

# Konsekvenser for den nyfødte av endokrin sykdom hos mor

Eirik Vangsøy Hansen<sup>1,2</sup>, Marianne Fredriksen<sup>3</sup>, Pétur B. Júlíusson<sup>2</sup>, Robert Bjerknes<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklivnikken, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen og <sup>3</sup>Barneavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge, 9000 Tromsø

## Innledning

En rekke endokrine mekanismer er viktige for normal utvikling av graviditeten, enten det nå dreier seg om implantasjon, dannelse av placenta, de fysiologiske tilpasningsprosesser hos mor, utvikling og vekst av fosteret, fødsel eller den nyfødtes adaptasjon til ekstrauterint liv. Placenta produserer flere hormoner, og i tillegg regulerer den transporten av mange endokrint aktive molekyler fra mor til foster. Tynne områder i syncytiotrophoblastlaget som ligger opp mot føtale kapillærer er spesielt tilpasset denne oppgaven. Fordi placenta er impermeabel for de fleste peptidhormoner, vil likevel det føtale endokrine miljø være uavhengig av svært mange av mors sirkulerende hormoner (1). Placenta har imidlertid reseptorer for en rekke polypeptidhormoner og vekstfaktorer, inkludert insulin, IGF-I, IGF-II og EGF. Disse reseptorene binder ligand, men slik binding fører i hovedsak til degradering og ikke til transplacental transport (1).

Permeabiliteten over placenta er mye større

for f.eks. glukose og lipidløselige molekyler, og mange steroidmolekyler passerer derfor nærmest uhindret fra mor til foster. Enkelte hormoner som transporteres transcellulært metaboliseres imidlertid slik at aktiviteten endres. Dette gjelder bl.a. glukokortikoider, thyroideahormoner, katekolaminer og androgener (1). Placenta inneholder for eksempel 11 $\beta$ -hydroksysteroid dehydrogenase som katalyserer omdannelsen av kortisol til inaktivt kortison. Andre enzymer kan inaktivere thyroksin, tri-jodthyronin og katekolaminer. I tillegg vil placenta gjennom aromatisering omdanne androgener fra mors sirkulasjon til østrogener, og på den måten beskytte jentefostre mot uønsket androgenpåvirkning (1,2).

Når svangerskap og endokrin sykdom opptrer samtidig, kan disse fint regulerte systemene komme i ubalanse eller overbelastes, slik at det får konsekvenser for det voksende fosteret og den nyfødte. Det vanligste eksempelet på dette er den hypermetabole tilstand som ses hos barn av diabetiske mødre som bl.a. er assosiert med økt somatisk vekst, hyperinsulinisme og neonatal hypoglykemi (3). Denne tilstanden er velkjent for alle peditere og vil ikke bli omtalt her. Det er imidlertid flere andre eksempler på at endokrin sykdom hos mor kan påvirke barnet på en slik måte at det krever spesiell overvåkning og behandling.

I denne artikkelen vil vi bl.a. med utgangspunkt i noen kasuistikker gi en oversikt over hvilke konsekvenser endokrin sykdom hos mor kan ha for nyfødte og hvilken behandling og oppfølging som kan bli aktuell.

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Ass.lege Eirik Vangsøy Hansen  
Barneklivnikken  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen  
Tlf: 55975200  
Fax: 55975147  
E-post: eirv@helse-bergen.no

## Hyperthyreose

Kvinner utvikler hyperthyreose i omtrent 0,2 % av alle svangerskap, og vel 95 % av disse skyldes Graves sykdom (4). Ved denne tilstanden finnes det autoantistoffer i mors sirkulasjon som kan binde seg til TSH-reseptor (TRAS) og virke stimulerende på produksjon og utskillelse av thyroksin ( $T_4$ ). Enten det dreier seg om residiv eller nyoppstått sykdom vil de mest uttalte formene være en trussel for fosteret, med klar overvekt av for tidlig fødsel, vekstretardasjon hos barnet, og risiko for perinatal død (4,5).

