

**Ernst Nyström**, professor, överläkare, sektionen för endokrinologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet (*ernst.nystrom@medic.gu.se*)

**Bengt Hallengren**, docent, överläkare, endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

**Göran Lindstedt**, professor emeritus, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet

**Brita Winsa**, med dr, överläkare, endokrinologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Vanligt, kvinnligt och lättbehandlat

### Om primär hypotyreos – en okänd folksjukdom

|| Primär hypotyreos är en av de vanligaste endokrinologiska sjukdomarna, vilken av flera skäl vunnit uppmärksamhet de senaste åren. Framför allt gäller det betydelsen av subkliniska tillstånd samt betydelsen av sjukdomen och korrekt substitution för den gravida kvinnan och hennes foster.

Med denna bakgrund anordnade Svenska Läkaresällskapet en tisdagssammankomst, vilken sammanfattas i denna artikel.

En fyllig allmän redogörelse för sjukdomen publicerades i Läkartidningen för några år sedan [1], varför vi framför allt berör de nya rön som framkommit de senaste åren.

#### Autoimmun sjukdom eller jodbrist orsakar hypotyreos

Vid primär hypotyreos ligger orsaken till patientens brist på sköldkörtelhormon i själva sköldkörteln. Vid sekundär (central) hypotyreos, som är ett betydligt ovanligare tillstånd, orsakas tillståndet av en bristande stimulering av tyreoida beroende på sjukdom i hypotalamus–hypofys. Vi kommer endast att beröra primär hypotyreos.

Hos tidigare tyreoidafriska orsakas primär hypotyreos hos vuxna i länder utan jodbrist i praktiken alltid av en autoimmun sjukdom: kronisk autoimmun tyreoidit. Dessa patienter kan ha struma – Hashimotos sjukdom. Sköldkörteln kan också vara så liten att den ej kan palperas – atrofisk (idiopatisk) tyreoidit, som eventuellt kan ses som sluttillstånd vid Hashimotos sjukdom.

Globalt sett är jodbrist tyvärr fortfarande en dominerande orsak till hypotyreos.

Fortfarande finns även i Europa områden med jodbrist av klinisk betydelse. Sverige har ett fungerande joderingsprogram (jodsalt) sedan 1936, medan t ex Danmark införde jodering av bordsalt år 2001.

Kongenital hypotyreos är ett ovanligt tillstånd (i Sverige 1/3 500 förlösningar), vilket kan orsakas av tyreoida-dysgenesi eller genetiskt associerade defekter i syntesen av tyreoidahormon. Alla nyfödda screenas för hypotyreos i Sverige.

Hos patienter med tidigare tyreoidasjukdom kan destruktiv behandling vara orsak till det hypotyreotiska tillståndet (radiojodbehandling, operation). Behandling med farmaka som påverkar syntesen av tyreoidahormon, t ex tyreostatika,

#### SAMMANFATTAT

De senaste åren har intresset ökat för tyreoida och tyreoidasjukdomar, inte minst för subklinisk hypotyreos och tyreoida graviditet.

Subklinisk hypotyreos är hos cirka 25 procent av patienterna förenat med lätta kliniska symtom, vilka försvinner vid tyroxintillförsel. Epidemiologiska studier visar att tillståndet är associerat med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom.

Under den normala graviditeten spelar tyreoidahormon en mycket viktig roll. Subklinisk och mild hypotyreos kan negativt påverka barnets neuropsykologiska utveckling. Tyroxinbehandling skall därför inledas direkt när dessa tillstånd diagnostiserats. Hypotyreoscreening tidigt i graviditet hos kvinnor med hereditet för tyreoidasjukdom har diskuterats.

Hos patienter med redan känd hypotyreos bör tyreoidafunktionen kontrolleras snarast vid konstaterad graviditet. Serumnivåerna av fritt T4 och TSH bör kontrolleras åtminstone var 8:e vecka under graviditeten och tyroxindosen justeras vid behov. TSH-nivån bör hållas inom nedre delen av referensområdet.

litium och jodinhållande preparat, kan också orsaka hypotyreos. För sammanfattning se Fakta 1.

