

Kilpirauhasen toiminnan häiriöt ja raskaus

Pekka Leinonen

Kilpirauhasen toiminnan häiriöitä esiintyy joka kymmenennessä raskaudessa. Istukka-gonadotropiini kykenee stimuloimaan äidin kilpirauhasen hormonieritystä ja aiheuttaa ilmeisesti raskauspahoinvointiin liittyvän kilpirauhasen liikatoiminnan ja ns. raskaus-hypertyreoosin. Näissä tarvitaan vain harvoin kilpirauhasen toimintaa hillitsevää lääkitystä. Basedowin tauti on raskaudenaikaisen tyreotoksikoosin tavallisin syy. Sen hoito tyreostaattien avulla tavanomaisin periaattein on osoittautunut tehokkaaksi ja turvallisiksi myös raskauden aikana. Raskauden hypertyreoosi lievittyy yleensä syystä riippumatta raskauden edetessä. Tyroksiinihoitoa joudutaan tehostamaan raskauden aikana huomattavalla osalla hypotyreoosia sairastavista äideistä. Synnytyksenjälkeinen tyreoidiitti on tavallisin raskauteen liittyvä kilpirauhassairaus. Sen toteaminen edellyttää valpautta, koska oireet ovat usein epätyypilliset. Sikiön kilpirauhasen kehittymistä äidin raskaudenaikainen kilpirauhassairaus häiritsee vain ani harvoin.

Raskaus vaikuttaa kilpirauhasen toimintaan ja sen säätelyyn monin tavoin (Burrow ym. 1994, Glinoe 1997) (taulukko 1). Seerumin kokonaistyroksiiniin (T_4) ja trijodityroniiniin (T_3) pitoisuudet kaksinkertaistuvat jo ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Tämä johtuu siitä, että estrogeenit suurentavat seerumin tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää. Jotta kantajaproteiineihin sitoutumattoman vapaan ja siten bioaktiivisen T_4 :n pitoisuus pysyisi riittävänä TBG-pitoisuuden kasvaessa, kilpirauhasen tulee kyetä kiihdyttämään T_4 -tuotantoa jopa 1–3 % päivittäin raskauden ensikolmanneksen aikana (Glinoe 1997). Kaiken kaikkiaan kilpirauhasen toiminta tehostuu normaalisti 25–50 % raskauden aikana (Burrow ym. 1994). Itse asiassa seerumin vapaan T_4 :n (T_{4v}) ja vapaan T_3 :n (T_{3v}) pitoisuudet jopa hieman suurenevat alkuraskauden aikana ja palaavat raskautta edeltävälle tasolle raskauden puoliväliin mennessä.

Vapaiden hormoniosuuksien (T_{4v} ja T_{3v}) pitoisuuksien lisääntyminen vastaa istukka-gona-

Taulukko 1. Raskauden aikaisia fysiologisia muutoksia äidin kilpirauhasen toiminnassa ja sen säätelyssä (Burrow ym. 1994, Glinoe 1997).

Tyroksiinia sitovan kantajaproteiinin pitoisuus kaksinkertaistuu.

Kokonais- T_4 - ja kokonais- T_3 -pitoisuudet suurenevat, T_4 enemmän kuin T_3 .

Vapaan T_4 :n ja T_3 :n pitoisuudet suurenevat hieman alkuraskaudessa, pienenevät sitten ja ovat raskauden lopulla noin 10–15 % pienemmät kuin ennen raskautta. Pitoisuudet pysyvät kuitenkin yleensä viitealueella.

Kilpirauhashormonien perifeerinen aineenvaihdunta muuttuu istukan tyypin III dejodaasin toiminnan takia. Tämä vaikuttaa kuitenkin pääosin vain istukan ja sikiön hormonipitoisuuksiin.

Jodin tarve lisääntyy, sillä sen munuaispuhdistuma suurenee ja kilpirauhasen jodinotto moninkertaistuu. Raskauden edetessä jodia siirtyy yhä enemmän myös sikiöön. Odottavien ja imettävien äitien olisikin saatava ravinnosta jodia vähintään 200 µg/vrk. Suomessa jodinpuute on hyvin harvoin ongelma.

Seerumin TSH-pitoisuus pienenee hieman raskauden ensikolmanneksen lopulla hCG:n aiheuttaman kilpirauhasen toiminnan kiihtymisen takia ja negatiivisen palautejärjestelmän kautta. Normaalisti muutokset ovat kuitenkin vähäiset ja pitoisuudet pysyvät viitealueella. Raskauden edetessä TSH-pitoisuus palautuu raskautta edeltävään arvoon ja jodinpuutteessa hieman suuremmaksi.

hCG = istukka-gonadotropiini, TSH = tyreotropiini

dotropiinin (hCG) muutoksia veressä, ja koska hCG muistuttaa rakenteeltaan tyreotropiinia (TSH), on hCG:tä arveltu kilpirauhasen toimintaa kiihdyttäväksi hormoniksi alkuraskaudessa (Glinöer 1997). Tähän sopii myös alkuraskauden aikana havaittava TSH-pitoisuuden vähäinen tilapäinen pieneneminen. Siten TSH ei ilmeisimmin ole syynä tuolloin todettavaan kilpirauhashormonien tuotannon tehostumiseen. Istukkagonadotropiini saattaa rypäleraskauksissa aiheuttaa jopa lievän tyreotoksikoosin, ja sen on otaksuttu selittävän alkuraskauden pahoinvoinnin yhteydessä ajoittain tavattavan hypertyreosin – ainakin biokemiallisen (T_4 :n ja T_3 :n lisääntyminen ja TSH:n vähentyminen).

