

# Tyreoidesjukdomar

Bengt Hallengren  
Universitetssjukhuset MAS, Malmö

---

---

## Inledning

---

---

Tyreoidesjukdomar är vanliga, särskilt hos kvinnor, och förekommer i alla åldrar. Vid misstanke om tyreoidesjukdom bör såväl funktion som morfologiska förändringar i tyreoida värderas. Med klinisk undersökning kan man ofta avgöra om tyreoida är förstörad (struma). Funktionen kan däremot vara svårbedömd på enbart kliniska grunder, särskilt hos äldre individer. Bestämning av TSH-koncentration i serum/plasma är en känslig förstahandsanalys vid screening för hyper- respektive hypotyreoos. Normal TSH-nivå talar, med få undantag, för normal tyreoidfunktion (1,2).

## Tyreotoxikos

Tyreotoxikos och hypertyreoos används här som synonyma begrepp för tillstånd med ökad halt av tyreoidhormoner i vävnaderna. Incidensen av tyreotoxikos uppvisar geografiska variationer, men är i storleksordningen 40 fall/100 000 invånare/år. Sjukdomen är ca 4 gånger vanligare hos kvinnor. Den är sällsynt hos barn, ökar i frekvens vid puberteten och förekommer sedan i alla åldrar.

Tyreotoxikos av Graves typ (toxisk diffus struma, Basedows sjukdom) är den vanligaste formen och utgör ca 60–70% av fallen. Den har autoimmun etiologi och skiljer sig från övriga tyreotoxikosformer genom förekomst av stimulerande antikroppar mot TSH-receptorn, vilka har patogenetisk betydelse.

Tyreotoxikos kan också uppkomma pga överfunktion i en eller flera knölar i en knölstruma (toxisk nodös struma) eller ovanligare, i ett enstaka adenom (solitärt toxiskt adenom). Dessa former utgör 30–40% av tyreotoxikosfallen. Toxisk nodös struma är ovanlig hos individer < 30 år – frekvensen ökar med stigande ålder. Många solitära toxiska adenom beror på en aktiverande mutation i genen för TSH-receptorn.

Vid tyreoiditer kan den inflammatoriska processen orsaka en ökad utsvämning av tyreoidhormon från sköldkörteln, ledande till en övergående tyreotoxisk fas. Mer sällsynta orsaker till tyreotoxikos, som tyreotoxicosis factitia (överkonsumtion av tyreoidhormon), TSH-producerande hypofystumör, tyreoidacancer, amiodaroninducerad tyreotoxikos, korioncarinom med hCG-produktion och struma ovarii, kommer inte att beröras ytterligare (1,2).

## Symtom

Symtomatologin vid tyreotoxikos är mycket skiftande. Yngre individer uppvisar som regel klassiska symtom såsom värmeintolerans, svettningar, hjärtklappning, viktnedgång, tremor, nervositet och oro. Äldre individer har ofta en mer monosymtomatisk sjukdomsbild med tex takarytmier som dominerande symtom eller endast viktnedgång. Det är dålig parallellitet mellan uppmätta tyreoidhormonnivåer i blodet och tyreotoxikosens svårighetsgrad. Den bedömningen måste därför vila på klinisk grund.

Alla typer av tyreotoxikos kan ge vidgad ögonspringa, men vid Graves tyreotoxikos

förekommer hos 10–25% av patienterna, vanligen rökare, även allvarligare ögonsymtom, s k endokrin oftalmopati med periorbital svullnad, konjunktival injektion, kemos, protrusion av ögonbulber (exoftalmus), ögonmuskelpareser samt i de svåraste fallen optikussymtom med synnedsättning. Den endokrina oftalmopatin debuterar vanligen samtidigt med tyreotoxikosen, men den kan också uppträda flera år före eller efter densamma. Hudförändringar, s k pretibialt myxödem, förekommer också vid Graves tyreotoxikos men är sällsynta.

### Diagnos

Diagnosen tyreotoxikos är lätt att bekräfta hos i övrigt friska patienter med hjälp av blodprov för bestämning av TSH- och tyreoiddeahormonnivåer: trijodtyronin ( $T_3$ ) och tyroxin ( $T_4$ ) antingen totalt (fritt + bundet till plasmaproteiner) eller numera vanligen i fri form. TSH skall vara lågt eller omätbart vid tyreotoxikos och fritt  $T_3$  och/eller fritt  $T_4$  förhöjda. Vid subklinisk tyreotoxikos är halten av TSH låg eller omätbar, medan  $T_3$ - och  $T_4$ -nivåerna är normala (se Faktaruta 1).

Många sjukdomstillstånd, såsom infektionssjukdomar, hjärtinfarkt och malnutrition, påverkar serumkoncentrationen av TSH och perifera tyreoiddeahormoner så att diagnosen tyreotoxikos kan vara svår att ställa. Hos dessa patienter bör man vara försiktig vid tolkning av analysresultaten från tyreoiddeaprover och helst kontrollera dessa på nytt i ett senare skede.

