



# LUND UNIVERSITY

## Livslång uppföljning krävs vid medfödd missbildning.

Thilén, Ulf; Nordenskjöld, Agneta; Nordenskjöld, Magnus

*Published in:*  
Läkartidningen

2010

[Link to publication](#)

*Citation for published version (APA):*

Thilén, U., Nordenskjöld, A., & Nordenskjöld, M. (2010). Livslång uppföljning krävs vid medfödd missbildning. *Läkartidningen*, 107(42), 2567-2571. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21137551?dopt=Abstract>

*Total number of authors:*

3

### General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117  
221 00 Lund  
+46 46-222 00 00

# LIVSLÅNG UPPFÖLJNING KRÄVS VID MEDFÖDD MISSBILDNING

Överlevnaden vid missbildningar som esofagusatresi, analatresi, blåsextrofi och många hjärtmissbildningar har ökat från nästan noll till nästan 100 procent. Men uppväxten och vuxenlivet är inte alltid problemfritt för dessa överlevare.



**ULF THILÉN**, med dr, överläkare, ansvarig för GUCH-verksamheten, kliniken för hjärtsvikt och klaffsjukdom, Skånes universitetssjukhus, Lund  
ulf.thilen@skane.se

**AGNETA NORDENSKJÖLD**, professor, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; verksam-

heten för barnkirurgi, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

**MAGNUS NORDENSKJÖLD**, professor, överläkare, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Den dramatiska förbättringen av överlevnaden för sjuka spädbarn som skett under senare år gäller i stor utsträckning även för barn med medfödda missbildningar. Förbättrad diagnostik, avancerad kirurgi och förbättrad intensivvård har medfört att dödligheten i isolerade missbildningar, som esofagusatresi, analatresi, blåsextrofi och många hjärtmissbildningar, reducerats från nästan 100 procent till nästan noll. För barn som föds med multipla missbildningar är prognosen dock fortfarande betydligt sämre.

De kortsiktiga behandlingsresultaten vid medfödda missbildningar är som regel välkända, men föräldrarna till ett barn med en medfödd missbildning undrar också hur uppväxten och vuxenlivet kommer att te sig. Denna fråga blir viktigare ju fler barn med missbildningar som klarar sig genom barndomen, och vi har inte alltid har ett bra svar på den. För att förbättra behandlingen för barn med missbildningar måste vi även veta hur deras vuxenliv ter sig.

Föräldrar till barn med en isolerad missbildning är naturligtvis oroliga över risken för nästa barn och undrar över möjligheten till fosterdiagnostik eller förebyggande behandling. Det finns ganska bra empiriska data om upprepningsrisken vid dessa tillstånd även om den exakta bakgrunden är okänd. Vuxna med isolerad missbildning undrar också kring återupprepningsrisken – om deras barn kommer att drabbas. Tillförlitliga empiriska data saknas ofta eftersom ganska få barn till patienter med dessa tillstånd har fötts. Om uppkomstmekanismen är klarlagd blir också vägledningen lättare.

Nedan försöker vi belysa några av dessa aspekter och vad vi i dag vet om några utvalda tillstånd för att illustrera hur man kan resonera.

## Hur är det att ha behandlats för en missbildning?

Många komplicerade missbildningar började opereras först efter andra världskriget; tex opererades Mb Hirschsprung

första gången 1948. Introduktionen av hjärt-lungmaskinen på 1950-talet medförde att missbildningar inne i hjärtat blev kirurgiskt åtkomliga. För missbildningar av allvarligare natur har bättre diagnostik, bättre neonatal intensivvård och bättre operationsmetoder därefter ökat överlevnaden. Förr medförde dessa tillstånd ett betydande handikapp, men i dag lever de flesta ett ganska normalt liv. Förändringar i indikationer, patientselektion och behandlingsmetoder medför att det långsiktiga utfallet hos patienter från en era inte rakt av kan jämföras med patienter från en annan era.

Det nu ökande antalet vuxna som behandlats för en missbildning har ett livslångt behov av uppföljning, inte bara för att få vårdbehov tillgodosedda utan också för att kunna samla in ny kunskap och erfarenhet som kan återföras till barnsjukvården. Då vuxenvården ofta saknar kunskap om dessa gruppers speciella behov måste barn- och vuxenvården, förutom uppföljning, gemensamt ansvara för utökad kunskapsöverföring, adolescensvård och utveckling av vårdprogram för fortsatta kontroller. De som fötts med multipla missbildningar har ännu större behov av fortsatt vård.

