

Göran Lindstedt, överläkare, professor, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin
(goran.lindstedt.gu@telia.com)

Ernst Nyström, överläkare, professor, institutionen för invärtesmedicin, båda vid Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet

Könshormonbehandling ändrar tyroxinbehovet

■ En 30-årig kvinna uppsökte oss i juli 2001, några dagar före sin sommaresemester. En arbetskamrat hade nämligen tyckt att hon magrat och att hon hade mer framträdande ögon än normalt. Patienten nämnde då att sköldkörteln föreföll vara förstorad, detta noterat eftersom flera släktingar behandlats för struma, samt att hon varit på vårdcentralen för att ta prov för sköldkörtelfunktionen men ännu inte fått något besked. Med tanke på den nära förestående semestern rekommenderades hon ta kontakt med oss.

Laboratorieutredningen visade låg TSH-koncentration (tyreoideastimulerande hormon) som vid suppresserad TSH-insöndring samt förhöjda koncentrationer av fritt T₄ och totalt T₃. Klinisk undersökning visade en diffus struma samt symtom förenliga med lätt tyreotoxikos. Patienten hade inga ögonsymtom. Behandling med tyreostatikum (Thacapzol) påbörjades omgående. För den preliminära diagnosen Graves' sjukdom talade den kliniska bilden samt klart förhöjda koncentrationer av antikroppar mot tyreoperoxidas. Däremot visade mätning av antikroppar mot TSH-receptorn ett övre gränsvärde (8,5 arbiträr enhet/l), vilket dock inte utesluter diagnosen [1].

Patienten hade en ovanlig debut av sina sjukdomssymtom. Fram till och med april 2001 hade hon som vanligt lett gym-paggrupper, även om hon den sista tiden känt extra trötthet. Vid månadsskiftet april-maj slutade hon på grund av graviditetsönskemål att använda p-piller (Desolett, det vill säga ett östrogendominerat kombinationspreparat). I slutet av maj började hon känna av starkt ökande muskulär uttrötthet under sina gympapass, och sedan juni har hon inte längre orkat genomföra några. Hon började också gå ner i vikt trots att hon åt ungefär lika mycket som tidigare. Omkring midsommar stod det klart för henne själv och andra att något »var fel«. Bland annat noterades struma.

Studie av östrogentillförsel

Det föreföll alltså i fallet ovan finnas ett tidsmässigt samband mellan utsättandet av könshormonbehandlingen och debuten av de tyreotoxiska symtomen. Frågan är då om det föreligger ett kausalt samband och, i så fall, vilken eller vilka mekanismer som kan vara aktuella. Resultaten från en aktuell studie redovisad i New England Journal of Medicine [2] är av intresse i detta sammanhang.

Artikeln redovisar en studie av tyreoidafunktionsmått hos

SAMMANFATTAT

Hos patienter som behandlas med tyroxin kan insättande och utsättning av könshormonbehandling påverka dosbehovet. Kontroll av tyreoidafunktionsmått – i första hand TSH – bör därför ske inom tre månader efter påbörjad/avslutad östrogen- eller androgentillförsel. Det är ännu inte visat hur länge den ändrade dosen bör ges.

Hos patienter med nydebuterad tyreoidafunktionsrubbling kan symtomens svårighetsgrad sannolikt ändras vid en liknande ändring av könshormonbehandling.

postmenopausala kvinnor som behandlas med tyroxin i substitutionsdos för primär hypotyreos (18 kvinnor) respektive suppressionsdos för tyreoidacancer (7 kvinnor). Målet för behandlingen var att TSH-koncentrationen vid tyroxinsubstitution skulle ligga inom referensintervallet för friska kvinnor (0,2–4,0 mIE/l). Målet för behandlingen av kvinnorna i suppressionsgruppen var att TSH-insöndringen skulle vara starkt suppresserad ledande till icke-påvisbar TSH-koncentration. Påvisbar/hög TSH-koncentration anses nämligen medföra ökad risk för tumörrecidiv.

Tyroxinbehandlingen hade pågått i medeltal fyra år, och dosen hade varit oförändrad i mer än nio månader. Kvinnorna studerades nu före och under behandling även med östrogen (0,625 mg konjugerat östrogen dagligen), indicerad bland annat av postmenopausala besvär. Medroxyprogesteronacetat (5 mg dagligen i tolv dagar per månad) gavs till kvinnor som ej hade genomgått hysterektomi. Även elva kvinnor med normal sköldkörtelfunktion ingick i studien.