#### Prevalens – mycket vanligare hos kvinnor

Det tidigaste tecknet på autoimmun tyreoidasjukdom är närvaro av antikroppar mot tyreoperoxid (TPOAb). Dessa förekommer hos cirka 20 procent av den kvinnliga befolkningen i områden med normal jodtillförsel; hos män är prevalensen mindre än 10 procent.

Hos ungefär var tionde individ progredierar det autoimmuna tillståndet till kliniskt manifest hypotyreos, vilket hos 60-åringar har en prevalens på cirka 2 procent. Kvinnor in-

## II Fakta 1

### Vanliga orsaker till hypotyreos hos vuxna

- Kronisk autoimmun tyreoidit: med struma (Hashimotos sjukdom) atrofisk (idiopatisk)
- Strålbehandling jod-131 extern
- Operation total subtotal
- Jodbrist
- Farmaka tyreostatika litium jod och jodhaltiga preparat (amiodaron, kontrastmedel)
- Efter tyst/postpartum tyreoidit (vanligt) och subakut tyreoidit (mindre vanligt)

## II Fakta 2

### Från symtomlös till uttalad sjukdom

- Symtomlös autoimmun tyreoidit: TPOAb ↑, TSH, (fritt) T4 och T3 normala
- Subklinisk hypotyreos: TSH ↑, (fritt) T4 och T3 normala; symtom +/-
- Lätt hypotyreos: TSH ↑, (fritt) T4 ↓, (fritt) T3 normalt; symtom +
- Uttalad hypotyreos: TSH ↑↑, (fritt) T4 och T3 ↓; symtom ++

sjuknar 5–10 gånger oftare än män – framför allt året efter partus och efter 45–50 års ålder.

### Sjukdomsutveckling med diffusa eller klassiska symtom

Den autoimmuna tyreoidesjukdomen utvecklas gradvis från det tillstånd där individen har närvaro av TPOAb men normala koncentrationer av såväl tyreoidestimulerande hormon (TSH) som tyreoideahormoner, till uttalad hypotyreos med kraftigt förhöjd koncentration av TSH och sänkta koncentrationer av såväl trijodtyronin (T<sub>3</sub>) som tetrajodtyronin (T<sub>4</sub>) (Fakta 2).

Det anses att individer med enbart närvaro av TPOAb och normala nivåer av TSH och tyreoideahormon ej har några symtom, även om sköldkörteln skulle vara kraftigt förstörd och koncentrationen av TPOAb hög. Det bör påpekas att dessa individer ej uppvisar tecken på akut inflammatorisk reaktion (hög SR/C-reaktivt protein, feber). Vissa forskare anser dock att tillståndet kan vara associerat med kronisk trötthet.

Symtomen vid subklinisk hypotyreos är diffusa och svåra att känna igen – tillståndet berörs nedan i ett separat avsnitt. Vid uttalad hypotyreos är symtomen de som klassiskt förknippas med hypotyreos, men kan ändå missas vid en läkar-kontakt (Fakta 3).

### Laboratoriediagnostik med TSH som förstahandsanalys

Cirkulerande tyreotropin (TSH) är den av de idag kända variablerna som med störst känslighet återspeglar förändringar av sköldkörtelfunktionen, oftast en följd av primär sköldkörtel-sjukdom.

Mätning av TSH i serum är därför förstahandsanalys vid utredning av sköldkörtelfunktionsrubbnings. Det är dock viktigt att ha klart för sig att även andra tillstånd kan leda till avvikande TSH-koncentration [2], och det kan finnas anledning att komplettera med andra mätningar, som tyroxin (T<sub>4</sub>, totalt eller fritt), 3,5,3'-trijodtyronin (T<sub>3</sub>, oftast totalt) och/eller antikroppar mot tyreoperoxidas (TPOAb eller anti-TPO) och/eller TSH-receptorn (TRAb eller TRAK). Vid misstanke om sekundär (»central«) hypotyreos måste komplettering ske med i första hand T<sub>4</sub>.