## Livskvalitet och anpassning till förutsättningarna

På grund av bristen på större uppföljningar och uppföljningar till vuxen ålder vet vi i dag de facto inte hur livskvaliteten är för personer som behandlats för allvarliga missbildningar. Det räcker inte att studera livskvalitet i allmänhet, utan varje missbildnings särart måste beaktas. Besvär man vant sig vid från barndomen upplevs som ett normaltillstånd.

En vuxen som opererats för esofagusatresi kan uppleva att det är normalt att tugga mycket noga och länge, att dricka till varje tugga och att undvika att äta kött. När patienten med opererat enkammarhjärta tillfrågas om han hinner med bus-sen en bit bort som just ska gå svarar han: »Inget problem ... jag

»För att förbättra behandlingen för barn med missbildningar måste vi även veta hur deras vuxenliv ter sig.«

## Sammanfattat

**Barn med missbildningar** överlever i allt högre utsträckning till vuxen ålder. **Trots goda** behandlingsresultat är det fortsatta förloppet inte alltid problemfritt. **Kunskapen om förloppet** på lång sikt är begränsad då det rör patientgrupper som tidigare inte har existerat. **Ett systematiskt** uppföljningsarbete med återkoppling till barnsjukvården är en

viktig komponent i vården av dessa patienter. **För vuxna patienter** kan den ökande kunskapen om missbildningens uppkomstmekanismer ge viktiga förklaringar av olika besvär och även viktig information om ärftlighet. **Sjukvården måste** organisera och planera för ett strukturerat omhändertagande av dessa patienter när de når vuxen ålder.

tar nästa.« Denna anpassning till förutsättningarna är säkert psykologiskt gynnsam, men patienterna söker inte för dessa »besvär«, och uppföljningsstudier måste därför vara specifika för varje missbildning och inbegripa missbildningsrelaterade vanor.

## Skamkänslor och cancer

Vissa missbildningar, främst i anal- eller urogenitalregionen, kan vara förenade med skamkänslor, varför man inte söker vård spontant trots besvär. Om detta vittnar inte sällan de som fötts med oklart kön och som opererats men som sedan undanhållits information. De berättar hur de ändå alltid känt att något har varit fel. Förr kunde behandlingen göra att de blev sterila, men med förbättrade behandlingsmetoder och framför allt mer exakt diagnostik är detta ett mindre problem.

Vissa diagnoser kan vara förenade med risk för cancer senare i livet, vilket bör identifieras och kontrolleras. Det gäller tex gastroesofageal reflux efter esofagusatresioperation, blåsextrofi som opererats med tarmsubstitution och associationen vid Hirschsprungns sjukdom orsakad av vissa mutationer i RET-genen med multipel endokrin neoplasia typ 2A.

Under de senaste decennierna har det internationellt bildats allt fler intresseföreningar för olika diagnoser, många representerade även i Sverige, tex Hjärtebarnsförbundet, CAH-föreningen (kongenital binjurehyperplasi), INIS (intersexuella) och ILCO (för stomiopererade personer). Patientföreningarna utgör en viktig stimulans och påtryckning för att förbättra värden också i vuxen ålder.

## Genetiska faktorer dominerar

I det enskilda fallet klarläggs missbildningens orsak hos bara ca 25 procent av fallen. Bland dessa dominerar genetiska mekanismer, medan 5 procent orsakas av omgivningsfaktorer. En rad observationer talar för att genetiska faktorer även är den vanligaste orsaken till den stora grupp där vi inte kan peka på en exakt orsak. Vid multipla missbildningar är orsaken i regel genetisk, inte sällan ett känt syndrom eller en kromosomavvikelse. Vid Downs syndrom har närmare hälften av patienterna ett hjärtfel, mest typiskt atrioventrikulär septumdefekt och kammarseptumdefekt. Vid Turners syndrom förekommer en ansamling fall av coarctatio aortae. På senare tid har det även kommit flera rapporter om att man med gendos-array funnit små deletioner av kromosomsegment vid olika missbildningar [1]. Vid isolerade missbildningar kan man inte lika ofta påvisa orsaken, men i de fall man verkligen vet bakgrunden dominerar genetiska faktorer helt även om mekanismerna varierar. Det finns ett antal monogena sjukdomar där missbildningar är den viktigaste manifestationen, tex kongenital binjurehyperplasi (CAH), Beckwith-Wiedemanns syndrom, Mb Hirschsprung och Marfans syndrom.