Jodin aineenvaihdunnan muutokset raskausaikana (taulukko 1) heijastuvat myös kilpirauhasen toimintaan, sillä jodilla on tärkeä osuus jodipitoisten kilpirauhashormonien synteesissä. Jodin munuaispuhdistuma suurenee jo alkuraskaudessa, mikä edellyttää jodin riittävää saantia ravinnosta. Muussa tapauksessa saattaa kehittyä struuma primaarin hypotyreosin kompensaaation tuloksena. Kilpirauhasen koko kasvaa kuitenkin yleensä jonkin verran raskausaikana (Burrow 1993, Glinöer 1997). Tyroksiinin dejodaatio ja siten eliminaatio voi olla merkittävää istukassa, mikä sekä saattaa vaatia kilpirauhasen toiminnan kiihtymistä raskauden aikana. Varsinkin loppuraskaudessa myös sikiön kilpirauhashormonien tuotanto verottaa äidin joditaloutta.

Käytännössä on tärkeää perustaa kilpirauhasen toiminnan häiriöiden diagnostiikka raskausaikana vapaiden hormonien (T_4 :n ja tarvittaessa T_3 :n) sekä TSH:n pitoisuusmäärittäykseen. Arvioinnissa voidaan käyttää tavanomaisia viitearvoja.

Odottavan äidin kilpirauhashormonien merkitys sikiön kannalta

Kilpirauhashormoneita on pidetty tärkeinä alkionkehityksen, sikiön kasvun ja ennen kaikkea sikiön aivojen kehittymisen kannalta (Oppenheimer ja Schwartz 1997). Äidin kilpirauhashormonien merkityksestä näissä tapahtumissa ei kuitenkaan ole tarkkaa tietoa. Synnynnäistä hy-

potyreosia sairastavilla vastasyntyneillä seerumin kilpirauhashormonipitoisuudet ovat selvästi pienentyneet, mutta jos tila todetaan pian syntymän jälkeen, tyroksiinihoito normalistaa lapsen fyysisen ja henkisen kehityksen. Tämän perusteella sikiökauden hypotyreosin mahdolliset seuraukset olisivat korjaantuvia tai sitten sikiö kykenee jotenkin sietämään omaa hypotyreosiaan erityisen hyvin.

Äidin kilpirauhashormonit kykenevät siirtymään sikiön puolelle vain rajallisesti. Jos vastasyntyneeltä puuttuu kilpirauhanen (agenesia), sen seerumin T_4 -pitoisuudet ovat kolmanneksen äidin pitoisuuksista (Vulsma ym. 1989). Äidistä siirtyvillä hormoneilla on kuitenkin ilmeisesti merkitystä, sillä jo noin kymmenennellä raskausviikolla, kun kilpirauhasen hormonituotantokyky on vasta alullaan, voidaan ihmiskiön aivosolujen tumissa todeta T_3 -reseptorikomplekseja hormonivaikutusten merkkinä (Burrow ym. 1994). Sikiössä on myös entsymaattinen kompensatiojärjestelmä torjumassa hypotyreosin vaaroja. Jos nimittäin sikiö on ajautumassa hypotyreosiin, sen dejodaasientsyymien toiminta muuttuu siten, että kilpirauhashormonireseptoriin hanakimmin sitoutuvan ja bioaktiivisimman hormonin T_3 :n määrä pysyy kuitenkin mahdollisimman pitkään normaalina (Burrow ym. 1994).

Odottavan äidin ja hänen sikiönsä kilpirauhasen normaalin toiminnan ja riittävän jodinsaannin tärkeyttä ovat korostaneet myös murheelliset havainnot endeemisiltä jodinpuutealueilta (Utiger 1999). Vaikea jodinpuute johtaa nimittäin sekä äidin että sikiön selvään hypotyreosiin. Sen seurauksena vastasyntynyt on neuropsykologisesti laajalti kehitysvammainen, mitä ei esiinny tavallisessa synnynnäisessä hypotyreosissa. Jodinpuutteen aiheuttamien vaurioiden estämiseksi odottavan äidin on saatava tarpeeksi jodia jo ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Ajoitus viittaa erityisesti äidin kilpirauhasen normaalin toiminnan merkitykseen sikiön aivojen kehittymisessä. Myös raskauden ajan kilpirauhastoimintaan kohdistuneiden tuoreiden tutkimusten tulokset sopivat tähän. Piehekköissä tutkimuksissa äidin seerumin alle 10. persenttiin T_4 :n pitoisuus 12. raskausviikolla liit-

tyi lapsen psykomotorisen kehityksen heikkoihin testituloksiin kymmenen kuukauden iässä (Pop ym. 1999), ja yli 25 000 raskauteen kohdistuneessa tutkimuksessa 7–9-vuotiaiden lasten älykkyysosamäärä oli pienempi, jos äidillä oli toisella raskauskolmanneksella hoitamaton hypotyreoosi (Haddow ym. 1999).