Primär hypotyreos hos tidigare friska är oftast en följd av autoimmun tyreoidesjukdom. TPOAb kan oftast påvisas i serum som uttryck för sådan sjukdom. I enstaka fall kan också »blockerande« antikroppar mot TSH-receptorn ses. Ett al-

ternativ till den enklare och billigare mätningen av TPOAb är finnålsaspirationsbiopsi med cytologisk granskning.

För beräkning av gränserna för de hälsorelaterade referensintervallen för koncentrationerna av TSH och tyreoideahormoner är det viktigt att utesluta individer med förhöjd koncentration av TPOAb. Även om så skett kommer många patienter med TSH-koncentration inom den övre hälften av referensintervallet att förete förhöjd koncentration antikroppar med sådan specificitet. Det kan vara svårt att avgöra om sådana patienter har »subklinisk« hypotyreos och normalt skulle ha TSH-koncentration inom referensintervallets nedre del. Alternativt har patienterna hög TPOAb-koncentration men ingen funktionsrubbnings. På samma sätt kan vid cytologisk undersökning iakttagen lymfoid tyreoidit föreligga utan påvisbar rubbnings av sköldkörtelfunktionen [3, 4].

Equalis' externa kvalitetssäkringsprogram inom endokrinologi har under flera år kompletterats med mätning av prov från enskilda patienter som företett avvikande mätvärden, vilka varit svårtolkade i relation till den kliniska bilden [5]. Samtidig mätning av dessa prov vid flertalet av landets laboratorier, dvs hos deltagarna i programmet, visar att det i många av dessa fall förelegat analytisk interferens vid användning av någon eller flera av de vid landets laboratorier använda mätmetoderna [6]. Laboratorier som utför mätning av tyreoideahormoner bör därför även kunna upptäcka och åtgärda sådan interferens.

Erfarenheterna från detta program är vidare att mätning av flera av de nämnda serumkomponenterna i många fall hade varit befogad redan vid den initiala utredningen. Den metodologiska utvecklingen inom immunkemi kommer sannolikt att inom de närmaste åren göra det möjligt att mäta ett flertal komponenter samtidigt. Detta kan leda till en mer kostnadseffektiv utredningsgång såväl inom primärvård som vid specialistmottagning och på sjukhus.

### Terapi – tyroxinsubstitution

Hypotyreos behandlas vanligen genom tillförsel av tyroxin, vilket i sig är ett inaktivt prohormon. Tyroxin, som har en halveringstid på sex dagar, dejodinerar i kroppen till det aktiva hormonet trijodtyronin.

Hos patienter under 60 år med måttliga symtom är en lämplig initialdos 0,05 mg med dosökning (0,025–0,05 mg) var 6:e vecka. Behandlingen ställs in efter TSH-värdet, som bör ligga i nedre halvan av referensområdet, ungefär 0,4–1,5 mIE/l.

Hos äldre, och speciellt om symtomen är uttalade, bör startdosen vara lägre, 0,025 mg var eller var annan dag, med dosökning 0,025 mg var 6–8:e vecka. Vid aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, framför allt med anginösa besvär, måste substitution ske med stor försiktighet, och vid tveksamhet i samråd med kardiolog. Ej sällan förbättras patientens angina

## II Fakta 3

### Symtom och tecken vid uttalad hypotyreoos

- Uttalad trötthet
- Frusenhet
- Hes, mörk röst
- Torr hud
- Förstoppning
- Parestesier
- Långsamma rörelser
- Långsamt tal
- Ödem

## II Fakta 4

### Symtom vid »subklinisk« hypotyreoos

- Viss trötthet – »något är fel«
  - Lätt depressivitet
  - Något torr hud
  - Något »trög mage«
  - Sämre minne
- (Stor individuell variation i symtombilden)

beroende på förbättrad myokardfunktion. Försämras patientens angina kan kardiell intervention bli aktuell.