## Arvets betydelse

De flesta och vanligaste missbildningarna förefaller dock ha multifaktoriell bakgrund, tex läpp-käk-gomspalt, medfödda hjärtfel, hypospadi och höftledsluxation. Även om mekanismerna sällan är klarlagd vid dessa tillstånd kan man genom familjestudier indirekt fastställa att flera olika genetiska fakto-

**TABELL I.** Incidens för några missbildningar och relativ risk för syskon.

Medfödd missbildning	Incidens per 10000 födda	Uppreppningsrisk hos syskon, procent	Relativ risk för syskon, $\lambda$
Diafragmabräck	5	2	40
Esofagusatresi	3	1	30
Analatresi	20	3	40
Mb Hirschsprung	5	1–33	200
Hypospadi	30	10	30 (bröder)
Medfött hjärtfel (alla)	80	2	5
Samma hjärtfel			8 (3,4–79)

rer och miljöfaktorer bidrar i varierande grad. Betydelsen av genetiska faktorer för en missbildning blir tydlig om man jämför risken för syskon med risken i befolkningen, dvs den relativa risken för syskon, som betecknas med  $\lambda$ . Incidensen av hypospadi är ungefär 1/300 pojkar, medan risken för en bror till en patient med hypospadi är ca 10 procent, dvs syskonet har 30 gånger förhöjd risk ( $\lambda = 30$ ).

Missbildningar som läpp-käk-gomspalt, medfödda hjärtfel, hypospadi, höftledsluxation och mindre vanliga missbildningar som esofagusatresi, analatresi och blåsextrofi har alla höga värden för  $\lambda$  (Tabell I) [2]. Om man lägger ihop alla olika typer av medfödda hjärtfel som en grupp blir värdet för  $\lambda$  lägre (Tabell I). Dessa  $\lambda$ -värden kan jämföras med den relativa risken vid folksjukdomar som diabetes mellitus typ 2 och hjärt-kärlsjukdomar, där  $\lambda$  ofta är omkring 2. För de flesta isolerade medfödda missbildningar har man inte påvisat någon enskild faktor som bidrar till uppkomsten i lika hög grad som att ha en nära släkting med samma missbildning.

## Variationer i sjukdomsbild

Bland isolerade missbildningar kan graden av avvikelse variera mellan olika familjemedlemmar. Vid CHARGE-syndromet (coloboma, heart defects, choanal atresia, retarded growth and development, genital abnormalities, and ear anomalies) kan ett svårt sjukt barn ha en förälder med lindriga symtom och alltså ha en nedärvd mutation i CHD7-genen, som ger olika klinisk bild. Andra liknande exempel är neuralrörsdefekter, där en förälder med ett litet hudtäckt ryggmärksbräck i sin tur kan få barn med anencefali.

Vid 22q11-deletionssyndromet kan sjukdomsbilden variera mycket inom samma familj: en relativt frisk förälder som kanske haft en liten kammarseptumdefekt och som opererats framgångsrikt kan få flera barn med komplicerade hjärtmissbildningar och utvecklingsförsening. En person med esofagusatresi kan få ett syskon med fullt utvecklat Feingolds syndrom, orsakat av mutationer i MYCN-genen, där även bla fingermissbildningar och duodenalatresi ingår. Det betyder att man i sporadiska fall av en missbildning bör utesluta ett ärftligt syndrom med varierande uttryck eftersom patientens syskon och egna barn kan drabbas av flera och allvarligare manifestationer av syndromet.