När diagnosen tyreotoxikos bekräftats, bör typen av tyreotoxikos bestämmas, då detta har betydelse för behandlingen. Klinisk undersökning, inklusive tyreoiddeapalpatation, kan här vara vägledande och fynd av endokrin oftalmopati eller pretibialt myxödem bekräftar tyreotoxikos av Graves typ. Gammakamera-undersökning med teknetium (eller teknetiumskintigrafi) kan användas för att skilja på tyreotoxikos av Graves typ (diffust upptag) samt solitärt toxiskt adenom (upptag i ett adenom). Denna undersökning ger dock osäker kvantitativ uppfattning om upptag, vilket i stället kan erhållas med spårjodsundersökning. De nämnda tre typerna av tyreotoxikos har högt radiojodupptag (ökad hormonsyntes) till skillnad från

#### Subklinisk tyreotoxikos

- Ofta inga symtom
- $TSH \leq 0,1$  mIE/L, fritt  $T_3$ , fritt  $T_4$  normala
- Andra orsaker till lågt TSH uteslutna

#### Etiologi

- Tyroxinbehandling
- Autonomt adenom, solitärt eller i nodös struma
- Graves sjukdom

#### Behandling

- Reducera dosen vid tyroxinsubstitution
- Expektans. Fritt  $T_3$ , fritt  $T_4$ , TSH var 6:e månad
- Överväg behandling vid
  - autonomt adenom och/eller
  - misstänkta symtom och/eller
  - kardiella problem, osteoporos

utsvämningstyreotoxikoser och factitia, vilka har lågt upptag (minskad hormonsyntes). Även en jodinducerad tyreotoxikos kan ge lågt upptag. Förekomst av TSH-receptorantikroppar talar för Graves tyreotoxikos.

#### Subklinisk tyreotoxikos

Subklinisk tyreotoxikos är associerad med ökad hjärtfrekvens, förmaksarytmier, ökad vänsterkammarmassa, minskad arbetsförmåga och ökad risk för kardiovaskulär död. Personer  $\geq 60$  år med lågt TSH, pga exogena eller endogena orsaker, har en 3-faldigt ökad risk för förmaksflimmer jämfört med individer med normalt TSH. Dessa fynd, liksom ökad risk för osteopeni, har gjort att man på senare år blivit mer benägen än tidigare att behandla subklinisk tyreotoxikos (se Faktaruta 1) (3).

#### Tyreotoxisk kris

Tyreotoxisk kris är sällsynt, men kan uppkomma vid otillräckligt behandlad eller obehandlad tyreotoxikos om patienten utsätts för någon form av svår stress, t ex operation. Den kliniska bilden är ofta dramatisk med allmänpåverkan, hög feber, svettningar, takykardi och CNS-påverkan. Patienterna är intensivvårdsfall och behandlingen skall inriktas på såväl tyreotoxikos som utlösande faktorer. Se Faktaruta 2.

**Terapirekommendationer – tyreotoxikos**

	Tyreostatika	Operation	Radiojod
<b>Graves tyreotoxikos</b>			
Barn, ungdomar (< 20 år)	+	(+) <sup>a</sup>	
Vuxna (20–50 år)			
• ingen eller liten struma, måttlig sjukdomsaktivitet	+		+
• måttlig struma, måttlig sjukdomsaktivitet	+	+	+
• stor struma, hög sjukdomsaktivitet		+	+
Vuxna (> 50 år)	+		+
Recidiv efter tyreostatika		+	+
Recidiv efter operation			+
<b>Toxisk nodös struma</b>		+ <sup>b</sup>	+
<b>Solitärt toxiskt adenom</b>		+ <sup>b</sup>	+

a. Om patienten är ≥ 18 år kan även operation övervägas.

b. Operation är framför allt aktuell hos patienter < 50 år och vid stor eller intratorakal struma.

**Tyreotoxisk kris**

- Propyltiouracil initialt 400–600 mg peroralt, därefter 150–300 mg var 6:e timme
- Kaliumjodid 1–3 g peroralt/dygn (OBS ges tidigast 6 timmar efter propyltiouracil)
- Propranolol 1–5 mg intravenöst alternativt 40–80 mg peroralt var 6:e timme
- Hydrokortison 100 mg intravenöst var 8:e timme
- Klorpromazin 50 mg intramuskulärt alternativt peroralt var 8:e timme. Cave salicylika.

**Behandling av tyreotoxikos**

Vid tyreotoxikos med ökad hormonsyntes finns tre behandlingsformer:

- Farmakologisk terapi (tyreostatika)
- Kirurgisk terapi
- Behandling med radioaktivt jod

Behandlingen beror på typ av tyreotoxikos, patientens ålder, sköldkörtelstorlek, sjukdomsaktivitet, förekomst av annan komplicerande sjukdom eller graviditet och patientens önskemål (se Terapirekommendationerna ovan). Angående subklinisk tyreotoxikos, se Faktaruta 1. Lokala terapitraditioner har betydelse och växlar inom landet. Under utredningen, eller i avvaktan på effekt av den insatta behandlingen, kan man oavsett typ

av tyreotoxikos, behandla symtomatiskt med betablockerare (1,2).

*Symtomatisk terapi med betablockerare*

Godkända betablockerare vid indikationen tyreotoxikos är propranolol och metoprolol. Betablockerare har god effekt på sympatiktöna symtom såsom takykardi, oro och tremor, men de påverkar inte metabola effekter såsom avmagring och har ingen effekt på sjukdomsförloppet.