### Subklinisk hypotyreoos, eller hellre »minimal« hypotyreoos

Med subklinisk hypotyreoos avses det tillstånd där individens TSH-nivå är förhöjd, men där koncentrationen av tyreoidhormon är inom referensområdet för icke tyreoidasjuka. Som framgår nedan kan individer med detta tillstånd uppvisa symtom, varvid benämningen »subklinisk« ej är adekvat (Fakta 4). Sannolikt kommer termen så småningom att ersättas av ett lämpligare uttryck, förslagsvis »minimal« hypotyreoos.

**Gradvis sjukdomsutveckling.** Den autoimmuna process som oftast är orsaken till att en vuxen individ insjuknar i hypotyreoos sker gradvis och kan – dock inte alls alltid – leda till en så uttalad destruktion av tyreoidaparenkymet att syntesen av tyreoidhormon påverkas. Den minskade hormonkoncentrationen leder då till att hypofysens TSH-insöndring ökar – hypofysen har trätt in i sin roll som »biosensor« i feedbacksystemet.

I det tidiga skeendet observeras då en lätt förhöjd koncentration av TSH, medan koncentrationen av tyreoidhormon fortfarande ligger inom referensområdet. Detta tillstånd kallas i klassisk terminologi »subklinisk hypotyreoos«, och som benämningen antyder har man ansett att subklinisk hypotyreoos ej är förknippad med några symtom.

Den autoimmuna tyreoidasjukdomen kan sedan progrediera, och individen får då de välkända symtomen som orsakas av brist på tyreoidhormon.

De senaste åren har åtskilliga publikationer visat att individer med subklinisk hypotyreoos kan ha lätta symtom relaterade till tyreoidhormonbrist och att subklinisk hypotyreoos också kan vara förknippad med ökad risk för insjuknande i t ex hjärt-kärlsjukdom. Eftersom antalet individer med subklinisk hypotyreoos är stort (prevalensen är 5–10 procent bland kvinnor över 40 år) och ökar med ålder, har det medicinska ställningstagandet med de nya insikterna fått sjukvårdsekonomisk betydelse och uppmärksammats bl a av amerikanska försäkringsbolag.

**Substitution påverkar symtombild.** Fyra dubbelblindstudier har publicerats där tyroxin tillförts individer med subklinisk hypotyreoos [7–10]. I samtliga studier noterades en signifikant minskning av kliniska symtom.

I en studie, som utfördes i Göteborg [8], fann vi en signifikant minskning av symtom med hjälp av en enkel symtomskala (fysisk trötthet, psykisk trötthet, torr hud, torrt hår, förstoppning). Ungefär var fjärde individ med subklinisk hypo-

tyreoos upplevde sig förbättrad vid tyroxintillförsel och förbättrades enligt symtomskalan samt uppvisade signifikant bättre resultat i psykometriska test.

**Oberoende riskfaktor för aterosklerotisk sjukdom?** Många studier har publicerats om betydelsen av subklinisk hypotyreoos för serumlipidnivåer och effekt av tyroxintillförsel. Dessa har sammanfattats i en metaanalys av Danese och medarbetare [11]. Man finner att vid tyroxintillförsel minskar totalkolesterol med 0,2 mmol/l och LDL-kolesterol med 0,26 mmol/l. Någon effekt ses ej på HDL-kolesterol, triglycerider eller lipoprotein (a).

Individer med normalt TSH men inom övre delen av referensområdet tycks också kunna ha en påverkan av serumkolesterol. En väl utförd studie på individer med höga och normala kolesterolnivåer visar att de med högt kolesterol och TSH i övre normalområdet uppvisar en signifikant sänkning vid tyroxintillförsel [12].

