

Graves' sjukdom vid graviditet ger risk för barnet

TSH-receptorantikroppar hos kvinnan kan ge fetal och neonatal tyreotoxikos



MÅRTEN ROOS, medicine kandidat, Uppsala universitet
OLOF SJÖBERG, docent, överläkare, avdelningen för klinisk immunologi
OVE AXELSSON, professor, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet; överläkare, obstetriska kliniken

F ANDERS KARLSSON, professor, överläkare, sektionen för endokrinologi och diabetes, OTM-divisionen
 anders.karlsson@medsci.uu.se
 samtliga Akademiska sjukhuset, Uppsala

Under inledningskedet av en graviditet kan förhöjda tyreoidhormonvärden ses i upp till cirka 3 procent av alla fall och orsakas i regel av humant koriongonadotropin (HCG) som produceras av placenta i stor mängd i början av graviditeten [1]. HCG-molekylen är släkt med TSH och binder svagt till TSH-receptorerna i sköldkörteln, och kan därigenom orsaka en lindrig hypertyroxinemi. I enstaka fall har dock nivåer av fritt T4 (fT4) upp till 40 pmol/l noterats. Tillståndet, gestationell tyreotoxikos, är övergående och normaliseras i regel före graviditetsvecka 15 efter det att hCG-nivåerna nått sitt maximum graviditetsvecka 9-11.

Gestationell tyreotoxikos är vanligen asymtomatisk men kan leda till viss värmekänsla och tendens till hjärtklappning, symtom som är svåra att skilja från dem som hör till graviditeten i sig. Illamående är dock överrepresenterat, och i hälften av alla fall med uttalat graviditetsillamående ses förhöjda tyreoidhormonnivåer [2]. Struma är dock ovanligt, och endokrin oftalmopati förekommer inte. TSH-receptorantikroppar (TRAK), som är typiska för Graves' sjukdom, föreligger inte vid gestationell tyreotoxikos. En låg titer av tyreoperoxidasiantikroppar (TPO-AK) ses ofta och förekommer hos upp till 6 procent av alla kvinnor i fertil ålder [3]. Medelhöga eller höga nivåer av TPO-AK talar däremot för Graves' sjukdom som bakomliggande orsak till hormonförhöjningen. Behandling av gestationell tyreotoxikos är symtomatisk med användande av betablockerande medel vid behov; endast i undantagsfall kan en låg dos tyreostatika behövas.

Graves' sjukdom vid graviditet

Graves' sjukdom som orsak till tyreotoxikos under graviditet är betydligt mer sällsynt och förekommer i 1 fall på 1 000-2 000 graviditeter [4]. Här orsakas hormonförhöjningen av en autoimmun process med bildning av TRAK. Antikropparna binder till sköldkörtelns TSH-receptorer och stimulerar syntes och frisättning av tyreoidhormon. Detta kan medföra struma, hjärtklappning och ofta också vissa ögonsymtom som ögonlocksrektion och stirrig blick.

Dessa kvinnor har inte sällan hereditet för autoimmun ty-

»Tyreostatika passerar placenta utan problem; även tyroxin passerar placenta men inte i samma utsträckning, varför behandlingen av gravida kvinnor med Graves' tyreotoxikos rekommenderas ske med enbart tyreostatikum ...«

reoideasjukdom eller annan autoimmun endokrin sjukdom, t ex autoimmun gastrit, typ 1-diabetes, Addisons sjukdom eller celiaki.

Sjukdomen behandlas med en lämplig dos av tyreostatika som hämmar hormonsyntesen; fT4-nivåerna bör hamna i övre och TSH-nivåerna i lägre delen av respektive referensområde. Denna regim har visat sig vara förenad med bäst utfall av graviditeten [5]. Tyreostatika passerar placenta utan problem; även tyroxin passerar placenta men inte i samma utsträckning, varför behandlingen av gravida kvinnor med Graves' tyreotoxikos rekommenderas ske med enbart tyreostatikum, till skillnad från den kombinationsbehandling med tyroxin som oftast rekommenderas vid Graves' tyreotoxikos.