Läkemedel som metaboliseras i levern (såväl propranolol som metoprolol) genomgår ökad första-passagemetabolism i levern vid tyreotoxikos, vilket leder till att dosen måste hållas relativt hög jämfört med vid eutyreos. Propranolol är det mest beprövade medlet vid tyreotoxikos och rekommenderad dosering är 20–80 mg 3–4 gånger/dag. Doseringen av metoprolol är 50–100 mg 3–4 gånger/dag. Dosen anpassas efter det kliniska svaret.

**Behandling av Graves tyreotoxikos***Radioaktivt jod*

Hos vuxna kan ofta samtliga tre behandlingsformer – tyreostatika, operation, radioaktivt jod – övervägas (se Terapirekommendationerna, ovan). Hos patienter > 50 år är man dock mindre benägen att operera. Hos vuxna är behandling med radioaktivt jod ofta förstahandsterapi vid tyreotoxikos av olika slag, inkluderande Graves typ. I Sverige ger

man inte radioaktivt jod till barn eller ungdomar utan särskilda skäl. Graviditet är en absolut kontraindikation för radiojodbehandling.

Vid oftalmopati bör man vara försiktig med radioaktivt jod och vid radiojodbehandling överväga steroidskydd (prednison 20–30 mg/dag i nedtrappande dos under 3 månader).

I avvaktan på effekt av radiojod (3 veckor–3 månader) kan betablockerare ges som symtomatisk behandling. Vid uttalad tyreotoxikos kan dessutom tyreostatika ges före och/eller efter radiojodbehandling i avvaktan på effekt. Tyreostatika bör i så fall seponeras 3–5 dagar före spårjodsmätning, för att man skall få ett adekvat radiojodupptag, och insätts tidigast 2 dygn efter radiojodbehandling. Vid otillräcklig effekt upprepas radiojodbehandlingen, tidigast efter 3 månader. Efter radiojodbehandling ses dels övergående hypotyreos, dels permanent sådan. Den förra kommer efter 3–6 månader, är ofta symtomfattig och kräver då inte tyroxinsubstitution.

På sikt utvecklar dock flertalet radiojodbehandlade patienter med Graves tyreotoxikos permanent hypotyreos, vilken kan komma redan efter en månad men också många år efter behandlingen. Hypotyreosen substitueras med tyroxin. På flera håll ger man en hög initialdos radioaktivt jod och inleder tyroxinsubstitution rutinmässigt 2 veckor efter radiojodbehandling. Tidpunkterna för kontroll måste individualiseras, men det kan vara lämpligt med kontroller 6 veckor, 3 månader, 6 månader samt 12 månader efter radiojodbehandling och därefter, i det okomplicerade fallet, 1 gång/år. Kontrollerna bör ske i form av klinisk undersökning och laboratoriekontroll. Efter radiojodbehandling, liksom efter övriga behandlingsregimer för Graves tyreotoxikos, bör patienten följas livslångt.

### *Tyreostatika*

Tyreostatika hämmar sköldkörtelns hormonsyntes via hämning av enzymet peroxid. Vid tillräckligt hög dos kan tyreostatika helt hämma hormonsyntesen. Det är sannolikt att tyreostatika dessutom har immunologiska effekter och därigenom direkt påverkar sjukdomsforloppet. Det finns två

godkända tyreostatika i Sverige, tiamazol samt propyltiouracil. Propyltiouracil har förutom effekt på intratyreoidal hormonsyntes även hämmande effekt på perifer konversion av T4 till T3, vilket kan vara fördelaktigt då man vill uppnå snabb behandlingseffekt. Å andra sidan är tiamazol per mol och viktenhet ett effektivare tyreostatikum än propyltiouracil (5 mg tiamazol motsvarar ca 80 mg propyltiouracil) och har längre effektduration.

Tyreostatika passerar placenta och vid graviditet skall dosen därför hållas så låg som möjligt. Nyligen har misstänkt teratogen effekt rapporterats för tiamazol, då man funnit ökad förekomst av missbildningar (esofagusatresi, koanalatresi) hos foster där modern medicinerat med preparatet i hög dos under första trimestern. Ökad risk för missbildningar har inte rapporterats för propyltiouracil, som bör väljas vid graviditet. Propyltiouracil utsöndras i mindre grad i modersmjölk än tiamazol och föredras vid amning. Propyltiouracil föredras också vid tyreotoxisk kris då snabb effekt är önskvärd. I övriga fall väljs tiamazol före propyltiouracil, pga tiamazols högre effekt samt längre effektduration.

Tyreostatika är behäftade med biverkningar av toxisk allergisk natur, vilka mestadels kommer i början av behandlingen (inom 1–3 månader). En allvarlig men sällsynt (0,1–0,5%) biverkan är agranulocytos, som är vanligare hos äldre individer och delvis är dosberoende. Då agranulocytos kan utvecklas mycket snabbt, lönar det sig inte med regelbundna kontroller av leukocyter. Patienten skall i stället informeras om att omedelbart kontakta läkare vid halsont och/eller feber, varvid antalet granulocyter ovillkorligen skall kontrolleras. Aktuellt preparat seponeras omgående vid agranulocytos, som då är reversibel. Andra sällsynta biverkningar är artralgi och leverpåverkan, då aktuellt preparat också skall utsättas. Relativt vanligt (ca 5%) är läkemedelsexantem. Man kan om dessa biverkningar uppträder – till skillnad från ovan nämnda mer allvarliga biverkningar – pröva terapibyte från tiamazol till propyltiouracil eller vice versa.