Kilpirauhasen toiminnan häiriöt vaikuttavat hedelmällisyyteen

Hypotyreoosi. Kilpirauhasen normaali toiminta on naisen hedelmällisyyden kannalta oleellista. Hypotyreoosi heikentää libidoa ja hankaloittaa munasolun irtoamista ovulaatiossa, ja yli 70 % sitä potevien naisten kierroista on anovulatorisia (Roti ym. 1996). Kuukautiskierron luteaalivaiheen progesteronituotanto jää niukaksi, minkä seurauksena kohdun limakalvon proliferaatio ei esty ja kuukautisvuodot ovat runsaat ja epäsäännölliset. Synnä saattaa olla hyperprolaktinemia ja aivolisäkkeen LH-erityksen heikkeneminen, ja ääritapauksissa munasarjat kuihtuvat ja kuukautiskierto loppuu. Hedelmällisyys huonontuu hypotyreoosissa selvästi, ja keskenmenoja esiintyy tavallista enemmän. Seerumin gonadotropiinipitoisuudet ovat yleensä mitattaessa normaalit, mutta sekä estrogeenien että androgeenien aineenvaihdunta on muuttunut (Larsen ym. 1998). Estrogeeniainevaihdunnassa estriolin tuotanto lisääntyy. Sukupuolihormoneita sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuus seerumissa pienenee, ja sen johdosta veren kokonaisestradioli- ja kokonaistestosteronipitoisuudet ovat pienet, mutta vastaavien vapaiden ja bioaktiivisten hormoniosuuksien pitoisuudet voivat olla suurentuneet.

Hypertyreoosi. Puberteetin jälkeen puhkeava hypertyreoosi vaikuttaa kuukautiskiertoon: syklit muuttuvat epäsäännölliseksi ja vuodot niukentuvat ja saattavat jäädä vähitellen kokonaan pois (oligomenorrea tai amenorrea) (Larsen ym. 1998). Hedelmällisyys kärsii selvästi ja keskenmenojen mahdollisuus kasvaa. Joidenkin potilaiden kuukautiskierrot ovat pääosin anovulatorisia, mutta valtaosalla munasolu irtoaa normaalisti. Anovulatorisissa kierroissa kes-

Taulukko 2. Kilpirauhasen toimintahäiriöiden hoito ennen raskautta.

Sekä hypo- että hypertyreoosi huonontavat hedelmällisyyttä, ja lievätkin poikkeavuudet on viisainta hoitaa, jos raskautta toivotaan.

Kilpirauhasvasta-aineiden esiintyminen lisää keskenmenojen vaaraa. Kilpirauhasen mahdollisen piilevän toimintahäiriön merkitys on epäselvä. Tyroksiinihoitoa kannattaa harkita kokeeksi.

Jos tyreotoksikoosi hoidetaan radioaktiivisen jodin avulla, suositellaan vähintään 4–6 kuukauden varoaikaa ennen raskautta.

kisyklin LH-erityshuippu on tavallista pienempi. Yleensä hypertyreoosipotilaiden seerumin LH- ja FSH-pitoisuudet ovat normaalit, mutta gonadotropiinivaste LRH-kokeessa voi olla kiihtynyt. Tyreotoksikoosissa seerumin SHBG:n pitoisuus suurenee, minkä johdosta estradiolin ja testosteronin kokonaispitoisuudet suurenevät mutta vapaiden hormonien määrä pienenee. Estradiolin hajoaminen on ilmeisesti kiihtynyt, mutta toisaalta androgeenien aromatisaatio estrogeeneiksi on myös tehostunut (Larsen ym. 1998).

Kilpirauhasvasta-aineiden merkitys. Kilpirauhasvasta-aineiden esiintyminen lisää selvästi keskenmenon vaaraa, myös silloin kun kilpirauhasen toiminta on normaali (Glinoeer 1997). Vaara erityisesti alkuraskauden keskenmenosta on 2–4-kertainen. Kilpirauhasvasta-aineet saattavat olla tuolloin epäspesifinen immunologisen järjestelmän häiriön osoitin, mutta joissakin tutkimuksissa, mutta ei kaikissa, lievän hypotyreoosin on arveltu osaltaan vaikuttavan keskenmenon syntyyn (Glinoeer 1997). Rajatapauksissa tyroksiinihoitokokeilusta tuskin on haittaa, joskaan hyötyäkään ei ole osoitettu (taulukko 2).