Fostrets sköldkörtel, som anläggs under första trimestern, producerar tyreoidhormon från vecka 12 och är fullt utvecklad i vecka 20 [6]. Om modern behandlas med tyreostatika hämmas även fostrets sköldkörtel. Tyreoidhormon från modern passerar dock placenta och kan motverka låga nivåer i fostercirkulationen. Om en för hög tyreostatikados används och moderns hormonnivåer är i underkant kan fostret påverkas negativt vad gäller tillväxt och psykomotorik. Fostret kan även utveckla en struma som kan bli betydande.

Hos en gravid kvinna med tyreotoxikos och påvisbara TRAK-nivåer kan antikropparna passera placenta och ge upphov till fetal tyreotoxikos under graviditetens andra hälft, vilket ökar risken för prematur förlösning, tillväxtstörning, fetal hjärtsvikt och fosterdöd.

En gravid kvinna med Graves' sjukdom bör därför kontrolleras av endokrinolog i samarbete med obstetriker och monitoreras med upprepade bestämmningar av tyreoidhormoner och TRAK-nivåer, samt genomgå ultraljudsundersökningar varannan till var fjärde vecka från graviditetsvecka 20-22 fram till förlösningen [7].

Vid dessa undersökningar bedöms fostertillväxten och hjärtfrekvensen, som ökar till >160 slag/min vid tyreotoxikos [8]. Fetal struma kan också upptäckas med ultraljud, och preliminära resultat tyder på att färgdoppler kan vara till hjälp för att avgöra om struman är associerad med hypo- eller hypertyreos. Dopplersignaler över hela körteln talar för hypertyreos, medan

SAMMANFATTAT

Graves' sjukdom hos en gravid kvinna medför risk för fetal och neonatal tyreotoxikos hos barnet, vilket orsakas av stimulerande TSH-receptorantikroppar (TRAK) som passerar placenta under slutet av graviditeten.

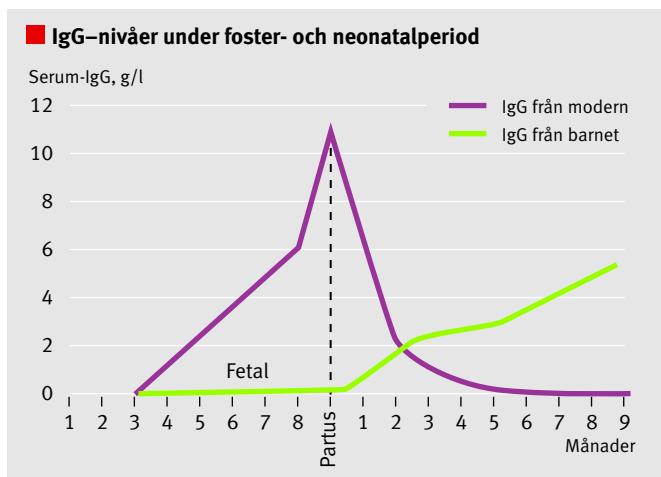
I enstaka fall kan TRAK även finnas hos en kvinna som tidigare opererats eller radiojodbehandlats för Graves' sjukdom.

Antikroppstiter hos modern

är ett bra mått på risken att barnet utvecklar fetal och neonatal tyreotoxikos.

På senare år har nya metoder för att mäta TRAK introducerats. Vi har jämfört dessa med en tidigare metod och anger vilka TRAK-nivåer under graviditet som innebär stor risk för påverkan på barnet.

Beskrivning av två fall illustrerar hur förloppet av Graves' sjukdom under graviditet kan yttra sig.



Figur 1. Schematisk bild av IgG-nivåer i cirkulationen under foster- och neonatalperiod. Efter partus metaboliseras och försvinner maternellt IgG, medan barnets produktion av antikroppar kommer igång.

signaler begränsade till körtelns periferi talar för hypotyreos [9]. Benkärnorna i distala femur utvecklas i förtid hos foster med tyreotoxikos. Normalt ses inte dessa benkärnor med ultraljud före 31 graviditetsveckor [9]. Hydrops har beskrivits hos foster med tyreotoxikos, sannolikt som en följd av hjärtsvikt [10].

Hos gravida kvinnor med TRAK som behandlas med tyreostatika kan fostret bli såväl hypo- som hypertyreotiskt. Om oklarhet i sådana fall råder om fostrets tyreoidfunktion rekommenderas fetalt blodprov för mätning av TRAK-nivåer och tyreoidafunktionsprov [7].