### Indikationer för tyreostatika vid Graves tyreotoxikos

- Barn och ungdomar. Dessa patienter långtidsbehandlas vanligen med tyreostatika och bör skötas av eller i samråd med pediater. I övre tonåren kan även operation övervägas vid stor struma och hög sjukdomsaktivitet.
- Gravida. Vid graviditet används tyreostatika (propyltiouracil) i låg dos utan tyroxintillägg. Vid stor struma kan en operation bli aktuell. Tyreostatikadosen skall hållas så låg som möjligt och den kan ofta reduceras successivt under graviditeten.
- Preoperativt. Inför en operation måste patienten vara eutyreoid, då annars tyreotoxisk kris kan utlösas vid operationen. Tyreostatika ges preoperativt i så hög dos att hormonsyntesen hämmas helt och därefter ges tillägg av tyroxin. Lämplig dos av tiamazol är 20–30 mg/dygn, uppdelat på 2–3 doser. När patienten är kliniskt och laboratoriemässigt eutyreoid (oftast efter 4–8 veckor) adderas tyroxin i en dos av 150–200 mikrog/dag. Tiamazoldosen behålls oförändrad och kombinationen ges i ytterligare minst 4 veckor fram till operation.
- Patienter med ingen–måttlig struma och låg–måttlig sjukdomsaktivitet. Dessa patienter lämpar sig särskilt väl för tyreostatikabehandling. Patienter med stor struma, höga hormonnivåer eller andra tecken på hög sjukdomsaktivitet har större benägenhet att recidivera efter avslutad tyreostatikabehandling. Efter avslutad tyreostatikabehandling vid tyreotoxikos av Graves typ får ca 50% av patienterna recidiv. Denna siffra kan minskas genom bättre selektion till tyreostatikabehandling.
- Som komplement före eller efter radiojodbehandling.

Behandling med tyreostatika kan ske enligt följande två modeller:

1. Tyreostatika ges i så hög dos att hormonsyntesen helt hämmas och därefter ges tillägg av tyroxin. Tiamazol ges in-

ledningsvis i dosen 20–30 mg/dygn uppdelat på 2–3 doser. När patienten är kliniskt samt laboratoriemässigt eutyreoid (i allmänhet efter 4–8 veckor) adderas tyroxin i dosen 100–150 mikrog/dag, medan tyreostatikadosen hålls oförändrad eller reduceras något. Tiamazol kan efter det inledande skedet doseras 1–2 gånger/dag.

2. Tyreostatika ges i låg dos så att patienten hålls eutyreoid. Man inleder med tiamazol, i dosen 10–20 mg/dygn, och via relativt täta kontroller titreras den dos ut som håller patienten eutyreoid utan tillägg av tyroxin.

Behandlingstidens längd för tyreostatika är omdiskuterad. Ofta pågår behandlingen schablonartat i 12–18 månader, varefter tyreostatika seponeras abrupt och patienten fortsätter med eventuellt tyroxin i ytterligare 1 månad.

Under behandling med tyreostatika kan det vara av värde att följa titern av TSH-receptorantikroppar. Vanligen sjunker denna under behandlingen, som ett mått på avtagande sjukdomsaktivitet. En kvarvarande hög titer av TSH-receptorantikroppar, trots tyreostatikabehandling, talar för fortsatt sjukdomsaktivitet och stor risk för recidiv om tyreostatika seponeras. Tyreostatikabehandlingen bör då fortsätta ytterligare en tid, alternativt bör annan terapi planeras (operation eller radioaktivt jod).

### Operation

Operation vid tyreotoxikos av Graves typ är särskilt lämplig hos yngre vuxna med måttlig–stor struma och hög sjukdomsaktivitet, då denna patientkategori har hög recidivbenägenhet vid tyreostatikabehandling.

Preoperativt måste patienten förbehandlas, se ovan. Även förbehandling med enbart betablockerare förekommer vid måttlig tyreotoxikos. Numera utförs ofta nära total tyreoidektomi. Patienten blir då beroende av livslång tyroxinsubstitution och recidiv är ovanligt men förekommer.

### Behandling av endokrin oftalmopati

Vid endokrin oftalmopati skall patienten uppmanas att sluta röka och så snart som möjligt göras eutyreoid, men oberoende av

behandling måste man undvika att patienten blir hypotyreatisk. Det är därför motiverat att tidigt sätta in eventuell tyroxinsubstitution till denna patientkategori. I svåra fall kan patienten behöva behandlas med glukokortikoider och retrobulbär bestrålning eller så kan operativ orbital dekompression bli aktuell.

#### Behandling av toxisk nodös struma och solitärt toxiskt adenom

Normalt sett väljer man mellan operation eller radioaktivt jod (se Terapirekommendationerna, s 581). Preoperativ behandling sköts på likartat sätt som vid Graves tyreotoxikos, men vid solitärt toxiskt adenom är kravet på förbehandling inte lika rigoröst. På grund av risken (ca 30%) för hypotyreatos, skall patienterna följas livslångt efter behandling med radioaktivt jod (se Radiojodbehandling, s 581).

Även subklinisk tyreotoxikos vid autonoma adenom kan vara indikation för att behandla (se Faktaruta 1, s 580).