## Kritiska steg i organutvecklingen

I de fall där man har fastställt den exakta orsaken till en isolerad missbildning är det vanligt att olika genetiska mekanismer påvisats. Det finns ofta många kritiska steg i den normala organutvecklingen, och en förändring i något av dessa steg leder då ofta till samma kliniska bild. Oklart kön kan uppkomma genom virilisering av foster med kvinnlig kromosomupp-

»Betydelsen av genetiska faktorer för en missbildning blir tydlig om man jämför risken för syskon med risken i befolkningen ...«

**TABELL II.** Inbördes fördelning av de vanligaste medfödda hjärtfelen hos levande födda [5].

Typ av hjärtfel	Andel, procent
Kammarseptumdefekt	20–30
Öppetstående ductus arteriosus	10–12
Förmaksseptumdefekt	8–10
Valvulär pulmonalstenos	8–10
Fallots anomali	5–10
Coarctatio aortae	5–8
Atrioventrikulär septumdefekt	4–5
Transposition av de stora artärerna	3–7
Valvulär aortastenosis	3–5
Enkammahjärta	2–5

sättning eller undermaskulinisering av foster med manlig karyotyp. Detta kan uppkomma genom förändringar i olika metabola steg eller defekter i olika receptorer, vilket betyder att kliniskt identiska missbildningar kan uppkomma som resultat av mutationer i flera olika enskilda gener.

Mycket talar för att man även kan få samma kliniska bild genom ansamling av ofördelaktiga normalvarianter i flera olika gener, en polygen mekanism. Kunskapen är ännu begränsad, men liknande mekanismer förekommer vid andra multifaktoriella sjukdomar, varför det ligger nära till hands att anta att även missbildningar med liknande ärftlighetsmönster kan uppstå på samma sätt. Man antar att olika patienter med samma fenotyp kan ha olika gener inblandade både genom inaktiverande mutationer av en gen och genom ansamling av normalvarianter som påverkar genfunktionen i mindre grad.

### Läkemedel, alkohol och infektioner

I de ca 5 procent av fallen där man påvisar icke-genetiska mekanismer för medfödda missbildningar är det några omgivningsfaktorer som är viktiga: läkemedel, alkohol och infektioner. Här finns några av de bästa exemplen på framgångsrik förebyggande hälsovård på befolkningsbasis, som att vaccination har eliminerat rubellaorsakade missbildningar.

### Risken för upprepning

Tidigare har den genetiska komponenten inte varit så tydlig på grund av den initialt dåliga överlevnaden. Den kraftigt förbättrade överlevnaden medför att den genetiska komponenten numera har hög relevans, med ökad oro för upprepningsrisk hos avkomman. Hos kvinnor med medfött hjärtfel, oavsett typ, är risken för hjärtfel hos avkomman drygt fem gånger högre än hos normalbefolkningen [3, 4]. Risken för barn till en man med hjärtfel är inte riktigt lika hög utan »bara« dubblad jämfört med normalbefolkningen. Sjukvården måste ha beredskap för dessa frågeställningar, då prenatal diagnostik med ultraljud eller genetisk utredning och fosterbehandling i allt större utsträckning efterfrågas. Den första överlevargenerationen har nu barn och barnbarn, vilket utgör en grupp med i vissa fall extrem riskökning för deras avkomma.

Nedan följer några exempel på missbildningar för att belysa hur situationen förändrats för de nya överlevarna.

### Medfödda hjärtfel

Beroende på födelsetalen föds mellan 750 och 1000 barn per år med medfött hjärtfel i Sverige; incidensen är 0,8 procent bland levande födda. Medfött hjärtfel är inte *en* sjukdom, då antalet anatomiska varianter är mycket stort och då allvarlighetsgraden skiftar. Shuntvitier (kammars- och förmaksseptumdefekt samt öppetstående ductus arteriosus) står för

»Risken för återupprepning, dvs att ens barn ska drabbas av medfött hjärtfel, är i dessa sammanhang en återkommande fråga.«

ungefär hälften av alla medfödda hjärtfel (Tabell II). Komplicerade cyanotiska hjärtfel (Fallots anomali, transposition, enkammahjärta) utgör omkring 20 procent.

Som nämnts har den medicinska utvecklingen dramatiskt förbättrat överlevnaden för barn med medfött hjärtfel, och flertalet når numera vuxen ålder (Tabell III). Uppskattningsvis finns det i dag 25 000–30 000 vuxna med medfött hjärtfel (GUCH = grown-up congenital heart disease) i Sverige. Även om det stora flertalet mår väl så rymmer det fortsatta förloppet en risk för komplikationer. Kirurgiska ärr kan utgöra arytmi substrat, och vid vissa typer av hjärtfel är arytmi mycket vanlig. Dessa arytmier kan ha allvarliga hemodynamiska konsekvenser och är inte sällan svårbehandlade.