Mødre som er hyperthyreote under svangerskapet kan i noen tilfeller påføre barnet sekundær eller tertiær hypothyreose på grunn av suppresjon av barnets hypothalamus-hypofyse-thyreoida akse (6,7). Selv om placenta er relativt impermeabel for  $T_4$ , vil 20-30% av det føtale sirkulerende  $T_4$  ha maternelt opphav (8). Ved høye konsentrasjoner av  $T_4$  i mors sirkulasjon vil den transplacentale transporten øke, med det resultat at barnets TRH- og TSH-utskillelse hemmes. Barnet fødes da i prinsippet euthyreot, men vil i løpet av få dager bli hypothyreot med lav f- $T_4$  og  $T_3$ , samt en TSH som er lav (eller i alle fall lav for den korresponderende  $T_4$ ). Pr. definisjon skal denne mekanismen være uavhengig av TRAS. Som regel er dette en mild og forbigående form for hypothyreose, men den kan i noen tilfeller kreve substitusjonsbehandling (6,7).

Thyreostatisk behandling av mor vil også kunne gi neonatal hypothyreose, selv om medikasjonen gis i anbefalt dosering (4,8). Både propylthiouracil og carbimazol krysser placenta, og det er vist opptak i fosterets skjoldbruskkjertel så tidlig som andre trimester (5). Fosteret er også spesielt følsomt for thyreostatika, og ingen dose kan sies å være helt sikker med tanke på å unngå føtal hypothyreose (8). Den medikamentelle påvirkningen av fosterets skjoldbruskkjertel medfører struma, og selv om dette oftest er moderat, kan det i noen tilfeller bli så uttalt at det gir respirasjonsbesvær (8). Dersom mor overbehandles for sin Graves sykdom i løpet av svangerskapet og utvikler hypothyreose, kan dette, spesielt om det blir langvarig, være skadelig for fosteret. Ikke bare vil barnets egen skjoldbruskkjertel bli supprimert, men i tillegg vil mengden  $T_4$  som fosteret normalt får fra mor bli kraftig redusert, med utvikling av behandlingskrevende hypothyreose hos barnet

og risiko for senskader. De fleste tilfeller er imidlertid milde og forbigående, med normalisering av barnets thyreoidaprøver i løpet av de to første uker etter fødsel. Således kreves i regelen ingen behandling (4,8).

Transplacental transport av stimulerende TRAS fra en mor med Graves sykdom er den vanligste årsaken til neonatal hyperthyreose (4,9). I det følgende illustreres dette sykdomsbildet med to kasuistikker.

### Kasuistikk 1

Gutt som ble født på Haukeland Universitetssykehus i mai 1996. Moren hadde kjent hyperthyreose på grunn av Graves sykdom og positiv TRAS der siste verdi før hun ble gravid var 46 % (<14% hemming). Hun ble behandlet med propylthiouracil under svangerskapet. Av denne grunn ble det tatt thyreoidastatus av barnet 12 dager gammel. Denne viste  $T_3=3.8$  nmol/L (2,5-3,7),  $T_4=193$  nmol/L (90-193) og TSH=0.05 mU/L (0,5-10,0). Ny kontroll 2 uker senere viste nærmest uendrede verdier, men f- $T_4$  var 29.0 pmol/L (7,6-19,7) og TRAS var positiv. Han ble nå innlagt på Barneklubben. Moren kunne da fortelle at han i sin første levemåned hadde lagt fint på seg fra fødselsvekt 3210 g til 4630 g. Han trengte imidlertid hyppige måltider, men sov også mye. Moren hadde reagert på at han svettet en del og at han var svært skvetten. Ved innleggelsen hadde han puls på 160 med regelmessig hjerteaksjon. Det kunne ikke palperes struma, og det var ingen exophthalmus. Moro-refleks var kraftig og svært lett utløsbart. Pasienten ble klinisk bedømt til å være lett hyperthyreot, og det ble startet behandling med Neo-Mercazole® (carbimazol) 1,25 mg x 2 (dvs ca. 0,5 mg/kg/døgn). Det ble ikke funnet indikasjon for å gi betablokkade. Skop-overvåkning første døgn viste en episode på 30 sekunder med hjerteaksjon rundt 250 mens pasienten sov og var klinisk upåvirket. Det ble observert flere korte tachycardiepisoder de første dagene i avdelingen. Han ble utskrevet etter en uke. På dette tidspunkt var f- $T_4$  15,7 pmol/L og  $T_3$  3,1 nmol/L. En konkluderte med at pasientens neonatale hyperthyreose skyldtes transplacental passasje av stimulerende TRAS fra mor. Ved kontroll en uke senere var pasienten klinisk og blodprøvemessig euthyreot. Ved tre måneders alder ble Neo-Mercazole redusert til 1,25 mg x 1 på grunn av stigende TSH til 9,4 mU/L, f- $T_4$  var da 10,3 pmol/L og TRAS 18 %. Ved 6 ½ måneders alder ble medisineringsen seponert. Han har siden vært euthyreot og har vokst og utviklet seg normalt.