### Hypotyreatos

Hypotyreatos uppkommer vid brist på tyreoidhormon. Sjukdomen är vanligast hos äldre, men förekommer i alla åldrar och är ca 4 gånger vanligare hos kvinnor. Hypotyreatos kan vara primär eller sekundär. Den förra beror på en primär sjukdom i sköldkörteln och leder till ökad TSH-produktion.

Primär hypotyreatos orsakas ofta av autoimmun tyreoidit. Annan vanlig orsak är tidigare behandling med radioaktivt jod eller operation. Hypotyreatos kan även orsakas av anläggningsrubbingar, hormonsyntesdefekter, jodbrist, infiltrativa sjukdomar i tyreoida och läkemedel såsom tyreostatika, amiodaron, litium och interferon.

Sekundär, eller central, hypotyreatos beror på bristande TSH-produktion, pga hypofysär eller hypotalamisk orsak. Central hypotyreatos är ofta del i panhypopituitarism och är sällsynt i förhållande till primär hypotyreatos (1,2).

#### Symtom och diagnos

Hypotyreatos utvecklas ofta långsamt, ibland under loppet av flera år. Eftersom hela organismen drabbas av tyroxinbrist, kan symtombilden vara mycket skiftande och sjukdo-

#### Subklinisk hypotyreatos

- Inga eller subtila symtom
- TSH lätt förhöjd, fritt T<sub>4</sub>, fritt T<sub>3</sub> normala

#### Etiologi

- Autoimmun tyreoidit
- Tidigare behandling för tyreotoxikos

#### Indikation för behandling med tyroxin vid subklinisk hypotyreatos

- Mistänkta symtom och/eller
- TSH > 10 mIE/L och/eller
- Förekomst av antikroppar mot tyreoidperoxidase i hög titer

men är ibland svår att känna igen. Klassiska symtom är trötthet, allmän förlångsamning, tanketröghet, frusenhet, torr hud, håravfall, svullnadstendens och obstipation. Även myalgi och artralgi är vanligt förekommande. Hos barn och ungdomar ses retarderad längdtillväxt och försenad skelettmognad som tidiga och ibland enda tecken. Liksom vid hypertyreos, kan symtombilden hos äldre patienter vara atypisk och förväxlas ibland med "normalt" åldrande. Även demensbilder förekommer. Vid oklar sjukdomsbild inte minst hos äldre patienter, bör man på vida indikationer kontrollera tyreoidaprover, i första hand TSH.

Diagnosen primär hypotyreatos är lätt att fastställa genom bestämning av koncentrationen av fritt T<sub>4</sub>, som är låg, och TSH, som är hög, i serum. Vid lättare grader av hypotyreatos är nivån av fritt T<sub>3</sub> fortfarande normal, men vid svårare grader sjunker även T<sub>3</sub> nedanför referensområdet.

Vid s k subklinisk hypotyreatos är fria T<sub>3</sub>- och T<sub>4</sub>-koncentrationerna normala, medan TSH är lätt förhöjt (3).

Subklinisk hypotyreatos är associerad med försämrad diastolisk vänsterkammarfunktion i vila och systolisk dysfunktion vid ansträngning, som kan leda till nedsatt fysisk arbetsförmåga. Ändrade serumlipider och abnorm kärleaktivitet, pga endotel-dysfunktion vid subklinisk hypotyreatos, kan medföra ökad risk för ateroskleros och hjärtinfarkt. Behandling, eller inte, av subklinisk hypotyreatos diskuteras mycket. Förslag till

**Terapirekommendationer – funktionsstörningar i tyreoida**

<b>Tyreotoxikos</b>	Terapin beror på typ av tyreotoxikos, ålder, sjukdomsaktivitet, strumastorlek, eventuell annan sjukdom eller graviditet respektive patientens önskemål
Graves tyreotoxikos	Tyreostatika, operation eller radioaktivt jod
Toxisk nodös struma	Operation eller radioaktivt jod
Solitärt toxiskt adenom	Operation eller radioaktivt jod
Utsvämningstyreotoxikos	Symtomatisk behandling (betablockerare)
<b>Hypotyreos</b>	
Primär hypotyreos	Tyroxin i successivt ökad dos
Central hypotyreos	Hypofysutredning och eventuell kortisonsubstitution före tyroxin

handläggning ges i Faktaruta 3. Hos äldre > 85 år bör man vara restriktiv med behandling, då subklinisk hypotyreos i denna åldersgrupp är associerad med lägre mortalitet.

Samma laboratoriebild, med lätt förhöjd TSH-nivå i serum men normala fria T<sub>3</sub>- och T<sub>4</sub>-koncentrationer, kan ses övergående i konvalescensfasen efter icke tyreoidasjukdomar och motiverar då endast förnyad provtagning någon tid senare.

Etiologisk utredning vid primär hypotyreos kan, utöver klinisk undersökning, begränsas till analys av antikroppar mot tyreoida-peroxidas och vid palpabel tyreoida eller struma eventuellt även finnålspunktion. Vid central hypotyreos är nivåerna av både fritt T<sub>4</sub> och TSH i serum låga (normal eller lätt förhöjd TSH-nivå kan förekomma vid biologiskt inaktivt TSH). Central hypotyreos fördrar hypofysutredning.

