

## Addisons sjukdom under graviditet – ett diagnostiskt dilemma

### Symtomen liknar normala graviditetsbesvär

II Addisons sjukdom (Mb Addison) är en ovanlig endokrinologisk sjukdom med en prevalens av 5–10 per 100 000 invånare och en incidens av cirka 8 per miljon invånare och år. Den kan förekomma isolerad eller som del av autoimmunt polyglandulärt syndrom (APS). Ofta är den associerad med autoimmun tyreoidesjukdom (hos 70 procent) och diabetes mellitus typ 1 (hos 40 procent) och ingår då i APS 2.

Mb Addison under graviditet är mycket ovanligt och incidensen därför svårbedömd. I en norsk rapport har förekomsten beräknats till 1 på 3 000 graviditeter [1]. De flesta av dessa har diagnostiserats och är behandlade före graviditeten. Det är extremt ovanligt att Mb Addison upptäcks under graviditeten, och endast ett fåtal fall har rapporterats [2–4].

Här presenteras ett fall där Addisons sjukdom och autoimmun tyreoidit, dvs APS 2, upptäcktes under graviditet. Fallet illustrerar de diagnostiska svårigheterna.

#### II Fallbeskrivning

En 32 årig, tidigare frisk, 1-para kvinna upplevde i samband med ny graviditet besvär i form av trötthet, aptitlöshet och illamående. I graviditetsvecka 19 drabbades hon av kraftig oro och vanföreställningar, varför hon inlades på psykiatrisk klinik.

Tillståndet bedömdes som paranoid psykos, och hon erhöll behandling med haloperidol i tre dagar. Laboratorieprov visade lågt S-Na (125 mmol/l), normalt S-K (4,7 mmol/l), förhöjt S-TSH (17 mU/l, referensområde 0,4–5,0) och s-fT4 (9 pmol/l, referensområde 9–23).

På misstanke om binjurebarksinsufficiens erhöll hon 100 mg hydrokortison intravenöst 1 gång och överflyttades till medicinklinik för närmare utredning.

I status noterades att hon verkade trött men psykiskt helt adekvat. Hon var generellt brunpigmenterad, speciellt i ansiktet och på areola mammae. Blodtrycket var 105/60 mm Hg i liggande och 85/70 i stående. Tyreoidea var inte förstörd. Serumkortisol bestämdes vid flera tidpunkter på dygnet; värdena låg inom eller strax över referensområdet. Vid två tillfällen analyserades tU-kortisol och var då normalt (Tabell I). Titern antityreoperoxidase i serum var kraftigt förhöjd, >3 600 (referensvärde <100).

Tillståndet bedömdes som subklinisk hypotyreos på grund av autoimmun tyreoidit och hyponatremi beroende på graviditeten. Behandling insattes med levotyroxin 0,05 mg 1 × 1, som sedan ökades till 1,5 × 1. Patienten kunde skrivas hem något förbättrad.

Ungefär en månad senare kom svar på P-ACTH, som var kraftigt förhöjt i båda proven, 1 135 och >2 000 ng/l (refe-

#### Sammanfattat



Symtomen vid primär binjurebarksinsufficiens (Mb Addison) – trötthet, illamående, yrsel, hyperpigmentering – liknar besvären vid normal graviditet. Mb Addison är ovanlig, och diagnosen kan därför lätt förbises under graviditet.

Under graviditet ökar serumkoncentrationen av kortikosteroidbindande globulin (CBG) och kortisol 2–3 gånger. Även urinkortisol ökar i motsvarande grad. Referensvärden för icke-gravida kan därför inte tillämpas under graviditet. Diagnostiken bör i stället baseras på analys av adrenokortikotropin (ACTH) i plasma, som normalt är inom referensområdet fram till förlossningen.

För att illustrera de diagnostiska svårigheterna presenteras här ett fall av Mb Addison upptäckt under graviditet.

Även vid användning av östrogeninnehållande p-piller kan serumnivån av CBG och kortisol öka 2–3 gånger, vilket försvårar diagnostik av Mb Addison.

rensområde 0–60 ng/l). Titern av antikroppar mot binjurebark var svagt positiv. Serumkortisol var på morgonen 553–588 nmol/l. Med tanke på den svagt positiva serumtitern mot binjurebark ansågs Mb Addison vara en möjlig diagnos. Behandling insattes därför med kortisonacetat 37,5 mg och fludrokortison 0,1 mg dagligen.

Ett par veckor senare hade S-Na stigit till 135 mmol/l. Patienten var mindre trött, blodtrycket normaliserat: i liggande 150/70 mm Hg, i stående 105/70. Hon fortsatte med oförändrad medicinering till graviditetsvecka 38 då hon genomgick en normal förlossning. Förlossningsdygnet fick hon tillägg av hydrokortison 100 mg intravenöst 4 gånger, vilket successivt reducerades efter partus och utsattes några dagar senare.

Post partum var serumkortisol 10 nmol/l på morgonen; P-ACTH var förhöjt, 310 ng/l. När Synacthentest utfördes erhöles ingen signifikant stegring av serumkortisol. Serumantikroppar kunde påvisas mot 21-hydroxylas och SCC (»side-chain cleavage enzyme«). Diagnosen Mb Addison och auto-

**Tabell I.** Laboratorievärden i det aktuella fallet; högsta och lägsta värde redovisas. Som jämförelse anges referensvärden för icke-gravida, enligt kliniskt kemiska laboratoriet vid Östersunds sjukhus.

	Patientvärde	Referensområde för icke-gravida
S-Na, mmol/l	125	135–147
S-K, mmol/l	4,1	3,4–5,1
S-kortisol, nmol/l:		
kl 08	485–880	150–650
kl 18	506–559	64–340
kl 24	312–477	20–400
tU-kortisol, nmol/dygn	97–110	50–470
P-ACTH, ng/l	1 135–>2 000	0–60

immun tyreoidit som del i APS 2 fastställdes. Patienten har därefter framgångsrikt genomfört ytterligare en graviditet med i stort sett oförändrad dos av kortisonacetat, fludrokortison och tyroxin.

## II Diskussion

**Kortisol och ACTH under graviditet.** I plasma cirkulerar kortisol bundet till kortikosteroidbindande globulin (CBG) till cirka 75 procent och till albumin med cirka 15 procent. Resten är fritt, och det är endast den fria fraktionen som är biologiskt aktiv. Vid graviditet ökar koncentrationen av CBG och därtill bundet kortisol successivt till 2–3 gånger referensvärdena för icke-gravida [5–9].

Det finns bara några få studier där man närmare studerat serumkortisol under graviditet. I en studie uppmättes serumkortisol på morgonen innan graviditet påbörjats till  $324 \pm 100$  nmol/l och under tredje trimestern till  $1 029 \pm 200$  nmol/l [6]. Motsvarande värden kl 24 var  $103 \pm 76$  nmol/l och  $470 \pm 124$  nmol/l. Under senare delen av graviditeten är alltså serumkortisolvärdena mycket höga, ungefär som vid Cushings syndrom, men dygnsrytmen är bevarad.

Även fritt kortisol i plasma ökar under graviditet på grund av ökad produktion från binjurarna och minskad katabolism [5–7]. Kortisolutsöndringen i urin ökar också 2–3 gånger [8]. Kortisol i saliv återspeglar fritt plasmakortisol, och detta värde ökar också under graviditet. Passagen av kortisol från plasma till saliv påverkas under graviditeten av ett flertal faktorer, varför kortisolhalten i saliv blir svårvärderad [10].

ACTH i plasma stiger måttligt under graviditeten men inom referensområdet för icke-gravida [8, 9]. Vid stressen i samband med förlossningen stiger ACTH kraftigt [9].

**Mb Addison, diagnostiska svårigheter under graviditet.** Patienten uppvisade en klinisk bild av trötthet, illamående, hyperpigmentering och ortostatism, vilken ingav stark misstanke om Mb Addison. Dessutom förelåg hyponatremi. Serumkortisolvärdena låg dock vid olika tidpunkter på dygnet inom de angivna referensområdena eller däröver. Mb Addison-diagnosen föreföll därför osannolik. Hyponatremi ansågs sammanhånga med graviditeten, eftersom S-Na normalt sjunker cirka 5 mmol/l under graviditet [11].

Efter en tid kom svar på P-ACTH, som var kraftigt förhöjt, och titern av antikroppar mot binjurebark var svagt positiv. Trots de »normala« kortisolvärdena insattes substitutionsbehandling med kortison och fludrokortison, eftersom obehandlad Mb Addison skulle innebära stora risker för såväl mor som barn under den fortsatta graviditeten. Därefter förbättrades patientens allmäntillstånd snabbt, och hyponatremi och blodtrycket normaliserades. Den fortsatta graviditeten och förlossningen förlöpte normalt.

Med all sannolikhet hade patienten tidigt i graviditeten en

begynnande primär binjurebarksinsufficiens, som initialt missbedömdes på grund av »normala kortisolvärden«. Dessa värden var i underkant med tanke på den ökning av kortisolvärdena som sker under graviditet. Referensvärden för icke-gravida kan därför inte användas under graviditet för vare sig serumkortisol eller urinkortisol. En utebliven stegring av serum- eller urinkortisol under graviditetsförloppet bör dock inge misstanke om kortisolsvikt.

Det är känt att ACTH stiger tidigt vid Mb Addison innan serumkortisol hunnit sjunka signifikant [5, 12]. Diagnosen Mb Addison under graviditet bör därför baseras på P-ACTH-värdet, som ligger inom referensområdet fram till förlossningen. P-ACTH stiger under stress, men inte till de nivåer som patienten uppvisade.

Patientens binjurebarksinsufficiens progredierade snabbt under graviditeten. Post partum var den endogena kortisolproduktionen mycket låg, och Synacthentest gav ingen ytterligare stegring. Under graviditeten gjordes inget Synacthentest, eftersom flera av serumkortisolvärdena översteg 550 nmol/l, vilket motsvarar ett normalt test. Ett Synacthentest kunde dock ha varit av värde, eftersom den normala stegringen av serumkortisol sannolikt hade uteblivit, vilket skulle ha stärkt misstanken om kortisolsvikt.

Patientens TSH-stegring skulle kunna sammanhånga med hennes primära binjurebarksinsufficiens. Den kraftigt förhöjda titern för antityreoperoxidas talar dock för subklinisk hypotyreoos på grund av autoimmun tyreoidit. Även efter insatt kortisonbehandling har hon behövt tyroxinsubstitution.

Psykiska symtom i samband med Mb Addison är inte ovanliga [13]. Om de psykiska symtomen uppträder före de somatiska kan detta försvåra Addisonidiagnosen. Det är möjligt att patientens paranoida psykos initialt i graviditeten berodde på begynnande binjurebarksinsufficiens. Hennes autoimmuna tyreoidit och begynnande hypotyreoos kan också ha haft betydelse [13]. Sedan substitutionsbehandlingen inledes har hon inte haft några psykiska besvär.

Symtomen vid Mb Addison, dvs trötthet, illamående, yrsel och hyperpigmentering, liknar besvären vid normal graviditet. Det är därför lätt att förbise diagnosen. Endast några få fall av Mb Addison diagnostiserade under graviditet har rapporterats [2–4]. Det är vanligare att patienten insjuknar post partum [14–17]. Orsaken här till kan vara att placenta bildar kortikotropinfrisättande hormon (CRH) och steroider som maskerar sjukdomen under graviditeten. Efter förlossningen kan det ta lång tid innan moderns CRH-produktion kommer igång, vilket kan utlösa Addisonkris hos patienter med latent sjukdom [7].

**Substitutionsbehandling under graviditet.** Ökningen av såväl totalt som fritt serumkortisol under graviditet antyder att substitutionsdosen av kortison skulle behöva ökas under graviditet. Erfarenhetsmässigt behöver dosen dock sällan ökas [6]. I samband med förlossningen skall kortison dosen ökas till 300 mg hydrokortison intramuskulärt eller intravenöst per dygn i delade doser. Hydrokortison dosen minskas sedan successivt och sätts ut efter 2–3 dagar.

**Diagnostiska svårigheter vid p-pillerbehandling.** Serumnivån av CBG och kortisol ökar 2–3 gånger även vid behandling med östrogeninnehållande p-piller [5, 18]. Serumkortisolvärdena hos kvinnor som använder p-piller kan därför vara »falskt« för höga. Detta kan också utgöra en felkälla vid Synacthentest, med risk att förbise diagnosen Mb Addison.

För att med säkerhet kunna bedöma kortisolvärdena hos dessa kvinnor bör p-pillerbehandlingen avbrytas under några veckor, vilket kan vara olämpligt. P-ACTH-värdet påverkas däremot inte av p-pillerintag. Analys av P-ACTH är därför av

stort värde vid misstanke om Mb Addison även hos kvinnor som använder p-piller.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Albert E, Dalaker K, Jorde R, Berge LN. Addison's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:185-7.
2. Gaither K, Wright R, Apuzzio JJ, Gittens L, Ganesh V. Pregnancy complicated by autoimmune polyglandular syndrome type II: a case report. *J Matern Fetal Med* 1998;7:154-6.
3. George LD, Selvaraju R, Reddy K, Stout TV, Premawardhana LD. Vomiting and hyponatraemia in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:808-9.
4. Gradden C, Lawrence D, Doyle PM, Welch CR. Uses of error: Addison's disease in pregnancy. *Lancet* 2001;357:1197.
5. Taylor RN, Lebovic DI, Martin-Cadioux MC. The endocrinology of pregnancy. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Basic & clinical endocrinology*. 6th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p. 575-602.
6. Garner PR. Pituitary and adrenal disorders. In: Burrow GN, Duffy TP, editors. *Medical complications during pregnancy*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders company; 1999. p. 163-83.
7. Mastorakos G, Ilias I. Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:95-106.
8. Goland RS, Conwell IM, Warren WB, Wardlaw SL. Placental corticotropin-releasing hormone and pituitary-adrenal function during pregnancy. *Neuroendocrinology* 1992;56:742-9.
9. Carr BR, Parker CR, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:416-22.
10. Meulenberg PM, Hofman JA. Differences between concentrations of salivary cortisol and cortisone and of free cortisol and cortisone in plasma during pregnancy and postpartum. *Clin Chem* 1990;36:70-5.
11. Paller MS. Renal diseases. In: Burrow GN, Duffy TB, editors. *Medical complications during pregnancy*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders company; 1999. p. 237-54.
12. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-22.
13. Reus VI. Behavioral disturbances associated with endocrine disorders. *Annu Rev Med* 1986;37:205-14.
14. McGill IG. Addison's disease presenting as a crisis in the puerperium. *BMJ* 1971;2:566.
15. Goldman MH, Sfedu E, Aboul-Hosn H, Nutt R. Addison's disease presenting in the postpartum state. *J Med Soc N J* 1983;80:1030-1.
16. Seaward PG, Guidozzi F, Sonnendecker EW. Addisonian crisis in pregnancy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1348-50.
17. Glazier MG, Waldron WM. An unusual cause of postpartum vomiting. *Arch Fam Med* 2000;9:284-6.
18. Lindholm J, Schultz-Möller N. Plasma and urinary cortisol in pregnancy and during estrogen-gestagen treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1973;31:119-22.



=artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

The symptoms of primary adrenocortical insufficiency (Addison's disease) such as fatigue, anorexia, hypotension and hyperpigmentation are similar to those of normal pregnancy. Addison's disease is rare and the diagnosis can easily be overlooked during pregnancy. The concentration of corticosteroid-binding globulin (CBG) and cortisol in serum as well as urinary free cortisol increase 2-3 times during pregnancy. Therefore, the reference ranges for nonpregnant persons cannot be used during pregnancy. The diagnosis of Addison's disease in pregnancy should be based on analysis of p-ACTH which remains within the reference range in normal pregnancy until delivery. A case of Addison's disease diagnosed during pregnancy is presented and it illustrates the diagnostic difficulties. In patients taking oral estrogen containing contraceptives, serum levels of CBG and cortisol also increase 2-3 times, making s-cortisol values difficult to interpret. Also in these patients, analysis of p-ACTH is of value when suspecting Addison's disease.

### Olov Wälinder

Correspondence: Olov Wälinder, Område Medicin, Östersunds sjukhus, SE-831 83 Östersund, Sweden [olov.walinder@jll.se](mailto:olov.walinder@jll.se)

# Särtryck

## Läkartidningen

**A**rtros är inte en enhetlig sjukdom utan snarare ett gemensamt slutstadium av olika orsaker. De viktigaste symtomen är ledsmärta, stelhet och inskränkt rörlighet, som leder till nedsatt funktion och handikapp.

Idag finns ingen behandling som kan bromsa artrosens fortskridande. Däremot finns det en rad behandlingar som kan minska smärtan och bidra till att bibehålla eller förbättra patientens funktion.

I en serie artiklar publicerade i Läkartidningen belyses artros i olika perspektiv. Dessutom speglas aktuell forskning.

Det häfte som har tagits fram omfattar nio artiklar på 33 sidor och kan beställas med kupongen nedan. Priset är 60 kronor

## Artros



Beställer härmed.....ex  
av "Artros"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

**Insändes till Läkartidningen**  
**Box 5603**  
**114 86 Stockholm**

**Faxnummer: 08-20 74 35**

**[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)**  
under särtryck, böcker