**Kasuistikk 2**

Gutt som ble født på Universitetssykehuset Nord-Norge og forløst med elektivt keisersnitt i uke 38 p.g.a. Graves sykdom hos mor og påvirkning av fosteret i form av tachycardi. Mor hadde kliniske tegn på hyperthyreose i mange år før hun fikk diagnostisert Graves sykdom i 1996. Det ble startet medikamentell behandling med propylthiouracil og betablokker. Til tross for dette hadde hun vanskelig kontrollerbar hyperthyreose og under svangerskapet utviklet hun stort struma og betydelig forhøyet TRAS med verdier >40%. Svangerskapet ble fulgt tett opp, og i siste del av svangerskapet var barnet tachycard, men hadde normal tilvekst. Etter fødselen var gutten vital, med fødselsvekt 2720g (2,5 percentilen). Han hadde da hjertefrekvens 140-160/min, klinisk var status for øvrig upåfallende, og spesielt hadde han ikke struma. Ammingen kom raskt i gang og avføringen var normal. Thyreoideastatus etter fødsel var normal, og ultralyd thyreoidea viste ingen tegn til struma. Etter noen dager ble barnet tiltagende mer slapp og klam i huden. Han hadde lange perioder der han var våken, han fikk hyppige løse avføringer og økt gulpendens. Ved klinisk undersøkelse på det samme tidspunktet virket han slunken, med antydning til eksophthalmus. Hjärtfrekvensen var stabil rundt 160/min, øynene virket store og han hadde stirrende blick. Det var ingen hepatosplenomegali. Thyreoideaprøver viste kraftig forhøyet stoffskifte med  $f\text{-T}_4=77$  pmol/L, TSH <0.05 mU/L og TRAS >40%. Blodtrykk og blodprøver for øvrig var alle normale. Det ble startet opp med behandling med Neo-Mercazole® 1 mg x 3 (dvs. ca. 1 mg/kg/d) og Inderal® 2 mg x 3 (dvs. 2 mg/kg/d). Han ble raskt symptomfri med tilfredsstillende allmenntilstand. Etter utskrivelse ble barnet jevnlig fulgt opp på poliklinikken. I tillegg til å være oppmerksomme på kliniske tegn til hyperthyreose, ble hodeomkrets spesielt fulgt med tanke på fare for tidlig suturlukning og utvikling av kraniosynostose. Hodeomkretsen holdt seg hele tiden innenfor det normale, og rtg. caput viste normale funn. Inderal ble seponert etter 1 mnd, mens thyreostatika ble gradvis redusert i henhold til klinikk og thyreoideastatus. Etter 3 måneder var alle thyreoideaprøver inkludert TRAS innenfor normalområdet og Neo-Mercazole ble seponert. Barnet har senere ikke hatt kliniske tegn på hyperthyreose, og har utviklet seg normalt.

Insidensen av neonatal hyperthyreose på grunn av stimulerende maternelle TRAS er anslått til å være rundt 1 av 50 000 nyfødte (10). Det er viktig

å huske at selv mødre som er permanent behandlet for sin Graves sykdom med radiojod eller kirurgi kan ha antistoffer tilstede i flere år etter dette (11). Risikoen for påvirkning av barnet er særlig stor ved høy TRAS-verdi hos mor (9). Symptomene ved neonatal hyperthyreose kommer vanligvis i slutten av første leveuke, men de kan komme senere hvis blokkerende TRAS med høyere affinitet til TSH-reseptoren også er tilstede (9). Typiske symptomer er tachycardi, irritabilitet, dårlig vektøkning, struma og exophthalmus. Sjeldnere sees trombocytopeni, hepatosplenomegali og icterus. Ubehandlet vil barnet kunne utvikle kraniosynostose, få forsinket utvikling, samt arrytmier og hjertesvikt som kan forårsake død. Behandling for neonatal hyperthyreose er som ellers ved Graves sykdom hos barn, og prinsippene for dette er tidligere omtalt i Pediatrisk Endokrinologi (12). Vanligvis benyttes Neo-Mercazole® 0,5-1,0 mg/kg/d fordelt på 2-3 doser, etterfulgt av titrering ned til laveste effektive dose. Ved uttalte symptomer (spesielt ved tachycardi) kan betablokker (propranolol) gis de første ukene i dose 1-3 mg/kg/d.