Viktigt att känna till är att en kvinna som tidigare behandlats för Graves' sjukdom med tyreoidektomi eller radiojodbehandling kan ha kvarstående, förhöjda nivåer av TRAK utan att vara tyreotoxisk. I de flesta av dessa fall behöver kvinnan medicinera med tyroxin för att vara eutyreoid, men i något enstaka fall kan kvinnan vara eutyreoid utan substitution. Detta beror troligen på att sköldkörtelresten, som drivs av den aktuella TRAK-nivån, förmår tillverka hormon för att göra kvinnan eutyreoid men inte tillräckligt mycket för att framkalla tyreotoxikos.

Vid graviditet kan TRAK, efter transplacentär passage, även i denna typ av fall framkalla fetal tyreotoxikos. Tre sådana fall har tidigare presenterats i Läkartidningen [11]. Risken för detta är relaterad till mängden antikroppar i kvinnans blod. Någon absolut gräns för vilken TRAK-nivå som innebär risk för barnet finns inte; graden av påverkan beror av faktorer som den totala antikroppsmängden, olika antikroppsmolekyler stimulerande förmåga och känsligheten i fostrets sköldkörtel.

Den transplacentära passagen av maternellt IgG utvecklas under mitten av graviditeten och tilltar fram till förlossningen (Figur 1).

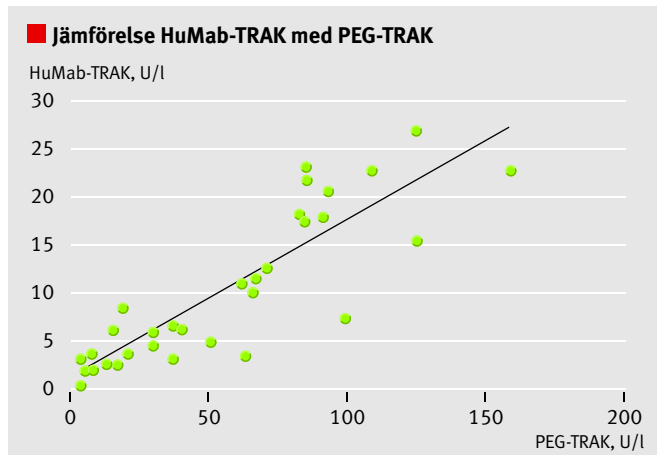
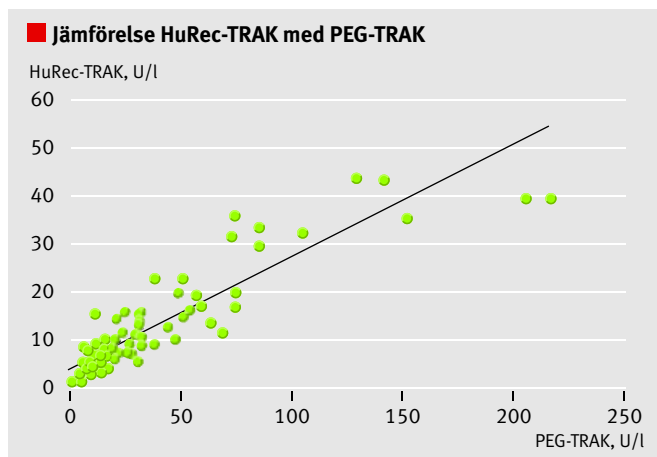
I de fall kvinnan haft aktiv Graves' sjukdom och behandlats med tyreostatika under graviditeten kan tyreotoxikos uppkomma hos barnet efter födseln. En sådan neonatal tyreotoxikos utvecklas i regel först ett par dagar efter partus beroende på att halveringstiden för TSH-receptorstimulerande antikroppar i barnets cirkulation är längre än halveringstiden för tyreostatika. Symtomen är struma, ögonsymtom, takykardi, viktförlust/oförmåga att öka i vikt, subfebrilitet och arytmier med risk för hjärtsvikt [12]. Tyreotoxikosen läker ut i takt med att de maternella antikropparna metaboliseras. Halveringstiden för IgG

är cirka 3 veckor, och i de fall som vi har egen kännedom om har den neonatala tyreotoxikosen gått i total regress inom 3 till 5 månader.