**Behandling med tyreoidahormoner**

Terapeutiskt används nästan enbart T<sub>4</sub> (tetrajodtyronin, tyroxin). Via perifer konversion omvandlas då T<sub>4</sub> till T<sub>3</sub> (trijodtyronin, liotyronin) och man efterliknar därigenom fysiologiska förhållanden.

Så snart diagnosen primär hypotyreos är fastställd inleds behandling med levotyroxin. Initialdosen bör vara låg, då den obehandlade patienten med primär hypotyreos är känslig för tyreoidahormon. Känsligheten ökar med den obehandlade hypotyreosens duration, svårighetsgrad, patientens ålder samt eventuell annan sjukdom, särskilt hjärtsjukdom. Initialdos samt doshöjning av tyroxin skall anpassas efter detta. Vid samtidig

**Tillstånd och läkemedel som kan kräva ändrad tyroxindos****Minskad dos**

- Hög ålder > 70 år
- Kraftig viktminskning

**Ökad dos**

- Graviditet
- Kraftig viktökning
- Malabsorption
- Aklorhydri (atrofisk gastrit, omeprazol)
- Östrogenbehandling
- Sertralin (okänd mekanism)

• **Ökad metabolism av tyroxin**

- Fenytoin, Karbamazepin
- Rifampicin

• **Försämrad absorption av tyroxin (kan undvikas med 4 timmars dosintervall till tyroxin)**

- Antacida
- Kalciumkarbonat
- Kolestipol
- Kolestyramin
- Polystyrensulfonat
- Sukralfat

hjärtsjukdom kan för hög initialdos eller för snabb dosökning utlösa hjärtinfarkt eller hjärtsvikt. Lämplig initialdos är 50 mikrog tyroxin/dag, men lägre dos (12,5–25 mikrog) kan vara motiverad vid svår hypotyreos av lång duration (> 1 år), särskilt hos äldre. Successiv dosökning var 4:e–6:e vecka är ofta lagom, men längre intervall kan behö-

vas i svåra fall. Slutdosen av tyroxin är relaterad till kroppsvikten och ligger vanligen på 75–150 mikrog/dag, ibland högre.

Vissa tillstånd och läkemedel kan kräva ändrad tyroxindos (Faktaruta 4, s 585).

Trots normalisering av koncentrationen av tyreoidhormonerna i serum kvarstår ofta patientens symtom länge, vilket avspeglar kvarvarande hypotyreos i perifera vävnader. Behandlingseffekten följs kliniskt och med analys av tyreoidhormonnivåer samt TSH. Efter dosändring av tyroxin ändras tyreoidhormonnivåerna inom några dagar, medan TSH-nivån stabiliseras betydligt långsammare, inom loppet av flera veckor, och ett nytt prov bör därför tas tidigast 4–8 veckor efter dosändring.

När patienten är välinställd på tyroxin rekommenderas årliga kontroller av serumnivåerna av fritt  $T_4$  och TSH. Läkarkontroll vid kronisk tyroxinbehandling bör ske varje eller vartannat år. Strävan bör vara att hålla TSH inom nedre referensområdet, medan fritt  $T_4$  ofta ligger något förhöjt. De flesta patienter mår då väl.

En del patienter tycker sig må bättre vid laboriemässig översubstitution, dvs lågt TSH. I några fall får man acceptera detta, men det är viktigt att informera patienten om de tänkbara riskerna på sikt vid översubstitution, såsom osteopeni, och ökad risk för förmaksflimmer hos äldre (> 60 år). En del patienter mår inte bra trots tillfredsställande prover. I enstaka fall kan det vara motiverat att pröva tillägg av  $T_3$  (liotyronin) eller kombinationspreparat av  $T_4$  och  $T_3$  (licenspreparat).

Gravida kvinnor med obehandlad eller otillräckligt behandlad hypotyreos har en ökad frekvens av missfall i första trimestern och löper ökad risk för komplikationer såsom preeklampsi, perinatal mortalitet och ablatio placentae. Det finns också en ökad risk för försämrad mental och somatisk utveckling hos barnet. Tyroxinbehandlade kvinnor behöver i allmänhet (50–75%) öka tyroxindosen (25–50%) under graviditet och skall tillrådas regelbundna kontroller under hela graviditeten, varvid plasmanivåerna av fritt  $T_4$  och TSH bör kontrolleras var 6:e–8:e vecka. Tyroxindosen justeras vid behov så att TSH-nivån är inom referensom-

---

**Terapirekommendationer – Myxödemkoma**

---

- Levotyroxin 500 µg intravenöst (licenspreparat) eller levotyroxin 1 mg peroralt (krossade tabletter via sond) i engångsdos första dygnet, därefter levotyroxin 50–100 µg/dygn peroralt
  - Hydrokortison 50–100 mg intravenöst var 8:e timme
  - Försiktig vätsketillförsel – isoton natriumklorid- eller glukoslösning
  - Antibiotika på liberal indikation
- 

rådet och i de första två trimestrarna inom dess nedre del (1).

**Myxödemkoma**

Vid svår, obehandlad hypotyreos av lång duration utvecklas i sällsynta fall, särskilt hos äldre, myxödemkoma. Detta är ett livshotande tillstånd, som utöver vanliga kliniska tecken på hypotyreos, karakteriseras av konfusion, allvarlig hypotermi (32–35° C), respiratorisk acidosis, chock och koma. Tillståndet fordrar intensivvård och har hög mortalitet.