Vid Fontan-opererat enkammahjärta har ca 50 procent och vid förmakskorrigerad transposition (enligt Senning–Mustard) ca 25 procent av de vuxna patienterna erfårit paroxysmal supraventrikulär takyarytmi (förmaksfladder) [4]. Den senare gruppen har ofta samtidig bradykardi-problematik, och nästan en tredjedel pacemakerbehandlas [6]. Behov av förnyad hjärtkirurgi är inte ovanligt (Tabell III). Denna sk GUCH-kirurgi är en rikssjukvårdsspecialitet som bara bedrivs i Lund och Göteborg. Hjärtsvikt och endokardit är andra sena komplikationer. Att betona god munhygien och att i utvalda fall avråda från piercing, särskilt slemhinnepiercing, är en viktig insats för att minska risken för endokardit.

Vuxna med medfött hjärtfel är unga; bland dem som omhändertas vid de sju specialmottagningar som finns vid universitetssjukhusen i Sverige är medianåldern drygt 30 år [6]. De befinner sig i ett livsskede då viktiga val görs. Hjärtfelet kan vara såväl ett formellt som ett faktiskt hinder för vissa studie- och yrkesval. Idrott och hjärtfel kan vara en delikat fråga, där typ av idrott och ansträngningsgrad kan behöva anpassas till hjärtfelet. Hos kvinnor infinner sig frågan om hjärtfelet tillåter den extra cirkulatoriska belastning som en graviditet medför. Risken för återupprepning, dvs att ens barn ska drabbas av medfött hjärtfel, är i dessa sammanhang en återkommande fråga.

Genom ett svenskt nationellt kvalitetsregister över medfödda hjärtfel, SWEDCON, har barnkardiologi, barnhjärtkirurgi och vuxenkardiologi skapat ett gemensamt instrument som möjliggör långtidsuppföljning, inte bara i medicinska termer utan också i form av livskvalitet och enklare sociala variabler.

### Esofagusatresi

Det föds ungefär 30 barn per år med esofagusatresi i vårt land. Den första lyckade operationen av esofagusatresi utfördes i USA 1941 och i Sverige 1949. Överlevnaden har förbättrats kraftigt sedan dess, och numera är mortaliteten för spädbarn som fötts med isolerad esofagusatresi nära noll. I kombination med andra missbildningar eller kromosomavvikelse är överlevnaden sämre, men totalt överlever över 90 procent av barnen med esofagusatresi.

Den förbättrade behandlingen innebär att det finns uppskattningsvis 200–300 vuxna i vårt land som fötts med esofagusatresi. De äldsta är över 50 år, och långtidsuppföljningar börjar publiceras även om man fortfarande inte vet mycket om senare somatiska besvär och livskvalitet. Studier har visat



**TABELL III.** Naturalförlopp och överlevnad till 1 års respektive till vuxen ålder efter kirurgi för olika typer av medfödda hjärtfel [5].  
VSD = kammarseptumdefekt, TCPC = total cavo-pulmonary connection.

Hjärtfel/åtgärd	Överlevnad till 1 års ålder, procent		Överlevnad till ungdomsår/vuxen ålder, procent		Behov av ny hjärtkirurgi i det fortsatta förloppet, procent
	Utan behandling	Med behandling	Utan behandling	Med behandling	
Transposition/arteriell switch		93,7	<1	91	10
Med intakt kammarseptum	1,6				
Med VSD	10,7				
Transposition/Senning–Mustard			<1		14
Med intakt kammarseptum	1,6	93		84	
Med VSD	10,7	63		46	
Hypoplastiskt vänsterkammersyndrom/Norwoodkirurgi	0	50–60	0	Okänt	Okänt
Totalt anomalt mynnande lungven/korrektion	20; 0 <sup>a</sup>	75	Få	70	10–15
Trikuspidalisatresi–enkammarhjärta/Fontan–TCPC	10	80,7	<5	64	10–20
Truncus arteriosus	<10	65	Få	60	90–100
Fallots anomali/korrektion	60	95	10	92	20
Pulmonalisatresi utan VSD	0	75	0	68	Okänt
Coarctatio aortae neonatal/korrektion	70	98–100	0	80	
Coarctatio aortae äldre barn/korrektion	70	»Goda resultat«	5 (60-årsåldern)	»Goda resultat«	
Ebsteins anomali/korrektion	<50	94	<10	88	~4
Atrioventrikulär septumdefekt	35	>90	<10	>85	5–12
Kammarseptumdefekt/slutning	91	99,4	90–100 <sup>b</sup>	Nära normal	0,7
Ductus arteriosus/slutning	70	~100	40 (45-årsåldern)	Normal	
Förmaksseptumdefekt/slutning	99,9	99,1	~5 (70-årsåldern)	Normal	
Kongenital aortastenos/valvulotomi		~100	Okänt	80–85	~50
Om »kritisk« aortastenos	0				
All form av aortastenos	77				