Blokkerende TRAS kan også overføres transplacentalt og gi neonatal hypothyreose. Insidensen av denne tilstanden er estimert til 1 av 180 000 nyfødte (dvs. rundt 2% av alle med neonatal hypothyreose) (6). Slike barn vil ikke ha struma fordi TSH-indusert vekst av glandula thyroidea er blokkert (10). Tilstanden kan lett forveksles med klassisk neonatal hypothyreose på grunn av aplasi eller hypoplasi av glandula thyroidea hos barnet fordi det på grunn av antistoffblokkering ikke er opptak av radioaktivt jod ved scintigrafi. Tilstedeværelse av kjertelen kan da påvises med ultralyd. Ved denne tilstanden kan en se symptomer som ved klassisk neonatal hypothyreose med hypotoni, prolongert icterus, umbilicalhernie og stor bakre fontanelle, men symptomene er oftest sparsomme. Hvis mor har uttalt antistoffdannelse eller er blitt overbehandlet for sin Graves sykdom kan det imidlertid oppstå skadelig hypothyreose allerede i fosterlivet med irreversible nevrologiske skader alt ved fødsel (13,14). Det skal være meget lav terskel for å gi thyroksinbehandling ved alle former for hypothyreose, så også ved denne tilstanden.

De blokkerende TRAS forsvinner gjerne i løpet av 3-4 måneder, men i de tilfeller der behandling er startet bør nok behandlingen strekkes lengre,

kanskje helt opp til 3 års alder i tråd med hva som tidligere er foreslått (15).

Ved Graves sykdom hos mor kan nettoeffekten for fosteret av høye sirkulerende mengder  $T_4$  før behandling, av thyreostatisk behandling og transplacental transport av stimulerende og / eller blokkerende TRAS være vanskelig å predikere. Det betyr at barnet kan fødes med et klinisk bilde som varierer fra behandlingskrevende hypothyreose til behandlingskrevende hyperthyreose. I de tilfeller hvor transplacental overførte antistoffer er viktig for patogenesen kan også effekten variere over tid. Som et eksempel på det siste er det beskrevet at en mor i tre påfølgende svangerskap først fikk et friskt barn, deretter et barn med forbigående hyperthyreose og så et barn med forbigående hypothyreose (16).

Kvinner med Graves sykdom bør følges av spesialisthelsetjenesten under graviditeten for å sikre optimal regulering av stoffskiftet. Ideelt sett ønskes det at fosteret ikke skal vise tegn på hyperthyreose, i praksis vil det si at det ikke foreligger tachycardi, samtidig som mors TSH ligger i nedre del av referanseområdet (9,10,17). Med denne strategien vil mor være euthyreot eller lett hyperthyreot, og dermed unngås hypothyreose som bl.a. kan skade fosterets neurologiske utvikling (17).

Nyfødte av mødre med Graves sykdom (inkludert de som tidligere har fått permanent behandling med radiojod eller kirurgi) eller annen form for hyperthyreose, og spesielt de der mødrene har tatt thyreostatika under svangerskapet bør undersøkes spesielt med tanke på utfall i thyreoideastoffskiftet. Vi foreslår at TSH,  $f-T_4$  og TRAS måles etter 4 dager (evt. tidligere og senere dersom klinikk eller forhold ved graviditeten tilsier det). Dersom:

- TSH og  $f-T_4$  er normale og TRAS ikke er til stede på dag 4: Ikke behov for videre kontroll med mindre klinikken eller forhistorien tilsier det.
- TRAS er til stede: Kontrollprøver og klinisk oppfølging i minst 3 måneder i henhold til klinikk, samt TSH- og  $f-T_4$ -verdier. Neonatal hyperthyreose behandles med thyreostatika og evt. betablokker, mens substitusjon med thyroksin startes ved behandlingskrevende neonatal hypothyreose.

- TRAS ikke er til stede og thyreoideaprøvene indikerer hypothyreose: Vurder thyroksinbehandling.