Hypotyreoosi raskauden aikana

Eutyreoottinen autoimmunityreoidiitti ja subkliininen hypotyreoosi. Kilpirauhasvasta-aineita esiintyy ilman kilpirauhasen toimintahäiriöitäkin (eutyreoottinen autoimmunityreoidiitti) 3–14 %:lla odottavista äideistä (Glinoeer

1997). Tällöin kilpirauhanen ei aina kykene lisäämään hormonituotantoaan raskauden edellyttämässä määrin, ja hypotyreoosi saattaa kehittyä loppuraskaudessa jopa joka toiselle näistä äideistä. Tämä voi osaltaan selittää ennenai-kaisten synnytysten merkitsevästi lisääntyneen osuuden näillä naisilla (Glinoer 1997). Siten kilpirauhasvasta-aineiden toteaminen eutyreoottisellakin nuorella naisella puoltaisi jopa tyrok- siinihoitoa jo raskautta suunniteltaessa (taulukko 2) ja raskauden aikana.

Subkliinista hypotyreoosia (suurentunut seerumin TSH-arvo mutta normaali T_4 -pitoisuus) on kuvattu esiintyvän 2–3 %:ssa alkuraskauksista. Noin 40 % näistä tapauksista johtunee autoimmuunityreoidiitista ja noin 25 % kilpirauhasatrofiasta (Klein ym. 1991, Glinoer 1997). Tila ei liene raskauden ennusteen kannalta kovin vaarallinen (Davis ym. 1988, Glinoer 1997) ja se saattaa olla tilapäinenkin (Roti ym. 1996), mutta varminta on hoitaa nämäkin potilaat eutyreoottisiksi (normaali TSH) raskauden aikana. Toisen raskauskolmanneksen subkliiniseen hypotyreoosiin, jota ei ole hoidettu tyrok- siinilääkityksellä, on tuoreessa tutkimuksessa liittynyt lapsen pienentynyt älykkyyssomäärä 7–9 vuoden iässä (Haddow ym. 1999). Tämäkin puoltaa eutyreoosiin pyrkimistä.

Hypotyreoosi. Hoitamaton todellinen hypotyreoosi on raskauden aikana harvinainen, sillä se heikentää oleellisesti hedelmällisyyttä; tapauksia onkin kuvattu vain muutamia kymmeniä (Davis ym. 1988). Noin 1 %:lla raskaana olevista naisista on aiemmin todettu ja hoidettu kilpirauhasen vajaatoiminta (Glinoer 1997). Hoitamaton selvä hypotyreoosi huonontaa raskauden ennustetta selvästi, samoin se, että hoito päästään aloittamaan vasta raskauden aikana. Erityisesti pre-eklampsian, anemian, istukan ennenaikaisen irtoamisen, synnytyserenvuotojen, pienen syntymäpainon, sikiökuoleman ja äidin sydänongelmien vaara on suurentunut (Davis ym. 1988, Roti ym. 1996). Toisen raskauskolmanneksen hoitamaton hypotyreoosi on liitetty myös syntyneen lapsen pienentyneeseen älykkyyssomäärään myöhemmin kouluiässä (Haddow ym. 1999). Koska hypotyreoosin hoidossa käytetään fysiologista hormonia (tyrok-

siini), jonka annos voidaan nyky menetelmin säätää tarkasti (T_4 ja TSH viitealueelle), on raskauden ennustekin tällöin ilmeisesti normaali, joskaan asiasta ei ole tehty laajoja tutkimuksia. HYKS:n naistenklinikan sadan peräkkäisen hoidetun hypotyreoosipotilaan raskauden ennuste oli normaali (julkaisematon havainto).

Kun tavoitteena on TSH-arvon pitäminen viitealueella, tyrok- siinin tarve lisääntyy huomattavalla osalla (25–100 %) hoidetuista hypotyreoosipotilaista raskauden aikana (Mandel ym. 1990, Roti ym. 1996, Glinoer 1997). Lisätarve ilmenee käytännössä jo ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, mikä sopii raskauden fysiologiaan, ja se on keskimäärin 50 % (25–100 $\mu\text{g}/\text{vrk}$). Tarve kestää raskauden ajan, ja tyrok- siinihoito voidaan yleensä palauttaa raskautta edeltäneeksi synnytyksen jälkeen (Glinoer 1997) (taulukko 3). On muistettava, että lääkeaineinteraktioiden takia tyrok- siini tulee ottaa eri aikaan kuin mm. raskauden aikana tavallinen rautalääkitys (Roti ym. 1993).

HYKS:n naistenklinikassa tyrok- siinin päiväannosta joudutaan lisäämään keskimäärin 50 μg noin 25 %:lla potilaista pyrittäessä pitämään TSH-arvo raskauden aikana viitealueella (0.3–5.0 mU/l) (julkaisematon havainto). Lisätarve on nähtävissä jo raskauden alkupuoliskon aikana, ja vain 2 %:lla potilaista TSH-arvo kasvoi viitealueen yläpuolelle myöhemmin. Heilläkin TSH-pitoisuus oli jo alkuraskaudessa viitealueen ylärajoilla (≥ 3.9 mU/l). Niinpä tarkistamme nykyään TSH- ja T_4 -pitoisuudet raskauden toteamisen jälkeen ja myöhemmin vain, jos ensimmäinen TSH-arvo on viitealueen ylärajoilla tai jos tyrok- siiniannosta joudutaan suurentamaan ensimmäisten määritysten perusteella. Tyrok- siinihoitoa saavan äidin kilpirauhashormonien ja TSH:n pitoisuudet tarkistetaan kuitenkin herkästi, jos raskauden kulussa ilmenee ongelmia (esim. anemiaa tai mitä tahansa epäselviä oireita). Tavallisimmin päiväannosta lisätään 50 μg (puoli tablettia) 4–6 viikon välein, kunnes TSH-arvo on normaalistunut. Suurennetulla annoksella jatketaan synnytyksen jälkitarkastukseen (neuvolassa) asti, jolloin TSH-arvon ja voinnin perusteella harkitaan annoksen palauttamista raskautta edeltäneeseen määrään (taulukko 3).