I en dubbelblind korsstudie, »Baselstudien« [10], har man beräknat att den iaktagna minskningen i serumkolesterol skulle motsvara en minskning i kardiovaskulär död på 9–31 procent. Denna beräkning stöds av epidemiologiska data från en studie i Holland [13], där man funnit att subklinisk hypotyreoos är en oberoende riskfaktor för ateroskleros och hjärtinfarkt.

**Hemodynamik, lungfunktion, prestationsförmåga påverkas.** Uttalad hypotyreoos medför påtagliga effekter på hjärtfunktionen med minskad pulsfrekvens, minskad hjärtminutvolym och ökat perifert motstånd.

Vid subklinisk hypotyreoos är förändringarna mer subtila. Vänsterkammarkontraktiliteten, uttryckt som systoliska tidsintervall, ligger inom det normala men förbättras vid tyroxintillförsel. Individen kan ha förhöjt blodtryck. I en nyligen publicerad studie [14] sammanfattas den hemodynamiska betydelsen: vid tyroxintillförsel ökar hjärtminutvolym, medan perifert motstånd minskar och blodtryck sänks. Förändringarna är små men signifikanta. Detta bekräftas av studier av fysisk prestationsförmåga, vilken ökar vid tyroxintillförsel [15].

På strukturell nivå iaktas en förändrad myokardstruktur mätt med videodensitometrisk teknik [16].

Vid undersökning av lungfunktionen finner man minskad vitalkapacitet och minskat syreupptag [15].

**Neuromuskulära och neuropsykiatriska symtom vanliga.** Många individer har muskulära symtom [17] och avvikande perifer nervfunktion, koncentrationen av kreatininkinas kan vara lätt förhöjd [18], och vid arbetsprov är mjölksyranivån högre än hos individer med normalt TSH [19].

Som tidiga symtom på tyreoidhormonbrist upplever många patienter en viss depressivitet och mental otillräcklig-

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

## II Fakta 5

### Hypotyreos och graviditet

- Hög prevalens anovulatoriska cykler hos hypotyretiska kvinnor
- Hög frekvens missfall i första trimestern
- Ökad risk för preeklampsi, låg födelsevikt hos barnet
- Ökad risk för perinatal mortalitet hos barnet
- Ökad risk för ablatio placentae
- Risk för försämrad mental och somatisk utveckling hos barnet

het – »något är ej som det skall vara«. Objektiva undersökningar visar att patienterna har nedsatt minne och kognitiv dysfunktion [20]. De kan också ha depressiva symtom [21].

### Hypotyreos under graviditet kan ge allvarliga effekter

Tyreoidhormon spelar en mycket viktig roll under den normala fosterutvecklingen, och det är sedan länge känt att fostret kan bli gravt mentalt retarderat, s k kretinism, vid hypotyreos till följd av svår jodbrist. Under graviditet fordras ett ökat jodintag, men i Sverige är det genomsnittliga dagliga jodintaget vanligen tillräckligt för en gravid kvinna, och kretinism förekommer inte här. På senare år har man uppmärksammat att även mild hypotyreos hos den gravida kvinnan kan medföra ökad risk för missfall men även påverka barnets neuropsykologiska utveckling. Under graviditeten sker fysiologiska förändringar i tyreoidhormonbalansen, vilka är viktiga att känna till för att rätt kunna värdera tyreoidfunktionen hos den gravida kvinnan.

**Tyreoidfunktion förändras hos den gravida kvinnan.** Ökningen i östrogenkoncentration vid graviditet leder till fördubblad serumkoncentration av tyroxinbindande globulin (TBG) [22]. Detta i sin tur leder till öknings av serumnivåerna av proteinbundet sköldkörtelhormon, tyroxin (T4), och i mindre utsträckning trijodtyronin (T3). Koncentrationerna i serum av icke proteinbundet sköldkörtelhormon, fritt T4 och fritt T3, ökar tidigt i graviditeten, sannolikt sekundärt till den tyreoidastimulerande effekten av högt humant koriongonadotropin (HCG) [22]. Därefter sjunker nivåerna av fritt T4 och fritt T3 inom normalområdet och ibland till och med lägre än så i tredje trimestern. Den fysiologiska betydelsen av denna minskning i den senare delen av graviditeten är okänd.