## Hypothyreose

Hypothyreote gravide har en klar overvekt av aborter, dødfødsler, preeklampsi og premature fødsler, mens barna har økt hyppighet av misdannelser og kan utvikle symptomer på hypothyreose (4,14). Dersom mor utvikler hypothyreose i første trimester vil den føtale neurologiske utvikling kunne bli påvirket, med mulighet for redusert hørsel og psykomotorisk retardasjon (14). Etter første trimester kan fosteret selv produsere thyreoideahormoner, og fra dette tidspunkt vil alvorlig hypothyreose hos barnet bare utvikle seg dersom barnets egenproduksjon er hemmet (for eksempel ved samtidig agenesi av skjoldbruskkjertelen, dys hormonogenese eller ved vedvarende jodmangel). De fleste gravide som behandles for hypothyreose har fått sin diagnose før svangerskapet, og i slike tilfeller skal de i regelen kontinuere sin vanlige vedlikeholdsdose når de er blitt gravide (4,5). Om diagnosen hypothyreose stilles i graviditeten skal thyroksinbehandling startes umiddelbart. Det er viktig med regelmessige kontroller for å sikre adekvate thyroksinnivå både hos mor og foster.

Globalt er stadig jodmangel hos mor hyppigste årsak til transient neonatal hypothyreose. Jodmangel sees imidlertid svært sjelden i Norge (18). Det skal også nevnes at hvis mor tar jodholdige medisiner som amiodarone (Cordarone®) under svangerskapet kan det gi hypothyreose hos barnet (19).

## Forstyrrelser i parathyreoidea- og kalsiumstoffskiftet

Under et normalt svangerskap blir omtrent 21g kalsium flyttet fra moren til fosteret, hvorav 80% akkumuleres i fosteret i tredje trimester. Denne aktive transporten av kalsium fra mor til foster er i stor grad avhengig av PTH relatert peptid (PTHrP) (20).

Moren møter fosterets behov for kalsium med økt kalsiumabsorpsjon fra tarm som følge av dobling i 1,25-dihydroxyvitamin D nivå.

PTHrP er produsert i placenta, navlestrengen og av fosterets parathyreoideakjertler i andre og tredje trimester (20-22). Den sørger for aktiv transport av kalsium fra mor til fosteret over syncytiotrophoblastene i placenta og fører til høyt kalsiumnivå hos fosteret, mellom 2,75-3 mmol/l i siste trimester. Denne hyperkalsemien er uavhengig av morens kalsiumnivå og har en usikker fysiologisk betydning (20). PTH stimulerer ikke til økt transport av kalsium over placenta, men blir produsert i fosteret som respons på hypokalsemi. Parathyreoideakjertlene bli først synlige i slutten av første trimester. De utvikles fra tredje og fjerde gjellebue og er funksjonelle i andre og tredje trimester da de produserer både PTHrP og PTH (1). Calcitoninnivået er høyt hos fosteret, trolig som følge av hyperkalsemien. Calcitonin bidrar til akkumulering av kalsium i knoklene og dermed til anabol metabolisme (1).

Det nyfødte barnet blir plutselig revet bort fra omgivelser hvor kalsium blir tilført hele tiden. S-Ca<sup>2+</sup> faller da brått, mest første seks timene etter fødsel og når nadir (totalt-kalsium rundt 2,3 mmol/l) vanligvis etter 24 timer (20). I denne fasen er PTH også lavt og calcitonin relativt høyt, og dette bidrar til hypokalsemi. Etter fødsel blir det nyfødte barnet avhengig av sin PTH-produksjon, i tillegg til eksogent tilført D-vitamin og kalsium. PTH stiger gradvis i løpet av 48 timer mens calcitonin faller, og dette fører til normalisering av S-Ca<sup>2+</sup> (1).

Hvis S-Ca<sup>2+</sup> hos moren er avvikende høyt eller lavt vil det kunne påvirke aktiviteten til parathyreoideakjertlene hos fosteret (14,21,23). Således vil hyperkalsemi hos mor, gjerne forårsaket av hyperparathyroidisme eller familiær hypokalsurisk hyperkalsemi, klassisk føre til forbigående hypoparathyroidisme hos fosteret. I det følgende illustreres dette av en kasuistikk:

### Kasuistikk 3

Gutt som ble født i mai 2001 på Haukeland Universitetssykehus. Foreldrene var flyktninger fra Irak. De er ikke i slekt og familien er frisk. Det var normalt svangerskap og fødsel. Barnets fødselsvekt var 3800 g. Barnet hadde fått morsmelk og morsmelkerstatning forut for innleggelsen. Barnet var innlagt 24 dager gammelt på grunn apnoe-episoder og tre generaliserte krampeanfall. Det kom etter hvert også fram at han en uke før innleggelsen

hadde han hatt et apnoeanfall. Ved innleggelsen veide barnet 3970 g. Det ble bemerket økt muskeltonus, mens den kliniske undersøkelse ellers var uten anmerkninger. Blodprøver viste S-Ca<sup>2+</sup>=1,08 mmol/L, S-fosfat=3,44 mmol/L, S-Mg<sup>2+</sup>=0,54 mmol/L, S-ALP=1119 U/L, S-PTH=10,9 pmol/l, og S-25-hydroxyvitamin D=15,1 nmol/L. Det var normal S-albumin, syre/base-status og S-glukose var 4,2 mmol/L. Rtg. venstre hånd viste ikke tegn til rakitt. S-PTH på 10,9 pmol/l var klart for lavt i forhold den uttalte hypokalsemien barnet hadde. Diagnosen hypoparathyroidisme ble derfor stilt. Barnet fikk initialt behandling med intravenøs tilførsel av kalsium (Calcium-Sandoz®), samt injeksjon av magnesiumsulfat. På dag 7 gikk man over til p.o. kalsium (kalsiumlaktat) som ble kontinuert i 4 uker. Fra andre dag fikk barnet aktivt vitamin D (Etalpa® 0,1 µg x 2). Denne kunne etter hvert reduseres og ble seponert etter tre måneders behandling.

Som ledd i utredningen av barnets hypokalsemi ble det tatt blodprøver av moren. De viste S-PTH=78,3 pmol/L, S-Ca<sup>2+</sup>=2,8 mmol/L, S-25-hydroxyvitamin D=24,2 nmol/L, forenlig med hyperparathyroidisme. Hun ble henvist til medisinsk avdeling. Ultralydundersøkelse påviste et parathyreoideaadenom med volum 3,7 ml som ble fjernet operativt. Før eksisjonen var S-PTH=125 pmol/L, mens 20 minutter postoperativt var PTH falt til 6,4 pmol/L. Vitamin D-mangelen, som moren hadde sammen med den primære hyperparathyroidismen, har trolig bidratt til PTH-stigningen hos mor.

Kronisk hyperkalsemi hos mor vil føre til økning av S-Ca<sup>2+</sup>-nivået hos fosteret. Dette vil være med på å hemme fosterets sekresjon av PTH, noe som igjen vil kunne føre til symptomgivende forbigående hypoparathyroidisme hos det nyfødte barnet (14,21). Suppresjon av PTH-sekresjonen kan vare fra uker til måneder og kreve behandling tilsvarende lenge (24). Ikke sjelden blir morens hyperkalsemi oppdaget i forbindelse med barnets sykdom slik det også er illustrert i kasuistikken over. Det er derfor viktig å måle S-Ca<sup>2+</sup> og PTH hos mødre til alle barn født til termin som har hypokalsemi pga hypoparathyroidisme (25,26).

Hypokalsemi hos mor under svangerskapet, for eksempel på grunn av udiagnostisert eller ubehandlet hypoparathyroidisme, vil kunne føre til føtal hypokalsemi og sekundær hyperparathyroidisme (14,27). Denne tilstanden kan være ledsaget av hyperplasi av glandula parathyreoidea, demineralisering av skjelett og

og benbrudd in utero. Symptomgivende neonatal hyperkalsemi på grunn av denne tilstanden er imidlertid sjelden, men røntgenologiske skjelettforandringer som ligner de man ser ved primær hyperparathyreoidisme senere i barnealder kan forekomme (27). Behandlingen er konservativ og tilstanden forbigående.

## Hyperkortisolisme

Cushing syndrom og graviditet er en sjelden, men alvorlig kombinasjon som er assosiert med minst 25 % fostermortalitet (4). De viktigste årsakene er knyttet til spontanaborter, neonatale dødsfall etter ekstrem prematuritet, samt dødfødsler. Det er derfor anbefalt tidlig kausal behandling om tilstanden er tilgjengelig for dette.

De høye konsentrasjonene av kortisol hos mor kan tenkes å overskride placentas evne til å omdanne kortisol til kortison, og dermed medføre suppresjon av hypofyse-binyrebark-aksen hos fosteret (28). Selv om dette vanligvis ikke gir kliniske effekter hos den nyfødte, bør det gjøres undersøkelser med tanke på dette. Enkelte anbefaler også å gi forebyggende glukokortikoider til barnet den første tiden etter fødsel (4).