Taulukko 3. Kilpirauhasen vajaatoiminnan hoito raskauden aikana.

Tarkista TSH ja T_4 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Lisää tarvittaessa tyroksiiniin päiväannosta 25–50 μ g 4–6 viikon välein, kunnes TSH on viitealueella.

Jos TSH-arvo on ensimmäisessä tarkistuksessa viitealueen ylärajalla, tarkista se vielä toisen raskauskolmanneksen aikana. Muuten TSH määritetään myöhemmin vain tarvittaessa (äidillä kilpirauhasvasta-aineita, anemia, raskauden kulku epänormaali).

Jos hypotyreoosi on tyreotoksikoosin hoidon seurausta, on TSAB-välitteinen sikiön hypertyreooosi edelleen mahdollinen. Obstetrinen seuranta ja TSAB-määritys loppuraskaudessa ovat paikallaan.

Ota huomioon raskauden muun lääkehoidon (erityisesti rautalääkitys, sukralfaatti, antasidit) mahdolliset vaikutukset tyroksiiniin imeytymiseen ja anna lääkkeet riittävin väliajoin.

Synnytyksen jälkitarkastuksen yhteydessä tyroksiiniannos voidaan yleensä palauttaa raskaudta edeltäneeseen määrään.

TSAB = kilpirauhasta kiihdyttävä vasta-aine

TSH = kilpirauhasta stimuloiva hormoni

T_4 V = seerumin vapaa kokonaistyroksiini

Pitäisikö hypotyreoosia seuloa raskaana olevilta? Tuore suuri tutkimus (Haddow ym. 1999) osoitti, että toisen raskauskolmanneksen aikana havaitsematta ja siten kokonaan hoitamatta jääneeseen subkliiniseen tai todelliseen hypotyreoosiin kytkeytyi syntyneiden lasten pienentyneet älykkyydosamäärä varhaisessa kouluiässä (keskiarvo 100, verrokeilla 107, keskihajonnat 12–15). Hoidettuun hypotyreoosiin tätä löydöstä ei liittynyt, vaikka lääkitys olisi ollut riittämätön TSH-määrityksen perusteella. Tekijät kehottavatkin pohtimaan kaikkien raskaana olevien seulomista ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Tapauksia löytyi kuitenkin vain kaksi tuhannen raskauden joukosta, joten muiden toimien, kuten jodinsaannin varmistamisen, on katsottu olevan edelleen tärkeitä (Utiger 1999). Mielestäni TSH-arvo on kuitenkin syytä tarkistaa odottavalta äidiltä herkästi alkuraskaudessa.

Hypertyreoosi raskauden aikana

Raskauspahoinvointi ja hypertyreooosi. Useissa tutkimuksissa on havaittu, että raskauspahoinvoinnin vaikeimpiin muotoihin liittyy ainkin biokemiallinen hypertyreooosi. Ilmiöiden

mahdolliset syyt ovat kuitenkin vielä epäselvät, etenkin kun vastaava Basedowin taudin aiheuttama hypertyreooosi ei näytä aiheuttavan tavallista enempää pahoinvointia alkuraskauden aikana (Burrow 1993, Glinoe 1997). Yhteinen syy saattaisi olla hCG, joka kiihdyttää sekä estradiolin (pahoinvoinnin syy?) että kilpirauhas-hormonien tuotantoa (Glinoe 1997). Hypertyreoosi on melkein aina tilapäistä, eikä sen hoito juuri helpota pahoinvointia. Siksi tyreostaattihoidon on suositeltu vain toiselle raskauskolmannekselle jatkuvissa tapauksissa (Burrow 1993). Joskus lyhytaikainen beetasalpaajahoito on lievittänyt oireita tehokkaasti (Glinoe 1997).

Raskaushypertyreoosi. Vasta 1990-luvulla on kiinnitetty huomiota aiemmin terveiden naisten raskaudenaikaiseen hypertyreooosiin, jossa ei ole todettavissa Basedowin taudin immunopatologiaa eikä kliinisiä piirteitä (Glinoe 1997). Järjestelmällisissä seulonnoissa tällaista kilpirauhasen liikatoimintaa on löydetty 2–3 %:lta odottavista äideistä. Hypertyreoosi on biokemiallisesti lievä, ja vain puolet näistä äideistä on oireisia (kilpirauhasen liikatoiminnan oireet, vaikea raskauspahoinvointi). Liikatoiminnan muutamien viikkojen kesto ja tilassa aina havaittu poikkeavan suuri seerumin hCG-pitoisuus viittaavat tämän hormonin merkitykseen raskaushypertyreoosin synnissä. Joissakin tapauksissa hCG-molekyylin rakennemuutoksen on otaksuttu olleen hypertyreosin syynä, ja useimmilla potilailla tarkat tutkimukset ovat paljastaneet kilpirauhasen lievän sairauden myötävaikuttavaksi tekijäksi (Glinoe 1997). Vaikeimmissa muodoissa muutaman viikon tyreostaatti- tai beetasalpaajalääkitys on aiheellinen (Glinoe 1997).