<sup>a</sup> Om lungvensobstruktion. <sup>b</sup> Beroende av VSD-storlek och av hur Eisenmengers syndrom utvecklas.

## »... numera är mortaliteten för spädbarn som fötts med isolerad esofagusatresi nära noll.«

att personer som opererats för esofagusatresi har besvär av dysfagi (kanske upp till 80 procent), gastroesofageal reflux (siffrorna varierar mellan 25 och 75 procent), toraxdeformiteter, såsom vingskapula, deformitet av främre bröstkorgen och skolios (särskilt om kotmissbildning förekommer), esofagustriktur (främst som barn), recidivfistel (som barn) och dysfunktionell esofagusmotilitet [7]. Reflux under lång tid kan ge esofagit, recidiverande lunginflammation och risk för nedsatt lungfunktion. Gastroesofageal reflux som kvarstår efter 5 års ålder kan ge omvandling till metaplastiskt kolumnepitel (Barretts esofagus) med risk för cancerutveckling.

Sammantaget visar enkätstudier att patienterna har god livskvalitet. De värsta besvären ger lungsjukdom och olika följdbesvär av den nedsatta motiliteten i esofagus.

### Analatresi

Analatresi förekommer hos ca 30 nyfödda per år i Sverige. Analatresi började opereras i slutet av 1940-talet och med rekonstruktion av anus först i slutet av 1960-talet. Den initiala överlevnaden är god, framför allt vid isolerad, låg analatresi.

Vissa andra missbildningar är ibland associerade med analatresi, såsom hjärtfel, urogenitala missbildningar eller kromosomavvikelse, och dessa patienter har sämre prognos.

Om missbildningen är isolerad och låg är prognosen god. Sannolikt finns därför över 1000 vuxna i Sverige som fötts med analatresi. Vid låg atresi uppger 40 procent obstipation, 10 procent fecesläckage (soiling) och 10 procent påverkat socialt liv medan 40 procent anser sig vara helt bra [8]. Uppföljningen måste därför vara livslång. Vid hög missbildning är prognosen sämre avseende inkontinens – ca 85 procent har fecesläckage – även om de flesta är relativt nöjda och har accepterat sitt handikapp.

Studier har visat att patienter med analatresi som grupp har lägre utbildningsnivå, kanske beroende på långa och upprepade sjukhusvårdperioder, upprepade narkoser eller beroende på att lavemang etc tar tid av skoldagen. Operationsteknikerna har numera vidareutvecklats, och det finns korttidsstudier som tyder på bättre slutresultat än med tidigare operationsmetoder, vilket förhoppningsvis kan ge mindre besvär i framtiden.

### Oklart kön

Det föds drygt 10–15 barn per år i Sverige med oklart kön [9], och de bakomliggande genetiska orsakerna är många. Cirka 50 procent är flickor som viriliserats på grund av kongenital binjurehyperplasi (21-hydroxylasbrist), som beror på inakti-



Foto: Colourbox

De kortsiktiga behandlingsresultaten vid medfödda missbildningar är som regel välkända, men föräldrarna till ett barn med en medfödd missbildning undrar också hur uppväxten och vuxenlivet kommer att se ut. För att förbättra behandlingen för barn med missbildningar måste vi även veta hur deras vuxenliv ter sig.

verande mutationer i CYP21-genen, vilket i sin tur leder till höga androgennivåer genom en feedbackmekanism. Bland övriga barn har majoriteten 46,XY-karyotyp, och av dem får hittills bara hälften en molekylär diagnos.