## Hypokortisolisme

Siden det er så stor overlapp mellom symptomene som oppstår ved binyrebarksvikt og et normalt svangerskap, kan det være svært vanskelig å stille diagnosen hypokortisolisme hos gravide. Ervervet binyrebarksvikt i svangerskapet er i tillegg sjelden, men ubehandlet er tilstanden alvorlig både for mor og foster (4,5).

Når en kvinne med kjent binyrebarksvikt blir gravid, skal substitusjonsbehandlingen i prinsippet kontinuieres uendret (5). Enkelte mødre med hypokortisolisme på grunn av adrenogenitalt syndrom kan likevel erfaringsmessig trenge noe mer glukokortikoider enn før de ble gravide, både for å unngå symptomer på binyrebarksvikt og hyperandrogenisme (se også under) (2). Om dosene glukokortikoider blir svært høye i siste del av svangerskapet, kan det tenkes at behandlingen kan gi forbigående suppresjon av den nyfødtes hypofyse-binyrebark-akse. En slik evt. suppresjon behandles med glukokortikoider (2,4) (se også over).

## Maternell hyperandrogenisme

Adrenogenitalt syndrom er en samlebetegnelse på enzymsviktilstander i binyrebarken. Den vanligste av disse skyldes 21-hydroksylasesvikt, og denne tilstanden er ledsaget av mangel på mineralokortikoider og glukokortikoider, mens det er opphopning av androgener (2). Om en gravid har et adrenogenitalt syndrom som er ledsaget av hyperandrogenisme, vil eksponering av jentefostre for økte mengder maternelle androgener de første 7-12 svangerskapsukene kunne medføre varierende grad av virilisering av fosterets eksterne genitalia (2). Det er imidlertid flere mekanismer som beskytter fosteret mot økt mengde androgener i mors sirkulasjon. Den viktigste er knyttet til aromatisering av testosteron og androstendion til henholdsvis østradion og østron (2,4). Den totale aromataseaktiviteten i placenta øker gradvis gjennom graviditeten, og i de fleste tilfeller synes den å kunne kompensere godt for hyperandrogenismen ved adrenogenitalt syndrom hos mor i og med at kun få tilfeller av virilisering av jentefostre er rapportert i litteraturen (29). På samme måte kan denne mekanismen beskytte fosteret mot androgener skilt ut fra polycystiske ovarier eller androgenproduserende tumores hos mor (30). I enkelte tilfeller blir imidlertid androgenmengdene som tumores skiller ut så store at de overstiger placentas aromatasekapasitet med den følge at jentefostre viriliseres (31,32).

Om det foreligger aromataseangel, vil jentefostre kunne bli betydelig påvirket (33,34). Mutasjoner i genet for fetal aromatase gir akkumulasjon av androgener i placenta som går over i så vel den morens og barnets sirkulasjon, med virilisering av både jentefoster og mor (33,34).

## Feokromocytom

Feokromocytom er en meget sjelden årsak til hypertensjon i svangerskapet som kan være svært vanskelig å skille fra preeklampsi (5). Dersom feokromocytomet er udiagnostisert ved fødsel, er det i eldre materialer angitt opptil 50% maternell mortalitet, mens denne synker til under 10% om diagnosen stilles tidligere (4). Siden katekolaminer i liten grad passerer placenta, er fosteret i liten grad affisert av de høye nivåene av katekolaminer hos mor, og prognosen for fosteret

er derfor i hovedsak avgjort av hvordan det går med mor. Det er imidlertid rapportert at vasokonstriksjon i placentære kar i noen tilfeller kan gi en viss hypoksi og påvirkning av fosterveksten (35).

## Referanser

1. Fisher DA. Endocrinology of fetal development. I: PR Larsen et al., red. Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 2002;811-41.
2. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:207-29.
3. Eidelman AI, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Semin perinatol* 2002;26:232-6.
4. Molitch M. Endocrine emergencies in pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6:167-91.
5. Sipes S, Malee MP. Endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:655-77.
6. Brown R, Bellisario R, Botero D, Fournier L, Abrams CAL, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1147-51.
7. Lee YS, Loke K, Ng SGY, Joseph R. Maternal thyrotoxicosis causing central hypothyroidism in infants. *J Paediatr Child Health* 2002;38:206-8.
8. Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS, Fisher DA, Berdon WE, Oberfield SE. Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' disease during pregnancy: A problem revisited. *J Pediatr* 2001;139:896-900.
9. Zimmermann D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999;9:727-33.
10. Brown RS. The thyroid gland. I: Brook CGD, Hindmarsh PC, red. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Blackwell Science Ltd, 2001:288-320.
11. Borrás-Pérez V, Moreno-Pérez D, Zuasnar-Cotro A, López-Siguero JP. Neonatal hyperthyroidism in infants of mothers previously thyroidectomized due to Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1169-72.
12. Júlíusson PB, Tøndel C, Aanderud S, Varhaug JE, Følling M, Bjerknes R. Behandling av Graves sykdom hos barn og unge. *Pediatrik Endokrinologi* 2002;16:42-6.
13. Yasuda T, Ohnishi H, Wataki K, Minagawa M, Minamitani K, Niimi H. Outcome of a baby from a mother with acquired juvenile hypothyroidism having undetectable thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2630-2.
14. Johnson MR, McGregor AM. Endocrine disease and pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990;4:313-32.
15. Knudtzon J, Bjerknes R, Dahl-Jørgensen K, Jørgensen JV. Forslag til retningslinjer for utredning og behandling av barn med påvist forhøyet TSH ved nyfødtscreening. *Pediatrik Endokrinologi* 1997;11:45-9.
16. Fort P, Lifshitz F, Pugliese M, Klein I. Neonatal thyroid disease: Differential expression in three successive offspring. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:6457.
17. Janson A, Alm J, Bremme K, Skjöldebrand-Sparre L, Söder O, Werner S. Samarbeide minskar riskerna vid sköldkörtelsjukdom och graviditet. *Läkartidningen* 2002;99:899-903.
18. Kapelrud H, Frey HM, Theodorsen L. Utskillelse av jod i urinen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987; 107:1320-1.
19. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1307-11.
20. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832-72.
21. Diamond FB, Root AW. Disorders of calcium metabolism in the newborn and infant. I: MA Sperling, red. *Pediatric Endocrinology*, 2002;97-110.
22. Martin TJ, Moseley JM, Williams E. Parathyroid hormone-related protein: hormone and cytokine. *J Endocrinol* 1997;154:523-37.
23. Thomas AK, McVie R, Levine SN. Disorders of maternal calcium metabolism implicated by abnormal calcium metabolism in the neonate. *Am J Perinatol* 1999;16:515-20.
24. Hanukoglu A, Chalew S, Kowarski AA. Late onset hypocalcemia, rickets, and hyperparathyroidism in an infant of a mother with hyperparathyroidism. *J Pediatr* 1988;112:751-4.
25. Kaplan EL, Burrington JD, Klementsich P, Taylor J, Deftos L. Primary hyperparathyroidism, pregnancy and neonatal hypocalcemia. *Surgery* 1984;96:717-22.

26. Thomas BR, Bennett JD. Symptomatic hypocalcemia and hypoparathyroidism in two infants of mothers with hyperparathyroidism and familial benign hypercalcemia. *J Perinatol* 1995;15:23-6.
27. Loughhead JL, Mughal Z, Mimouni F, Tsang RC, Oestreich AE. The spectrum and natural history of congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypocalcemia. *Am J Perinatol* 1990; 7:3505.
28. Trainer PJ. Corticosteroids and pregnancy. *Semin Reprod Med* 2002;20:375-80.
29. Kai H, Nose O, Iida Y, et al. Female pseudohermaphroditism caused by maternal congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1979;95:418-20.
30. McClamrock HD, Adasi EY. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1992;57:257-74.
31. van de Kamp JJP, van Seters AP, Moolenaar AJ, et al. Female pseudo-hermaphroditism due to an adrenal tumour in the mother. *Eur J Pediatr* 1984;142:140-2.
32. Vicens E, Martinez-Mora J, Potau N, Sans M, Boix-Ochoa J. Masculinization of a female fetus by Kruckenberg tumor during pregnancy. *J Pediatr Surg* 1980;188-90.
33. Conte FF, Grumbach MM, Ito Y, et al. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1287-92.
34. Shozu M, Akasofu K, Harada T, et al. A new cause of female pseudohermaphroditism: Placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:560-6.
35. Griffith MI, Felts JH, James FM, et al. Successful control of pheochromocytoma in pregnancy. *JAMA* 1974;229:437-9.