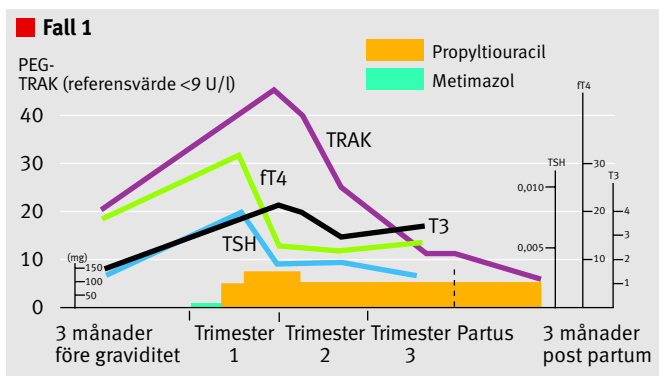
Både fetal och neonatal tyreotoxikos kan leda till allvarliga komplikationer, inklusive fosterdöd, och ställer därför stora krav på den kliniska handläggningen. I ett antal studier har man undersökt om nivåerna av TSH-receptorantikroppar hos modern kan förutsäga risken för dessa komplikationer. Studierna visar att förhöjda nivåer medför ökad risk; dock anges inga exakta gränsvärden, och dessutom har olika analysmetoder för dessa antikroppar använts [8, 13-15]. European Thyroid Association sammanställde 1997 kunskapsläget beträffande TRAK under graviditet och angav att om TRAK mäts med TRAK-metoden (Brahms, Berlin, referensvärde <9 U/l) innebär värden högre än 40 U/l under den sista trimestern stor risk för fetal eller neonatal tyreotoxikos [16]. Sedan dess har denna metod, av oss nedan benämnd PEG-TRAK, på många håll ersatts av nyare metoder, och dagens TRAK-värden kan då inte jämföras med de äldre.

Metoder för bestämning av TRAK

Metoderna för bestämning av TRAK bygger på att patientens antikroppar har förmåga att hämma bindningen av TSH (eller av en monoklonal antikropp riktad mot TSH-receptorn) till TSH-receptorn. De första radioreceptormetoderna för att



Figur 2. Jämförelser av TRAK-värden (TSH-receptorantikroppar) bestämda med olika kommersiella metoder. Överst: Radioreceptorteknik, PEG-TRAK, och radio-/luminiscensimmunanalys, HuRec-TRAK. Nederst: PEG-TRAK och ELISA-teknik, HuMab-TRAK.



Figur 3. Fall 1: Kvinna med tyreostatikabehandlad Graves' sjukdom under graviditet. Förhöjd TRAK-titer (TSH-receptorantikroppar) utan påverkan på fostret (fT₄ = fritt T₄).

mäta TRAK kom 1974. De var emellertid tekniskt besvärliga och hade dålig sensitivitet och specificitet, eftersom man använde en grov receptorprenparation från sköldkörtelvävnad. En biologisk metod som mätte frisättning av cAMP från isolerade bovina sköldkörtelmembran efter inkubation med patient-immunglobulin användes i tidiga forskningsstudier [17].

År 1982 kom de första mer kliniskt användbara metoderna, i vilka man lät bovin TSH binda till solubiliserad TSH-receptor från gris. Polyetylenglykol användes för att fälla TSH/TRAK-TSH-receptorkomplexen. Sensitiviteten med denna radioreceptormetod, PEG-TRAK, var 60–70 procent.

Under 1990-talet introducerades en metod med human rekombinant TSH-receptor bunden till en fast fas. Bovint TSH, märkt med radioaktivt jod (RIA) eller senare akridin för luminiscens (LIA), användes som ligand. Sensitiviteten ökade till 90–98 procent, även specificitet och precision förbättrades. Denna metod, HuRec-TRAK, är nu den mest använda metoden i Sverige (tillverkare Brahms Diagnostica). Det finns en alternativ metod, HuMab-TRAK, som liksom PEG-TRAK använder TSH-receptor från gris men där TSH bytts mot en human monoklonal TRAK (tillverkare RSR Ltd). En fördel med denna metod är att man kan använda ELISA-teknik i stället för RIA.

Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala har vi erfarenhet av alla tre metoderna och har etablerat följande referensområden:

- <9 U/l för PEG-TRAK
- <1 U/l för HuRec-TRAK
- <0,6 U/l för HuMab-TRAK.