Basedowin tauti on tavallisin selvän tyreotoksikoosin syy raskausaikana. Sitä esiintyy 1–2 raskaudessa tuhannesta (Burrow 1993, Roti ym. 1996, Glinoe 1997, O'Doherty ym. 1999). Hoitamattomana se lisää huomattavasti raskauskomplikaatioiden (pre-eklampsia, ennenaikainen synnytys, pieni syntymäpaino, sikiön tai vastasyntyneen kuolema) vaaraa. Kuten autoimmuunitaudeille on tyypillistä, puhkeaa Basedowin tautikin tyypillisimmin aivan alku-

raskaudessa merkkinä äidin immunologisen järjestelmän sopeutumishäiriöstä. Osoituksena tätä potilaan seerumissa voidaan todeta kilpirauhasta kiihdyttäviä (TSAB) tai tyreoidaaperoksidiasivasta-aineita. Myös silmäoireiden esiintyminen tukee diagnoosia.

Tyreotoksikoosin hoito on herättänyt kahdenlaista huolta: tyreostaattien on epäilty olevan teratogeenisiä tai vaikuttavan sikiön kehitykseen sikiölle mahdollisesti aiheutuvan hypotyreosin välityksellä. Pelot ovat kuitenkin osoittautuneet turhiksi (Roti ym. 1996, O'Doherty ym. 1999). Aiemmin epäiltyä yhteyttä pään ihoepämuodostuman (aplasia cutis) ja äidin metimatsolihoiton välillä ei ole pystytty osoittamaan, ja yleisestikin epämuodostumia on esiintynyt enemmän hoitamattomissa tyreotoksikoosiraskauksissa kuin tyreostaattien avulla hoidettujen äitien vastasyntyneillä. Äidin hoito ei myöskään ole häirinnyt sikiön eikä syntyneen lapsen kehitystä. Lääkkeen valinnassa on aiemmin suosittu propyyliotiourasiilia metimatsolin (karbimatsoli) kustannuksella lähinnä teoreettisin perustein (läpäisee istukan huonommin, ei ole yhdistetty aplasia cutis -epämuodostumaan). Käytännössä kuitenkin äidin hypertyreosin hoidon vastaavat annokset kumpaakin lääkettä vaikuttavat yhtä vähän sikiön kilpirauhasen toimintaan (Roti ym. 1996).

Hoidon periaatteena on pitää äidin seerumin vapaiden kilpirauhashormonien (T_4v ja T_3v) pitoisuudet viitealueen ylärajoilla, jolloin sikiön omat kilpirauhashormonipitoisuudet pysyvät hyvin normaaleina (Glinoe 1997) (taulukko 4). Tyreostaattiin voidaan yhdistää tarvittaessa beetasalpaaja, erityisesti hoidon alussa. Sen sijaan tyreostaatin ja tyrokisiin yhdistelmä saattaa altistaa sikiön turhan suurelle tyreostaattivaikutukselle, eikä sitä sen vuoksi suositella raskauden aikana (O'Doherty ym. 1999). Vaikeimmat tapaukset hoidetaan kirurgisesti toisen raskauskolmanneksen aikana riittävän tehokkaan esihoidon jälkeen. Leikkaushoidon aiheina on pidetty lääkityksen tehostomuutta, vaikeita sivuvaikutuksia tai muita lääkityspulmia (huono hoitomyöntyvyys), joissakin tapauksissa myös jatkuvasti suurta tyreostaatin tarvetta (yli 400 mg propyyliotiourasiilia vuorokaudessa)

Taulukko 4. Hypertyreosin hoito raskauden aikana.

Hypertyreosi lievittyy miltei aina raskauden edetessä syystä riippumatta: T_4v - ja tarvittaessa T_3v -mittaukset ovat tarpeen noin neljän viikon välein yleensä koko raskauden ajan. Sen sijaan TSH-arvo normalistuu hitaasti, eikä sen tiheistä määrittämisistä ole hyötyä.

Lievää, oireetonta tai vähän oirehtivaa hypertyreosia ei tarvitse hoitaa.

Hoida selvä hypertyreosi karbimatsolilla (tai propyyliotiourasiililla, johon tarvitaan erityislupa) siten, että äidin T_4v - ja T_3v -arvot pysyvät viitealueen ylärajoilla. Älä käytä tyreostaatin ja tyrokisiin yhdistelmää, jotta sikiö ei altistuisi turhan suurelle tyreostaattivaikutukselle. Helpota tarvittaessa oireita aluksi beetasalpaajan avulla.