Ökat tyroxinbehov

Koncentrationen av tyroxinbindande globulin (TBG) steg med 50 procent ($P < 0,001$), samma i de tre behandlingsgrupperna – ett uttryck för östrogenpåverkan. Koncentrationsökning sågs också av totalt T₄ (cirka 30 procent). Platåvärden sågs efter 6–12 veckor fram till studiens slut (totalt 48 veckor).

Hos kvinnorna med normal sköldkörtelfunktion sågs inga ändringar av TSH eller T₄ (fritt).

I gruppen med substitutionsbehandling steg koncentrationen av TSH (medelvärde från 0,9 till 3,2 mIE/l; ökning sågs hos samtliga patienter). Hos 7 av de 18 kvinnorna steg koncentrationen till mer än 7 mIE/l, vilket talar för att koncentrationen av biologiskt tillgängligt tyroxin påtagligt understeg behovet. I ett av dessa fall uppvisade patienten kliniska tecken på hypotyreos. Medelkoncentrationen av T₄ (fritt) i substitutionsgruppen sjönk med cirka 20 procent.

Hos tre av de sju kvinnorna i suppressionsgruppen översteg TSH-koncentrationen 1,0 mIE/l, och hos två av dem konstaterades koncentrationsökning av tyreoglobulin talande för TSH-stimulering av tyreoidceller (normala eller cancerceller).

Sammanfattningsvis bedömdes en ökning av tyroxindosen vara nödvändig hos de nämnda tio kvinnorna (av totalt 25 tyroxinbehandlade kvinnor) på basen av de påtagliga koncentrationsökningarna av TSH. Det går emellertid inte att från den aktuella studien bedöma om det ökade tyroxinbehovet var konstant över längre tid än 48 veckor, eller om det ånyo ändrades när en ny jämvikt långsamt etablerats.

Verkningsmekanismer

Vi ser två möjliga orsaker till att den aktuella patientens symptomatologi så påtagligt ökade redan inom några veckor efter utsättning av det högöstrogena p-pillret.

En möjlighet är autoimmun rubbning efter den temporära förlusten av östrogen, i analogi med den höga incidensen av tyreoidit efter partus och av debut av autoimmun sköldkörtelsjukdom i samband med menopaus.

En annan möjlighet är att patienten endast hade en måttlig grad av autonom överfunktion av sköldkörteln under slutet av våren, med endast ringa förekomst av antikroppar mot TSH-receptorn. Sänkning av TBG-koncentrationen efter avslutad p-pillertillförsel, i analogi med förhållandet för flera andra så kallade östrogenkänsliga plasmaproteiner [3], kan emellertid förväntas öka tillgången av tyroxin för vävnaderna. Arafah har nämligen i en tidigare studie noterat att androgentillförsel till tyroxinbehandlade kvinnor leder till tyreotoxikos om inte dosen sänks [4]. Den nu rapporterade studien visar på det motsatta förhållandet, det vill säga ökat tyroxinbehov efter östrogentillförsel. Det är också sedan länge känt att dosen vid tyroxinbehandling av kvinnor bör ökas vid graviditet. Mekanismerna för det ökade behovet – cirka 50 procent – är sannolikt flera [2], men en kan vara koncentrationsökningen av TBG under graviditeten, i medeltal 100–150 procents ökning [5].

Referenser

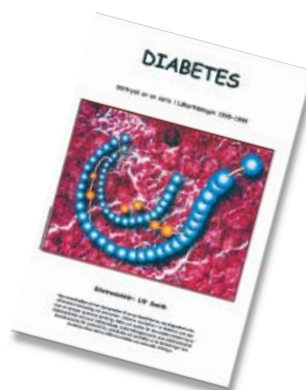
1. Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. Clinical application of the 2nd generation assay for anti-TSH receptor antibodies in Graves' disease. Evaluation in patients with negative 1st generation test. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2001;39:25-8.
2. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-9 (En redaktionell kommentar åtföljer artikeln, nämligen Utiger RD. Estrogen, thyroxine binding in serum, and thyroxine therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1784-5).
3. Cullberg G, Dovré PA, Lindstedt G, Steffensen K. On the use of plasma proteins as indicators of the metabolic effects of combined oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;suppl 111:47-54.
4. Arafah BM. Decreased levothyroxine requirement in women with hypothyroidism during androgen therapy for breast cancer. *Ann Intern Med* 1994;121:247-51.
5. Skjöldebrand Sparre L. Thyroxine-binding globulin in human pregnancy. A clinical study [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet; 1988.

Särtryck

Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....

namn

.....

adress

.....

postnummer

.....

postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker