbarnet alltid sover på rygg för

att undvika plötslig spädbarnsdöd. Likaså att vaccinera sina barn. Via sociala medier och även via TV4- har en hel del irrläror spritts.

Författarna har en imponerande lång litteraturlista. Men de flesta artiklarna torde vara lite svåråtkomliga för den som inte är uppkopplad till ett universitetsbibliotek. Eftersom boken riktar sig till svenska föräldrar så kanske man i första hand borde hänvisa till svenska fackböcker i barnmedicin som finns på de flesta biblioteken och översikter som publicerats i Läkartidningen.

Författarna verkar inte vara riktigt uppdaterade. Exempelvis när det gäller hur hjärnan aktiveras hos föräldrar för att ta hand om sitt barn, så refererar man till en gammal rättstudie, nu när man med magnetkamera vet hur hypothalamus, amygdala och cortex aktiveras hos människan. Hos homosexuella män har det intressant nog visat sig att den ena partnern aktiverar hjärnan nästan på samma sätt som kvinnor, medan den andra som män.

Det står vidare att andningen sätter igång plötsligt först när barnet föfts. Men fostret har övat andningsrörelser redan sedan 11:e fosterveckan, vilket visats av svenska forskare. Och när barnet tar sina första andetag luft, så är det lungvätska som sugts upp i blodet och inte fostervatten, som normalt inte kommer in i lungorna. Att i kapitlet om arv och miljö inte nämna epigenetiska mekanismer är också en brist.

Det här är en bok som kan bli en bästsäljare. Författarna bör få credit för hur de slår hål på flera myter om hur man skall bära sig åt som gravid och nybliven förälder. Men den borde ha faktagranskats. Bokens undertitel är ”Grundfakta och barnkunskap på vetenskaplig grund”. Men vetenskapliga artiklar i sk peer-reviewed tidskrifter brukar granskas av flera referenter och oftast revideras av författarna upptill tre-fyra gånger.

Hugo Lagercrantz, chefredaktör,
Acta Paediatrica

E-mail:
hugo.lagercrantz@ki.se



Julsaga 2017

Det var en gång en prins och en prinsessa som väntade sitt tredje barn. Det var beräknat att barnet skulle födas någon gång under början av våren 2019. Men prinsessan fick värkar strax före jul. Det var emellertid helt fullt på huvudstadens BB:n. Riksmarskalken försökte ordna förtur på Stockholms BB i närheten av Djursholm, som han tyckte borde passa bra. Men Aftonbladet avslöjade hovets planer och kulturchefen krävde att de inte skulle få förtur. Den kände advokaten Peter Althin, som varit ordförande i Republikanska förningen hotade med att lämna in en stämningsansökan mot hovet om en BB-plats skulle reserveras för prinsessan. Han hade nämligen tjänat så mycket pengar på Astrid Lindgrenfallet som målsägarbiträde att han kunde kosta på sig att ägna sig åt detta delikata ärende. Vänsterpartiet krävde också att prinsessan inte skulle få förtur för då skulle man spräcka den rödgröna regeringens budget.

Riksmarskalken fick då en lysande idé nämligen att prinsessan skulle få föda sitt barn på Visby lasarett. Det blev lite knorrande även där, men då utlovades att barnet skulle få bli hertig av Gotland. Det gick landshövdingen genast med på för hon hade varit sjukhuschef för KUS.

Värkarna tilltog och det började bli alltmer bråttom. Men med alkohol dropp kunde värkarna tillfälligt stoppas. Det var länge sedan man använde den kända kuren med alkohol, men det hade blivit accepterat efter att en känd Göteborgsprofessor påstått att det är riskfritt för fostret. Ett ytterligare problem uppstod. Det fanns ingen plats för den kungliga limousinen och entourage på Destination Gotlands färjan för det var ju strax före jul. Prinsessan vägrade flyga. I sista stund lyckades de dock komma med färjan.

Barnet föddes på julnatten. Det var en gosse. Han var för tidigt född men mårde annars ganska bra. Visby lasarett hade nyligen genomgått ett omfattande sparbeting, varför det inte fanns någon modern kuvös ledig. Till slut hittades en gammal AGA kuvös på vinden som togs fram. Lampan, som skulle värma barnet fungerade inte, varför man fick lägga in halm i kuvösen. Det blev en kall och stjärnklar natt. Norr om lasarettet bräkte lammen, som passades av Securitas vakter, vilka ersatte herdarna. Klockringningen från Maria domkyrka hördes över nejden. Dagen därpå kom alla partiledarna till Visby utom statsministern och hyllade den nya prinsen i sina tal i Almedalen.



Samma Göteborgsprofessor som nämnts ovan tyckte inte att barnet skulle ammas, varför Semper genast utsågs till hovleverantör av modersmjölksersättning.

Det gick bra och barnet ökade i vikt. Men nu gällde det att få fram ett lämpligt namn för barnet. Efter diverse diskussioner och konsultationer bland annat med historikern Herman Lindqvist kunde kungen fastställa namnet i konselj: Rafael Karl Edvard. Eftersom den äldre brodern hette Gabriel så passade Rafael bra. Sedan ville kungafamiljen hedra barnets farfarsmorfar Hertig Karl Edvard av Sachsen-Coburg, alltså Kronprinsessan Sibyllas pappa. Nu protesterade Expressen eftersom hertigen hade varit Obengruppenführer i Nazi-Tyskland. Men enligt en Sifo undersökning ansåg svenska folket att det var en småsint invändning.