HCG-nivåerna når sitt maximum mellan 8:e och 14:e graviditetsveckan, och samtidigt ses en ökad produktion av T3 och T4. De ökade tyreoidhormonnivåerna hämmar insöndringen av tyreoidastimulerande hormon (TSH) från hypofysen. TSH-nivåerna visar en spegelbild mot HCG-ökningen med en övergående sänkning av TSH-nivåerna ovanstående veckor samt en signifikant negativ korrelation mellan TSH- och HCG-värdena [22]. Dessa data är förenliga med en TSH-liknande aktivitet av HCG, men med relativt liten amplitud. Vid högsta nivå av HCG är det bara 3 procent av kvinnorna som har fritt T4 ovanför övre referensgränsen [22]. Hos cirka 10 procent är TSH-nivån låg eller omätbar i första trimestern [22]. Under andra och tredje trimestern sker en gradvis ökning av TSH-nivån inom referensintervallet för icke-gravida [22].

**Tyreoidfunktionen utvecklas gradvis hos fostret.** Vid 10–12 veckor efter befruktningen kan man påvisa fetala tyreoida-folliklar. T4-syntes kan påvisas vid 10–12:e graviditetsveckan [23]. Koncentrationen fritt T4 börjar öka vid 18–20:e

## II Fakta 6

### Behandling av nyupptäckt hypotyreos hos gravid

- Börja genast med tyroxin i uppskattad substitutionsdos (0,125–0,150 mg)
- Kontrollera nivåerna av TSH och fritt T4 efter 4 veckor
- Justera tyroxindos så att TSH-nivån är inom referensområdet
- Mät TSH och fritt T4 var 4–8:e vecka under hela graviditeten

veckan och når vuxen nivå vid 28:e veckan. I första trimestern är fostret helt beroende av moderns tyreoidhormoner, upp till 28:e veckan är fostret delvis beroende av moderns hormoner, och efter 28:e veckan klarar sig fostret helt på sin egen T4-produktion [23]. T4 kan dock gå över placenta hos de foster som saknar förmåga att själva syntetisera T4 [24].

**Fetal hypotyreos vid t ex jodbrist.** Hypotyreos hos fostret är sällsynt i icke-jodbristområden. Vid kongenital hypotyreos på grund av anläggningsrubbingar av sköldkörteln kompenseras denna in utero av moderns tyreoidhormon. Fetal hypotyreos kan uppstå vid förekomst av TSH-receptorblockerande antikroppar som överförs från modern, vid tyreostatikabehandling eller vid brist eller överskott på jod [25]. Diagnosen kan misstänkas vid struma, som upptäcks vid ultraljudsundersökning och då fostret uppvisar bradykardi. Behandling kan ges i form av intraamniotisk injektion av tyroxin, men detta är extremt sällsynt.

**Hypotyretiska kvinnor blir sällan gravida.** Graviditet hos hypotyretiska kvinnor är relativt ovanligt, eftersom hypotyretiska kvinnor har en hög prevalens av anovulatoriska cykler (>70 procent). Om de blir gravida har de en hög frekvens av missfall i första trimestern [25], ökad risk för komplikationer samt risk för försämrad mental och somatisk utveckling hos fostret [26, 27] (Fakta 5). Nyare studier bekräftar däremot inte tidigare fynd av ökad förekomst av missbildningar hos barn till hypotyretiska mödrar.