Korrelationen mellan metoderna är relativt god (Figur 2). Re-

sultaten för enskilda prov kan dock variera, och en del patienter får lika höga eller högre värden med HuMab-TRAK som med HuRec-TRAK. Att det förhåller sig så är troligen en konsekvens av att metoderna använder sig av olika reagens som skiljer i fråga om specificitet och bindningsstyrka. En direkt översättning av resultat erhållna med de olika metoderna är därför svårt att göra. Grovt räknat motsvarar dock 40 U/l med PEG-TRAK cirka 10 U/l med HuRec-TRAK, respektive cirka 7 U/l med HuMab-TRAK-analysen.

FALLBESKRIVNINGAR

I syfte att belysa sambandet mellan TRAK-titer hos modern och risk för fetal/neonatal tyreotoxikos har vi, inom ramen för ett projektarbete, gjort en retrospektiv genomgång av samtliga tio fall av gravida kvinnor med Graves' sjukdom som kontrollerats och behandlats på Akademiska sjukhuset i Uppsala under en 5-årsperiod (1999–2004).

Två av dessa fall, som illustrerar olika förlopp, presenteras här.

Fall 1

Patienten var en 40-årig kvinna, V-gravida och IV-para, som insjuknade i Graves' tyreotoxikos vid 35 års ålder. TRAK-värdet var då 40 U/l (PEG-TRAK-metoden, referensvärde <9 U/l). Hon behandlades med metimazol (Thacapzol) och levotyroxin (Levaxin) under drygt fyra år, varvid TRAK normaliserades. Ett år efter utsättande av metimazol fick kvinnan ett recidiv med återkomst av TRAK (21 U/l) och lågt TSH-värde (<0,004 mU/l). Behandling med metimazol 10 mg dagligen insattes.

Kort därefter upptäcktes att kvinnan var gravid, och man bytte därför medicinering till propyltiouracil (Tiotil) 100 mg per dag. Efter ytterligare tre veckor, i graviditetsvecka 7, var TRAK-värdet 40 U/l, TSH fortsatt suppresserat och fT₄- och T₃-nivåerna förhöjda. Propyltiouracildosen ökades då till 150 mg per dag, och denna dos bibehölls cirka två månader till graviditetsvecka 18, då dosen minskades till 100 mg dagligen. Behandlingen var under hela graviditeten kombinerad med en liten dos levotyroxin (75 µg/dag).

Under den andra trimestern sjönk TRAK-nivån från 45 U/l (vecka 13) till 25 U/l (vecka 22), och föll sedan ytterligare till 11 U/l under den tredje trimestern (vecka 36). TSH kvarstod suppresserat, fT₄ låg inom referensintervallet, och totalt T₃ var något högt. En ultraljudskontroll i vecka 18 visade normala förhållanden. Fostrets hjärtfrekvens under graviditetsvecka 23 till 39 var cirka 140–150/min, som högst 152/min.

I vecka 40 födde kvinnan en frisk gosse på 4 110 gram. Tyreoideaproverna var normala, och barnet utvecklade inte någon

TABELL 1. Fall 1: Nivåer av TRAK (TSH-receptorantikroppar) och hormoner samt tyreostatikabehandling hos en kvinna med Graves' sjukdom under graviditet. TRAK-titern påverkade inte fostret.

	3 månader före graviditet	Graviditetsvecka					Partus	3 månader post partum
		7	13	17	22	36		
TRAK ¹ (<9 U/l)	21	40	45	40	25	11	11	6
TSH (0,3–4,0 mU/l)	<0,004	0,008	0,004	0,004	0,004	<0,004	–	–
fritt T ₄ (9–21 pmol/l)	19,2	32	13,6	12,6	12,4	13,2	–	–
T ₃ (1,2–2,8 nmol/l) ²	1,71	3,8	4,3	4,0	3,0	3,5	–	–
Behandling under graviditet	Metimazol (Thacapzol), propyltiouracil (Tiotil) och levotyroxin (Levaxin)							
Neonatal tyreotoxikos?	Nej, frisk gosse (4 110 g) född i graviditetsvecka 40 med normala tyreoidaprover (TSH: 90 mU/l, T ₃ : 2,3 nmol/l, fritt T ₄ : 20 pmol/l)							

¹ PEG-TRAK-metoden.

² Referensvärden gäller icke-gravida; högre värden gäller vid graviditet på grund av ökad halt tyroxinbindande globulin, referensvärden saknas.

TABELL II. Fall 2: Nivåer av TRAK (TSH-receptorantikroppar) och hormoner samt tyreostatikabehandling i ett fall av sent diagnostiserad Graves' sjukdom under graviditet. Den höga TRAK-titern orsakade fetal och neonatal tyreotoxikos.

	Graviditetsvecka				
	29	31	32	34	36
TRAK ¹ (<1 U/l)	49		59	51	
TSH (0,3–4,0 mU/l)	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004
fritt T4 (9–21 pmol/l)	>100	26	16,8	17,8	14,0
T3 (1,2–2,8 nmol/l) ²	12	6,2	7,0	5,1	3,9
Behandling under graviditet	Propyltiouracil (Tiotil), levotyroxin (Levaxin) och propranolol (Inderal)				
Neonatal tyreotoxikos?	Ja, flicka (3 060 g, Apgar 9, 10) med TRAK 35 vid födseln efter spontan förlossning vecka 36, och fullt utvecklad neonatal tyreotoxikos en vecka efter partus (TSH: <0,04 mU/l, fritt T4: 43 pmol/l, T3: 6,1 nmol/l. Även tecken på fetal tyreotoxikos med takykardi vid ultraljudsundersökning i graviditetsvecka 29				

¹ HuRec-TRAK-metoden.

² Referensvärden gäller icke-gravida; högre värden gäller vid graviditet på grund av ökad halt tyroxinbindande globulin, referensvärden saknas.

neonatal tyreotoxikos. Tre månader post partum hade kvinnans TRAK-titer sjunkit till 6 U/l (Tabell I, Figur 3).

Fall 2

Patienten var en 23-årig nyligen invandrad kvinna, I-gravida och 0-para, där man i samband med en ultraljudskontroll i graviditetsvecka 29 fann takykardi hos både modern och fostret. Prov visade TSH 0,004 mU/l, fT4 >100 pmol/l, totalt T3 12 nmol/l och TRAK 49 U/l (HuRec-TRAK-metoden, referensvärde <1 U/l). Behandling med propyltiouracil (Tiotil) 200 mg per dag och propranolol insattes. Efter fyra veckor (graviditetsvecka 33) adderades levotyroxin 50 µg/dag, och propranolol ut-sattes. I vecka 35 reducerades propyltiouracildosen till 150 mg per dag.

Vid två ytterligare tillfällen under den återstående graviditeten, vecka 32 och 34, kontrollerades TRAK som var fortsatt högt, 59 respektive 51 U/l. TSH förblev suppresserat, fT4 och totalt T3 föll till den övre referensvärdesgränsen strax före partus.

I graviditetsvecka 36 födde kvinnan vid en spontan vaginal

förlossning en flicka på 3 060 gram med Apgarpoäng 9, 10. Flickan hade vid födseln TSH 10,3 mU/l och fT4 13,1 pmol/l och observerades på BB. En vecka efter partus hade flickan TRAK 35 U/l, TSH <0,04 mU/l samt T3 6,1 nmol, och hon bedömdes

FAKTA. Graviditet och TSH-receptorantikroppar

Kvarstående TSH-receptorantikroppar (TRAK) efter tidigare operation eller radiojodbehandling av Graves' sjukdom. Kvinnan är eutyroid och har som regel tyroxin substitution.

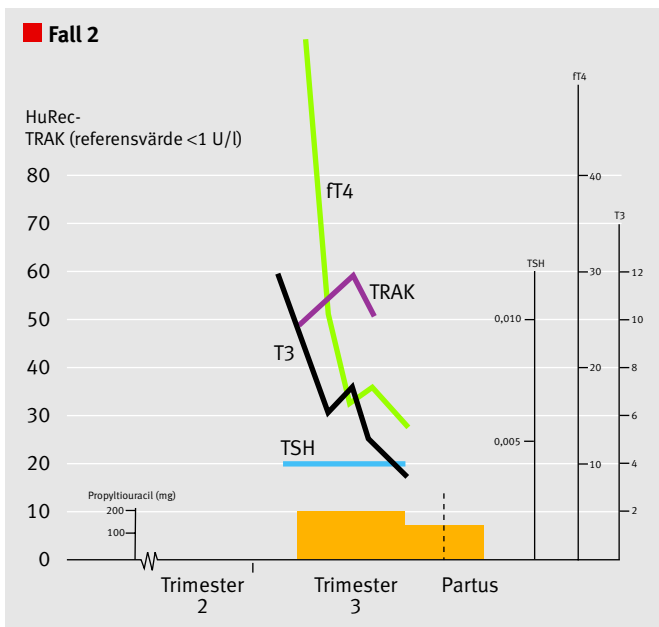
- Transplacentär passage av TRAK från mitten av graviditeten fram till partus kan ge fetal tyreotoxikos.
- Monitorera moderns tyreoidhormonbalans och TRAK regelbundet under graviditeten.
- Ultraljudsundersökning av fostret rekommenderas avseende tillväxt, hjärtfrekvens, struma och skelettålder var 2–4:e vecka från vecka 20–22 till partus. Vid oklarhet om fostrets tyreoidfunktion, överväg fetalt blodprov.
- Fetal tyreotoxikos behandlas med tyreostatikum som ges till modern.

Kvinnor med Graves' sjukdom som behandlas med tyreostatikum.

- Sträva att ge en dos som åstadkommer fritt T4 i övre referensområdet och TSH-värde i intervallet 0,1–0,4 mU/l.
- Metimazol i första trimestern är förenat med viss risk för missbildning, varför propyltiouracil rekommenderas.
- Tyreostatika hämmar fostrets sköldkörtel, vars hormonproduktion inleds vecka 12.
- Tyreoidhormon från modern passerar placenta och bidrar till fostrets hormonnivåer.
- Monitorera moderns tyreoidhormonbalans och TRAK regelbundet under graviditeten.
- Ultraljudsundersökning av fostret rekommenderas avseende tillväxt, hjärtfrekvens, struma och skelettålder var 2–4:e vecka från vecka 20–22 till partus. Vid oklarhet om fostrets tyreoidfunktion, överväg fetalt blodprov.

Neonatal tyreotoxikos orsakas av TRAK.

- Risken för tyreotoxikos är beroende av antikroppsmängden. Observera att olika metoder ger olika värden. PEG-TRAK 40 U/l, HuRec-TRAK 10 U/l och HuMab-TRAK 7 U/l är nivåer förenade med betydande risk för utveckling av neonatal tyreotoxikos.
- I de fall modern tyreostatikabehandlats under graviditeten utvecklas neonatal tyreotoxikos först några dygn efter födseln, då moderns läkemedel försvunnit ur barnets cirkulation.
- Neonatal tyreotoxikos behandlas främst med metimazol eller propyltiouracil.



Figur 4. Fall 2: Kvinna med sent diagnostiserad Graves' sjukdom under graviditet. Hög TRAK-titer (TSH-receptorantikroppar) orsakade fetal och neonatal tyreotoxikos (fT4 = fritt T4).

ha utvecklat en neonatal tyreotoxikos. Behandling inleddes med metimazol (Thacapzol) 1,25 mg dagligen, som sedan ökades till tre gånger dagligen. Två veckor efter partus adderades levotyroxin 37,5 µg per dag. Flickan vårdades inläggande i en månads tid och var under vårdtiden förhållandevis välmående. Metimazolbehandlingen fortgick tills TRAK inte längre kunde påvisas efter cirka fem och en halv månad, och levotyroxin gavs i ytterligare tre och en halv månad. Vid ett återbesök 13 månader efter partus mätte flickan utmärkt (TRAK <1 U/l, TSH 1,46 mU/l, FT4 14,1 pmol/l, T3 2,8 nmol/l) och kontrollerna avslutades (Tabell II, Figur 4).

DISKUSSION

I det första fallet var TRAK-titern under den första halvan av graviditeten i nivå med det riskvärde för neonatal tyreotoxikos som angivits av European Thyroid Association [16]. Under tyreostatikabehandling sjönk titern kraftigt, och i slutet av graviditeten var den ungefär 25 procent av nivån vid graviditetens början. Någon fosterpåverkan sågs inte, vilket sannolikt förklaras av att tyreostatika hämmat fostrets sköldkörtel. Fallet illustrerar också att en förhållandevis stor sänkning av TRAK-titern under graviditet kan förekomma. Orsaken till detta är dels en effekt av tyreostatikabehandling, dels beroende på sjukdomens naturalförlopp då man ofta ser en spontan förbättring av Graves' sjukdom under den andra halvan av graviditeten [5]. Enligt vår erfarenhet tycks graviditetens immundämpande effekt i sig kunna ge en 30–40-procentig sänkning av TRAK-nivån från första till tredje trimestern.