Behandlingen grundar sig helt på empiri (se Terapirekommendationerna ovan).

**Behandling av hypotyreos hos barn**

Alla nyfödda undersöks via blodprov avseende förekomst av kongenital hypotyreos. Terapi med tyroxin kan därför sättas in tidigt, vilket är avgörande för normal utveckling. Vid behandling av hypotyreos hos barn skall tyroxin ges i ålders- samt viktrelaterad dosering och behandlingen bör skötas av barnläkare.

**Hypotyreos och läkemedel**

Vid obehandlad hypotyreos är effekten av flera läkemedel förstärkt, bl a på grund av förlångsammad elimination av läkemedlet i fråga. Detta gäller bl a digitalis, betablockerare, morfin, sedativa och lokalanestetika. Dessa preparat skall därför ges med försiktighet vid hypotyreos.

**Tyreoiditer**

Tyreoidit eller sköldkörtelinflammation kan indelas efter etiologi och tidsförlopp (se Tabell 1).

**Tabell 1. Indelning av tyreoiditer och terapisanfattningar**

Typ av tyreoidit	Terapi
<b>Akut tyreoidit</b>	
Suppurativ tyreoidit	Eventuellt dränage, antibiotika
Postradiologisk tyreoidit	Exspektans, acetylsalicylsyra eller glukokortikoider
Subakut tyreoidit	Glukokortikoider, eventuellt enbart acetylsalicylsyra eller NSAID
<b>Kronisk tyreoidit</b>	
Autoimmun tyreoidit	Tyroxin
Riedels tyreoidit	Operation vid kompressionssymtom

### Akut tyreoidit

Den suppurativa tyreoiditen kännetecknas av hög feber, ömhet över tyreoidea och abscessbildning. Tillståndet är mycket sällsynt och förekommer mest hos personer med nedsatt immunförsvar. Behandlingen utgörs av eventuellt dränage samt antibiotika (penicillin V eller enligt odling).

Efter behandling med radioaktivt jod, särskilt efter höga doser, kan man få en inflammatorisk reaktion i sköldkörteln – postradiologisk tyreoidit – med ömhet som vanligen försvinner inom några dagar utan behandling.

### Subakut tyreoidit

Subakut tyreoidit (de Quervain) orsakas sannolikt av virus och är relativt ovanlig. Symtombilden kan vara förvillande, då patienten inte alltid förlägger smärtorna till halsen utan i varierande grad upp emot käkarna, till öronen eller retrosternalt. Andra symptom är hög feber, allmän sjukdomskänsla och ledvärk. Initialt har patienten ofta tyreotoxiska symptom pga utsvämning av tyreoideahormoner till följd av inflammationen.

Tyreoidea är förstörad, ibland knölig, fast eller hård och ordentligt ömmande. SR är hög, ibland 3-siffrig och detta i kombination med det karakteristiska palpationsfyndet räcker för diagnos. Denna kan bekräftas med finnålspunktion av tyreoidea. Tyreoiddeahormonerna i blodet är måttligt förhöjda

initialt ( $T_4$  relativt mer än  $T_3$ ) och eventuell spårjodsundersökning visar lågt upptag. Den tyreotoxiska fasen följs av en eutyreoid fas och sedan eventuellt av en hypotyreotisk fas. På sikt läker alltid sjukdomen ut.

Tyreotoxiska symptom behandlas med beta-blockerare. Den hypotyreotiska fasen behöver endast undantagsvis behandlas med tyroxin. Vid lindriga fall kan patienten klara sig med acetylsalicylsyra i hög dosering (0,5–1 g 3 gånger/dag) eller NSAID, men som regel behövs glukokortikoider i avvaktan på utläkning. Lämplig initialdos är prednisolon, 20–30 mg/dag givet i engångsdos, och därefter nedtrappning av dygnsdosen med 5 mg varje vecka till en underhållsdos på 2,5–7,5 mg/dag. Steroidbehandlingen har vanligtvis effekt inom något dygn. Sjukdomsaktiviteten kan sedan följas via symptom, palpationsfynd och SR. Lämplig behandlingstid med glukokortikoider är 3–6 månader (1,2).

### Kronisk tyreoidit

#### *Autoimmun tyreoidit*

Autoimmun tyreoidit eller kronisk lymfocytär tyreoidit kan förekomma utan struma (atrofisk autoimmun tyreoidit) samt med struma (Hashimotos tyreoidit). Sjukdomen uppträder särskilt hos medelålders kvinnor och är en vanlig orsak till hypotyreos. Adolescensstruma är ofta orsakad av autoimmun tyreoidit. Vid autoimmun tyreoidit förekommer antikroppar mot tyreoideaperoxidas och tyreoglobulin. Även antikroppar mot TSH-receptorn, av blockerande typ, kan förekomma.