**Tyreoidaantikroppar ger ökad missfallsfrekvens.** Flera studier har visat ett samband mellan förekomsten av tyreoidaantikroppar (antikroppar mot tyreoidaperoxidas och tyreoglobulinantikroppar) i första trimestern och tidigt missfall [28, 29]. Det spekuleras i om antikropparna i sig:

- kan ha direkt toxisk effekt,
- är markörer för autoimmunitet och att därmed andra antikroppar som är mer kända för att ge upphov till abort (t ex antifosfolipidantikroppar) kan förekomma,
- är uttryck för ett defekt immunsystem som inte kan tolerera fostret,
- är uttryck för mild tyreoidaainsufficiens [30].

Det är tänkbart att behandling med levotyroxin kan ha gynnsam effekt hos kvinnor med recidiverande missfall och förekomst av tyreoidaantikroppar [30,31], men ytterligare studier avvaktas.

**Risk för försämrad utveckling hos barnet.** Det är möjligt att förekomsten av tyreoidaantikroppar kan ha en påverkan på barnets utveckling [32]. Djurförsök och epidemiologiska data talar för att låg nivå av T4 hos modern i första trimestern oavsett TSH-stegring kan ha en negativ inverkan på barnets neuropsykologiska utveckling [33, 34]. Barn till mödrar med subklinisk hypotyreos i första hälften av graviditeten hade en

## II Fakta 7

### Behandling vid känd hypotyreos hos gravid

- Optimera tyroxinsubstitution före graviditet
- Mät TSH och fritt T4 i första trimestern
- Justera tyroxindos så att TSH-nivån är inom referensintervallets nedre del
- Mät TSH och fritt T4 åtminstone var 8:e vecka under hela graviditeten

## II Fakta 8

### Indikationer för screening av gravida

- Tidigare tyreotoxikos
- Tidigare postpartumtyreoidit
- Struma
- Hereditet för tyreoidesjukdom
- Diabetes typ 1 eller annan autoimmun sjukdom
- Rökare (?)

minskning i mentalt utvecklingsindex vid 6 respektive 12 månaders ålder men ej vid 24 månader [35].

I en uppmärksam studie undersökte Haddow och medarbetare [36] gravida kvinnor med förhöjd serumnivå av TSH i andra trimestern. Studien var baserad på frysta blodprov från 25 216 gravida kvinnor. Totalt 62 kvinnor hade förhöjd serumnivå av TSH, 14 av dem hade tidigare känd hypotyreos och var inadekvat tyroxinbehandlade, medan övriga 48 kvinnor hade oupptäckt obehandlad hypotyreos. De hade dessutom låg serumkoncentration av T4, och 77 procent hade TPOAb.

Barnen till dessa 62 kvinnor testades avseende neuropsykologisk förmåga vid 7–9 års ålder med 15 olika test. Barn födda till obehandlade hypotyretiska kvinnor hade signifikant lägre IQ-test, i genomsnitt med 7 poäng, jämfört med barn från matchade friska eutyreoida kvinnor. Dessutom hade nästan 20 procent av dessa barn IQ lägre än 85 poäng, jämfört med 5 procent hos kontrollbarnen [36].

**Några procent gravida kvinnor har TSH-stegring.** Även om det är svårt att bli gravid vid hypotyreos fann man i en amerikansk undersökning TSH-stegring hos 2–3 procent gravida och manifest hypotyreos hos 0,3 procent [27]. Vanligaste orsaken till hypotyreos bland gravida kvinnor i icke-jodbristområden är autoimmun tyreoidit eller resttillstånd efter kirurgisk behandling eller efter behandling med radioaktivt jod.

**Diagnostik som hos icke-gravida.** Diagnostiken av primär hypotyreos hos gravida sker enligt samma riktlinjer som hos icke-gravida. Viktigt att tänka på är de normalt högre koncentrationerna av totalt T4 och totalt T3 som följd av TBG-ökningen under graviditet. Likaså bör man hålla i minnet att koncentrationen av fritt T4 under graviditet normalt är något lägre än hos icke-gravida.