I fall nummer två diagnostiserades Graves' sjukdom först i slutet av graviditeten, och kvinnan hade då en hög TRAK-titer som inte sjönk under den korta tid av graviditeten som hon kunde behandlas med tyreostatika. Fostertakykardin speglade en fetal påverkan, och barnet utvecklade neonatal tyreotoxikos på typiskt sätt några dagar efter partus när det läkemedel som erhållits via modern försvunnit från barnets cirkulation.

I båda fallen behandlades de gravida kvinnorna med propyltiouracil, som är det tyreostatikum som rekommenderas vid graviditet eftersom inga allvarliga missbildningar hos fostret

har rapporterats. Metimazolmedicinering under första trimestern är förenad med en låg men säkerställd risk för lokal hudmissbildning (aplasia cutis) och en mycket sällsynt komplikation bestående av ett flertal missbildningar: koanalatresi, esofagusatresi och ventrikelseptumdefekt [18]. Strukturerna där missbildning kan uppkomma anläggs under första trimestern, mellan vecka 5 och 10. Under andra och tredje trimestern finns inte något skäl att välja propyltiouracil framför metimazol [19].

Den tyreostatikados som ges bör hållas så låg som möjligt, vilket underlättas om man avstår från att kombinera med tyroxin. Som riktvärde bör man eftersträva en TSH-nivå inom intervall 0,1–0,4 mU/l hos kvinnan [5, 20]. Vid tillägg av tyroxin krävs högre tyreostatikadoser, och risken för överbehandling och hypotyreos hos fostret ökar, eftersom förhållandevis mindre mängder av tyroxinsubstitutionen når fostret via placenta [5].

Sammanfattningsvis gäller att TRAK hos gravida är en utmärkt markör för såväl risken för fosterpåverkan som risken för neonatal tyreotoxikos (Fakta). Transplacentär passage av maternell IgG påbörjas i mitten av graviditeten och tilltar därefter. En TRAK-titer över stigande 40 U/l mätt med PEG-TRAK-metoden, 10 U/l med HuRec-TRAK respektive 7 U/l med HuMab-TRAK i slutet av graviditeten innebär stor risk för utveckling av neonatal tyreotoxikos hos det nyfödda barnet. Dessa TRAK-nivåer och även lägre – hur låga är inte klarlagt – kan även framkalla fetal tyreotoxikos om inte fostret ges tyreostatikum via modern. Kvinnor med påvisbar TRAK-titer under graviditet kräver noggrann monitorering. Behandlingen är i förekommande fall krävande och bör ske inom ramen för specialistvård.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997; 18(3):404-33.
- Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2002;109:683-8.
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, van der Wal MF, Bonsel GJ. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:765-70.
- Mandel S, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2354-9.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):267-88.
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal function. *N Engl J Med.* 1994;331:1072-8.
- Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res.* 2006; 65(5):235-42.
- Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1040-3.
- Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6093-8.
- Watson WJ, Fiegen MM. Fetal thyrotoxicosis associated with nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1039-40.
- Gustafsson J, Ewald U, Westermark K, Karlsson FA. Fetal and neonatal tyreotoxikos allvarliga tillstånd där diagnosen kan förbises. *Läkartidningen.* 1991;88:519-20.
- Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:165-71.
- Matsuura N, Konishi J, Fujieda K, Kasagi K, Iida Y, Hagiwara M, et al. TSH-receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offspring. *Lancet.* 1988;9:14-7.
- Tamaki H, Amino N, Aozasa M, Mori M, Iwatani Y, Tachi J, et al. Universal predictive criteria for neonatal overt thyrotoxicosis requiring treatment. *Am J Perinatol.* 1988;5:152-8.
- Nygaard B, Petersen JR, Jespersen NFK. Thyroideastimulerende antistoffer hos gravide med Graves' sygdom og neonatal tyreotoksikose. *Ugeskr Laeger.* 1997;159:1086-9.
- Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:584-6.
- Karlsson FA, Dahlberg PA. Thyroid stimulating antibodies (TSAb) in patients with Graves' disease undergoing antithyroid drug treatment: indicators of activity of disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1981; 14:579-85.
- Karlsson FA, Axelsson O, Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 947-8.
- Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3633-6.
- Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med.* 1986;315(1):24-8.