Erityisesti raskauden lopulla sikiön hypertyreosin mahdollisuus (struuma, takykardia) on arvioitava, ja lastenlääkärin on varauduttava vastasyntyneen tyreotoksikoosiin.

Raskauden aikana rauhoittunut Basedowin tauti saattaa puhjeta uudelleen synnytyksen jälkeen jopa lähes 80 %:lla potilaista. Kilpirauhastoiminnan säännöllinen seuranta myös raskauden jälkeen on siten tarpeen.

Imettäminen karbimatsolihoiton aikana ei vaikuta lapsen kilpirauhasen toimintaan, jos lääkeannos on 15 mg/vrk (tarkassa seurannassa 30 mg/vrk) tai pienempi.

(Larsen ym. 1998). Jodia tai radioaktiivista jodia ei raskauden aikana käytetä hypertyreosin hoitoon. Vähintään 4–6 kuukauden ehkäisyä suositellaan radiojodihoidon jälkeen (O'Doherty ym. 1999).

Odottavan äidin Basedowin tautiin liittyy noin 1 %:n suuruinen vastasyntyneen tyreotoksikoosin vaara (Burrow 1993). Tämä johtuu istukan läpäisevistä TSAB-tyyppisistä IgG-luokan vasta-aineista. Sikiön ja vastasyntyneen hypertyreosivaaraa voidaan siten arvioida viimeisen raskauskolmanneksen aikana mitatun TSAB-pitoisuuden perusteella, mutta vasta-aineiden heterogeenisuus rajoittaa tutkimuksen arvoa (Glinoe 1997, Larsen ym. 1998). Sikiön hypertyreosia voidaan epäillä, jos sen sydämen syke on nopea (yli 160/min) tai jos sillä todetaan kaikututkimuksessa struuma (Burrow 1993, Larsen ym. 1998). Hypertyreosi voidaan hoitaa äidin suuriannoksisen karbimatsolilääkityksen (60–120 mg/vrk) avulla, jolloin sikiöön siirtyvä lääkeannos on riittävä. Äiti tarvitsee yleensä samanaikaisesti myös tyrokisiinia hypotyreosin hoidoksi (Larsen ym. 1998). Vastasyntyneen lapsen kilpirauhasen toiminta on joka

tapauksessa syytä tutkia huolellisesti, sillä jopa 15 %:lla on kuvattu esiintyneen siinä tilapäisiä muutoksia (ks. Roti ym. 1996).

Basedowin tauti rauhoittuu usein raskauden aikana, mutta synnytyksen jälkeen tyreotoksi-koosi puhkeaa uudelleen jopa 80 %:lle näistä äideistä (Larsen ym. 1998). Siksi tyreostaattilääkitykseen joudutaan imetysaikana varsin usein. Turvallisesta annoksesta imetyksen aikana on vaihtelevia suosituksia. Yhdysvalloissa suositellaan jopa pidättäytymään kokonaan imettämisestä lääkityksen ajaksi (Larsen ym. 1998). Rylancen ym. (1987) tutkimuksessa alle 30 mg:n päivittäiset karbimatsoliannokset eivät vaikuttaneet imetyksen aikana kolmen viikon välein tutkittuihin vastasyntyneen kilpirauhasarvoihin. Rotin ym. (1996) mukaan imettäminen tyreostaattilääkityksen aikana on turvallista, kun käytetään äidin hoidon kannalta tarpeellisia annoksia, ja Glinoer (1997) antaa luvan imettää, kun karbimatsolin päiväannos on 30 mg, mutta hän kehottaa seuraamaan imeväisen kilpirauhasarvoja muutaman viikon välein. Vastasyntynyt saa 0.5 % äidin päivittäisestä karbimatsoliannoksesta imetyksen aikana (O'Doherty ym. 1999) eli alle kymmenyksen vastasyntyneen hypertyreosin hoidossa käytetystä lääkeannoksesta. Siten alle 15–20 mg:n päiväannoksia voitaneen käyttää turvallisesti ilman vastasyntyneen erillistä seurantaakin.

Imetysajan mahdollisessa radiojodihoidossa on huomattava jodin kertyminen maitorauhaeseen, jossa saattaa esiintyä vastasyntyneelle haitallisia pitoisuuksia vielä kolmen viikon kuluttua hoidosta (O'Doherty ym. 1999). Periaatteessa vastasyntyneen säteilyaltistuksen tulisi jäädä alle 1 mSv:n. Jos radiojodihoitoon joudutaan, on imetys viisainta lopettaa lääkkein jo sitä ennen.