Det fortsatta livet påverkas av missbildningens karaktär och behandlingsresultatet men även till stor del av den bakomliggande orsaken. Förr opererades barnen av kirurger som gjorde könsbestämningen på basis av bedömning av om det fanns möjlighet att rekonstruera en acceptabel penis. Därefter var strategin att hemlighålla för barnet vad som passerat. Det har successivt visat sig att dessa personer mått psykiskt dåligt, och deras könsidentitet, könsrolls beteende och sexuella läggning har varierat starkt. Uppföljningsstudier pågår för närvarande, men fortfarande vet vi alltför lite om långtidsresultat vid olika diagnoser med avseende på bl a livskvalitet, fertilitet, psykologiska faktorer och risk för tumörutveckling.

#### REFERENSER

1. Anderlid BM, Blennow E, Giacobini MB, Nordgren A, Wincent J, Schoumans J, et al. Gendos-array upptäcker även små kromosomförändringar. Ger fler barn med utvecklingsavvikelse en etiologisk diagnos. *Läkartidningen*. 2010; 107:1144-9.
2. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120:295-301.
3. Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J, et al. Recurrence risk in offspring of adults with major heart defects:

results from first cohort of British collaborative study. *Lancet*. 1998;35:311-6.

4. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilén U, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. *The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease*. *Eur Heart J*. 2005;26:2325-33.
5. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård/Medfödda hjärtfel. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008.
6. GUCH-registret årsrapport 2007. <http://www.guch.nu>
7. Rintala RJ, Sistonen S, Pakarinen

»Det har successivt visat sig att dessa personer mått psykiskt dåligt, och deras könsidentitet, könsrolls beteende och sexuella läggning har varierat starkt.«

I en svensk uppföljning av vuxna kvinnor med kongenital binjurehyperplasi kunde vi visa att oväntat många aspekter i livet påverkas av sjukdomen. Hos flickor med svår mutation upptäcktes viriliserade genitalia vid födseln, varefter hormonbehandling ges för att motverka bortfallet av kortisol och aldosteron. Operativ behandling av könsorganen har ofta gett ett acceptabelt resultat. Trots detta visar det sig att mutationens svårighetsgrad påverkar hela livet. Kvinnor vars mutation inaktiverar genen helt väljer andra (mer manliga) yrken och fritidssysselsättningar. De har oftare homo- eller bisexuell läggning och är oftare barnlösa än patienter med lindrigare mutationer och än kontroller [10].

Vi påvisade också att oavsett mutationsgrad kan virilisering av larynx (manligt röstläge) uppkomma på grund av suboptimal substitutionsbehandling under längre tid [11]. Slutligen fann vi, överraskande nog, att barnen till kvinnorna med kongenital binjurehyperplasi hade skev könsfördelning. Den övervägande majoriteten var flickor och orsaken var okänd (könskvot 1:3) [12].

#### Konklusion

Framgångsrik sjukvård gör att barn med medfödda missbildningar ofta når vuxen ålder. Många är då botade och besvärsfria, medan andra kan ha olika typer av långvariga besvär. Långtidsuppföljningar ger därför möjlighet att identifiera de specifika och ibland oväntade problem som är associerade med respektive patientgrupp. De exempel som nämns ovan illustrerar att många vuxna lever med följder av sina medfödda åkommor och därför är i behov av ett speciellt omhändertagande, ofta redan under uppväxten.

De framgångsrika GUCH-enheter som tar hand om vuxna med hjärtsmissbildningar kan tjäna som modell för centralisering och förbättrat omhändertagande av vuxna överlevare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

- MP. Outcome of esophageal atresia beyond childhood. *Sem Ped Surg*. 2009;18:50-6.
8. Rintala RJ, Pakarinen MP. Imperforate anus: long- and short-term outcome. *Sem Ped Surg*. 2008;17:79-89.
9. Nordenström A, Nordenskjöld A, Frisén L, Wedell A, Ritzén M. Diagnostik och behandling av avvikande könsutveckling. *Läkartidningen*. 2008;105(9):629-33.
10. Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Gender role behavior, sexuality and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to

CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3432-9.

11. Nygren U, Södersten M, Falhammar H, Thorén M, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A. Voice characteristics in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol*. 2009;70(1):18-25.
12. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1607-13.