**Behandling direkt vid nypptäckt hypotyreos.** Så snart diagnosen hypotyreos är bekräftad skall behandling med tyroxin inledas. Även subklinisk hypotyreos bör behandlas vid graviditet eller graviditetsönskan. Eftersom det är viktigt att tillse att den gravida kvinnan blir eutyreoid så snart möjligt, skall man börja direkt med uppskattad substitutionsdos av tyroxin (0,125–0,150 mg) och inte gradvis substitution som hos icke-gravida. Serumnivån av TSH och fritt T4 bör kontrolleras 4 veckor senare och tyroxindosen justeras så att TSH-nivån hålls inom referensområdet. Nivån av TSH och fritt T4 bör bestämmas var 4–8:e vecka under hela graviditeten (Fakta 6).

**Tyroxinsubstitution behöver ibland ökas.** Det är viktigt att optimera tyroxinsubstitution före graviditet (Fakta 7), och innan detta är gjort bör graviditet undvikas. Hos gravida kvinnor med känd hypotyreos eller autoimmun tyreoidesjukdom bör serumnivåerna av fritt T4 och TSH kontrolleras åtminstone

var 8:e vecka under hela graviditeten [25]. Cirka 50–75 procent av dessa kvinnor behöver öka tyroxindosen med 25–50 procent [23, 25]. Behovet att öka tyroxindosen visar sig vanligen i första trimestern men kan också uppstå senare i graviditeten [37].

Det ökade behovet beror på ökning av TBG, ökad typ III-dejodinasaktivitet i placenta, ökad distributionsvolym samt senare under graviditeten tidvis minskad T4-absorption i tarmen, vilken kan vara orsakad av samtidig järnmedicinering [23, 27, 37].

En kvinna med behandlad hypotyreos bör vara instruerad att kontakta behandlande läkare så snart graviditet är konstaterad, och man bör då mäta serumnivån av TSH och fritt T4. Om nivån av TSH i första trimestern överstiger 2 mIE/l kan det förväntas att tyroxindosen inte räcker under graviditeten, och dosen ökas då med 25–50 µg.

Tyroxindosen justeras i övrigt så att TSH-nivån är inom nedre halvan av referensområdet. Det bör dock noteras att några kvinnor har lågt TSH vid 8–14:e veckan på grund av HCG-effekt, och detta motiverar endast förnyad kontroll. Den dos som patienten var välreglerad med före graviditet kan återupptas direkt efter partus.

**Screening för hypotyreos av gravida diskuteras.** Tiden är kanske inte mogen för allmän screening av gravida kvinnor med misstanke om hypotyreos. Hos vissa riskgrupper bör dock TSH-nivån kontrolleras vid graviditet, och vid behov behandlas dessa kvinnor med tyroxin (Fakta 8).

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Hallengren B. Hypotyreos – klinik, diagnostik. Tyreoidesjukdomar och behandling. Läkartidningen 1998;95:4091-6.
7. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. JAMA 1987;258:246-7.
8. Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1988;29:63-75.
9. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1110-5.
10. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4860-6.
11. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2993-3001.
12. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G, Mitsibounas D, Mantzos E, Adamopoulos P, et al. High serum cholesterol levels in persons

- with »high-normal« TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998;138:141-5.
13. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
  15. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
  22. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 1999;9:631-5.
  23. Burrows GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
  25. Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1679-82.
  26. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349-53.
  29. Glinoe D, Soto MF, Bordoux P, Lejeeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421-7.
  30. Müller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: Recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605-30.
  31. Vaquero E, Lazzarin N, DeCarolis C, Valensise H, Moretti C, Romanini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:204-8.
  33. Pop VJ, Kuijpers J, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-55.
  34. Escobar GM, Obregon MJ, Rey FE. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-87.
  35. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briet JM, Boer K, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr* 2000;89:291-5.
  36. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.