Synnytyksen jälkeinen tyreoidiitti

Synnytyksen jälkeen noin 5–10 %:lle äideistä ilmaantuu lymfosytaarinen kivuton tyreoidiitti, joka on subakuutin autoimmuunityreoidiitin muoto (Larsen ym. 1998). Tyypillisesti siihen kuuluu hypertyreosi 1.5–3 kuukauden kuluttua synnytyksestä. Tätä seuraa hypotyreoosivai-

he, ja kilpirauhastoiminta korjaantuu tavallisimmin itsestään 6–9 kuukauden kuluttua synnytyksestä. Sairaudessa saattaa kuitenkin olla vain yksisuuntainen vaihe: japanilaisista potilaista (5 % synnyttäneistä) joka toisella havaittiin vain hypertyreosi- ja joka neljännellä vain hypotyreoosivaihe (ks. Larsen ym. 1998). Synnytyksen jälkeisen tyreoidiitin kliininen kuva voi olla hämäävä: masentuneisuus, alakuloisuus ja väsyneisyys saattavat olla ainoat oireet. Taudin vaarassa ovat erityisesti äidit, joilla on aiemmin todettu kilpirauhasvasta-aineita tai joiden suvussa esiintyy kilpirauhasen toimintahäiriöitä (liittyy kudostyyppeihin HLA-DR3 ja HLA-DR5). Myös ne synnyttäneet, joilla on ennenkin esiintynyt synnytyksen jälkeinen kilpirauhasen toimintahäiriö tai joilla on joskus ollut hypertyreosi, ovat alttiimpia saamaan synnytyksen jälkeisen tyreoidiitin. Kilpirauhashormonimääritykset tulisikin muistaa synnytyksen jälkeisen vuoden aikana ilmaantuvien erilaisten oireiden selvittelyssä. Radiojodin kertymämittauksen (imetystauon aikana) avulla voidaan synnytyksen jälkeisen tyreoidiitin hypertyreosivaihe tarvittaessa erottaa muista tyreotoksikoositoista (Larsen ym. 1998).

Synnytyksen jälkeisen tyreoidiitin tilapäinen hypertyreosivaihe hoituu parhaiten beetasalpaajilla; hypotyreoosivaihe saattaa vaatia muutaman kuukauden tyroksiinihoidon. Sen sijaan alttiiden synnyttäneiden äitien profylaktinen tyroksiinihoito estää kyllä hypotyreoosin kehittymisen, mutta ei vaikuta immunopatologiaan (Kampe ym. 1990). Siksi tyroksiinilääkitystä suositellaan vain todetun hypotyreoosin hoitoon (Roti ym. 1993).

Lopuksi

Kilpirauhasen sairaudet ovat tyypillisesti nuorten naisten tauteja, ja kilpirauhasen normaali toiminta on useimmiten hedelmällisyyden edellytys. Raskauden aikana ja sen jälkeen kilpirauhasen toiminnan häiriöt ovat varsin tavallisia, mutta ne häiritsevät vain hyvin harvoin suoranaisesti raskauden kulkua. Kuitenkin edelleen tiedetään liian vähän odottavan äidin – erityisesti aivan alkuraskauden aikaisen – kilpirau-

hasen toiminnan merkityksestä sikiön aivojen kehittämisessä. Siksi varmintä on hoitaa nuoren naisen hypotyreoosi aina riittävän tehokkaasti ja tarkistaa kilpirauhastoiminta raskautta suunniteltaessa ja herkästi myös alkuraskauden aikana. Raskaus laajentaa hypertyreosin diagnositista kirjoja, mutta hoitolinjat ovat pääpiirteissään tavanomaiset, ja vain Basedowin tauti

on sikiön ja vastasyntyneen kannalta merkittävä. Sekä raskauden aikana että sen jälkeen kilpirauhasen toimintahäiriöiden oireet ovat hyvin vaihtelevia, usein epämääräisiä, monesti jopa eksyyttäviä, ja tavallisesti kilpirauhaseen yhdistettävissä vain valppauden ja laboratoriotutkimusten avulla.

Kirjallisuutta

- Burrow G N. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993; 14: 194–202.
- Burrow G N, Fisher D A, Larsen P R. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072–8.
- Davis L E, Leveno K J, Cunningham F G. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108–12.
- Gilnoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404–33.
- Haddow J E, Palomaki G E, Allan W C, ym. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
- Kampe O, Jansson R, Karlsson F A. Effects of L-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 10: 1014–8.
- Klein R Z, Haddow J E, Faix J D, ym. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 41–6.
- Larsen P R, Davies T F, Hay I D. The thyroid gland. Kirjassa: Wilson J D, Foster D W, Kronenberg H M, Larsen P R, toim. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998, s. 389–515.
- Mandel S J, Larsen P R, Seely E W, Brent G A. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990; 323: 91–6.
- O'Doherty M J, McElhatton P R, Thomas S H L. Treating thyrotoxicosis in pregnant or potentially pregnant women. *BMJ* 1999; 318: 5–6.
- Oppenheimer J H, Schwartz H L. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr Rev* 1997; 18: 462–73.
- Pop V J, Kuijpers J L, van Baar A L, ym. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149–55.
- Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman L E. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14: 401–23.
- Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1679–82.
- Rylance G W, Woods C G, Donnelly M C, Oliver J S, Alexander W D. Carbimazole and breast feeding. *Lancet* 1987; 1: 928.
- Utiger R D. Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med* 1999; 341: 601–2.
- Vulsma T, Gons M H, de Vijlder J J M. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13–6.

PEKKA LEINONEN, dosentti, erikoislääkäri
pekka.leinonen@huch.fi
HYKS:n naistenklinikka
PL 140
00029 HYKS

Jätetty toimitukselle 29.6.1999
Hyväksytty julkaistavaksi 23.9.1999