På den trettonde dagen uppvaktades den nya prinsen av sjukvårdens nya kungligheter: en temachef, en patientflödeschef och en BCG-konsult. De kom ridande på kameler från Hassela djurpark vid Klintehamn, som åter hade öppnats. De hade med sig guld, myrra och en stor burk probiotica som gåvor till prinsen. Och så slutade också den här sagan lyckligt.

Hugo Lagercrantz

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

NOVEMBER

20-22/11

European Pediatric Advanced Life Support

Info: vardgivarwebb.regionostergotland.se/epals

22-24/11 Pediatric Critical Care

Info: vardgivarwebb.regionostergotland.se/pediatriccriticalcare

DECEMBER

5/12 Konferens Idrott och astma

Info: www.anmaldighar.se/idrottochastma/

2018

23-27/4 Barnveckan 2018, Västerås

Info: www.blf.net

Nästa nummer...

Nästa nummer har temat Föräldraskap och utkommer den 20 januari.

Det kommer dock att finnas tillgängligt på Barnläkarens hemsida www.barnlakaren.se tidigare.

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
önskar
Barnläkaren



vaxelis®

Vaccin mot difteri, tetanus, pertussis, hepatit B, polio samt hemophilus influenzae typ b (Hib)

VIDAREUTVECKLAR HEXAVALENT VACCINATION

VAXELIS® innehåller 5 acellulära pertussiskomponenter samt Hib PRP-OMPC konjugat¹

Grundat på omfattande vaccinerfarenhet — en kombination av dokumenterade och beprövade antigen¹

Säkerhetsprofil som motsvarar jämförbara vacciner¹

Kombinerar enkelheten och bekvämligheten hos ett färdigblandat vaccin i färdig spruta med luerkoppling för ökad säkerhet¹⁻³

1. European Medicines Agency: Assessment report VAXELIS® 17 Dec 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003982/WC500202437.pdf [Last accessed February 2017].

2. VAXELIS® SPC, juli 2017

3. De Coster I, Fournie X, Faure C, *et al*. Assessment of preparation time with fully-liquid *versus* non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study. Vaccine 2015;33(32):3976-82.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket

Vaxelis injektionsvätska, suspension i färdig spruta. Vaccin mot difteri, tetanus, pertussis (acellulärt, komponent), hepatit B (rDNA), polio (inaktiverat) och Haemophilus typ b-konjugat (adsorberat). Rx, EF.

Vaxelis (DTaP-HB-IPV-Hib) är indicerat för primär- och boostervaccination hos spädbarn och småbarn från 6 veckor mot difteri, tetanus, pertussis, hepatit B, polio och invasiva sjukdomar orsakade av Haemophilus influenzae typ b (Hib).

Kontraindikationer: Anafylaktisk reaktion efter administrering av Vaxelis eller annat vaccin innehållande samma komponenter eller innehållsämnen. Överkänslighet mot de

aktiva substanserna eller mot något hjälpämne (natriumfosfat), eller mot spårämnen av rests substans (glutaraldehyd, formaldehyd, neomycin, streptomycin och polymyxin B). Encefalopati av okänd etiologi inom 7 dagar efter en föregående vaccination med ett vaccin innehållande pertussis. I dessa fall ska vaccination mot pertussis fortsättningsvis inte ges och vaccinationsschemat ska fullföljas med vacciner mot difteri, tetanus, hepatit B, poliomyelit och Hib. Okontrollerad neurologisk sjukdom eller okontrollerad epilepsi: vaccination mot pertussis ska inte administreras förrän behandling har etablerats, tillståndet har stabiliserats och nyttan klart överväger risken med vaccination.

Datum för översyn av produktresumén: 07/2017

Vid förskrivning och för aktuell information, se fass.se.



msd.se 08-5781 85 00
Copyright © 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ, USA. All rights reserved. 09-18 VACC-1233633-0000 sep 2017

DryNites®

...tryggare nätter

Hjälp till skolbarn som kissar i sängen

**Gratis
provpaket**

6–10% av alla 7-åringar kissar i sängen

DryNites® nattbyxor hjälper både barn och föräldrar att få en god nattsömn. DryNites® ger ett högabsorberande, diskret skydd och har designats så att de liknar vanliga underbyxor. De finns i 3 storlekar från 3–15 år till både pojkar och flickor. Som extra skydd finns även BedMats, ett absorberande engångs-underlakan som håller madrassen torr när olyckan är framme.

**DryNites® och BedMats kan köpas hos
COOP, Willys, Hemköp, City Gross och ICA.**

Provpaketet innehåller:

- Prover på DryNites 4–7 år och 8–15 år
- Informationsfolder om sängvätning och DryNites-produkterna



Beställ provpaketet via mail: info@retail-partner.dk

Mer information om DryNites® finns på:

www.drynites.se