Vid Hashimotos tyreoidit har man i typiska fall diffust förstörad struma av fast konsistens, ibland med lobarad yta, som då kan te sig knölig. Cytologi visar karakteristisk bild. Patienter med autoimmun tyreoidit kommer till diagnos pga struma eller manifest hypotyreos. Autoimmun tyreoidit förekommer i ökad frekvens hos patienter med andra autoimmuna sjukdomar, såsom typ 1-diabetes och Addisons sjukdom. Laboratoriemässigt ses eutyreoidism eller tecken på subklinisk/overt hypotyreos. Diagnosen bekräftas genom typiskt palpationsfynd, bestämning av fritt  $T_4$ , TSH och antikroppar mot tyreoideaperoxidas och eventuellt finnålspunktion av tyreoidea.

Vid autoimmun tyreoidit är behandling med tyroxin indicerad vid struma med eller utan TSH-stegring, vid manifest hypotyreos samt vid TSH-stegring utan manifest hypotyreos, men med hög antikroppstiter. Den sistnämnda patientgruppen löper annars risk för att utveckla hypotyreos efter varierende tid. Behandlingen är normalt livslång (1,2).

#### *Tyreoidit post partum*

Autoimmun tyreoidit kan debutera post partum. Tyreoidesjukdomsfunktionsstörningar förekommer hos 4–7% av alla kvinnor post partum och uppträder då som övergående tyreotoxikos, hypotyreos eller bådadera. Tyreotoxikosen debuterar som regel 2–4 månader post partum, är av utsvämningstyp och behöver endast behandlas symtomatiskt med betablockerare. Differentialdiagnostiska svårigheter kan uppstå gentemot Graves tyreotoxikos, som ofta debuterar post partum. Man kan då ha nytta av analys av TSH-receptorantikroppar, vars förekomst talar för Graves tyreotoxikos, eller om patienten inte ammar, av spårjodsundersökning som vid Graves tyreotoxikos visar högt upptag, men lågt vid utsvämningstyreotoxikos.

Hypotyreosen debuterar vanligen 3–8 månader post partum, är som regel av övergående natur och kan vid symtom behandlas tillfälligt med tyroxin. Patienterna bör dock följas, då 20–30% på sikt utvecklar permanent hypotyreos och då de löper stor risk att recidivera efter kommande graviditeter.

### **Atoxisk struma**

Struma definieras som förstorad sköldkörtel, men säger ingenting om sköldkörtelns funktion. Struma är vanligt och etiologin är skiftande. Medfödda rubbningar i syntesen av tyreoidesjukdomshormon kan ge struma och hypotyreos i barndomen. Flera faktorer kan samverka vid uppkomst av struma, såsom jodbrist, rökning, tillväxtfaktorer, strumogener och genetiska faktorer (4).

#### **Diagnos**

Vid utredning av en patient med struma bör man klarlägga sköldkörtelns funktion genom hormonanalyser (fritt T<sub>3</sub>, fritt T<sub>4</sub>, TSH) och

avgöra om det är en autoimmun etiologi, genom bestämning av antikroppar mot tyreoidesjukdomsdeperoxidase och eventuell finnålspunktion. Huruvida struman är diffus eller knölig avgörs med palpation och/eller gammakameraundersökning, alternativt ultraljudsundersökning. Vid knölig struma bör risken för malign förändring beaktas (se Tyreoidesjukdomstumörer, s 589) och finnålspunktion ska utföras på vida indikationer vid solitär knuta och vid nodulus > 1–1,5 cm i nodös struma. Oftast är patienten med atoxisk struma symtomlös, men vid trycksymtom på halsen kan det vara befogat med datortomografi. (med låg stråldos).

#### **Behandling**

Om atoxisk struma ska behandlas med tyroxin eller inte är en kontroversiell fråga. Avsikten med behandlingen är att få struman att minska eller åtminstone hindra fortsatt tillväxt. Problemet är att selektera vilka patienter som har nytta av behandlingen se Terapirekommendationerna nedan.

Reduktion av storleken uppnås framför allt vid behandling av diffus struma, i mindre grad vid multinodös. Om ingen symptomlindring eller storleksreduktion uppnås inom 6–12 månader bör behandlingen omprövas och tyroxin seponeras. Tyroxin kan då sättas ut abrupt.

I nodösa strumor, särskilt hos äldre patienter, finns ofta partier med autonom hormonproduktion, som avspeglar sig i sänkt

#### **Terapirekommendationer – atoxisk struma**

<b>Autoimmun tyreoidit</b>	Tyroxin
<b>Ej autoimmun genes</b>	
TSH-stegring	Tyroxin
Trycksymtom	Tyroxin försöksvis
	Operation
	Radioaktivt jod om operation är olämplig
Asymtomatisk	Tyroxin försöksvis i 6–12 månader
	Exspektans
<b>Autonom funktion</b>	Kontraindikation för tyroxinterapi
<b>Tumörmisstanke</b>	Operation

**Knöl i tyreidea –  
observandum för malignitet**

- Extern strålbehandling mot halsen i barn-  
domen
- Nyttillkommen knöl eller snabb tillväxt
- Smärtor längs hals och nacke
- Heshet, recurrenspar
- Palpabla lymfkörtlar
- Hårt palpationsfynd, fixerad
- Solitär knöl eller dominant sådan i nodös  
struma
- Kall (icke isotopupptagande) förändring
- Patient < 20 år eller > 70 år
- Man
- Tillväxt trots tyroxinbehandling

eller omätbart TSH-värde. Vid tillförsel av tyroxin kan dessa patienter bli tyreotoxiska. Tyroxin är därför kontraindicerat vid tecken på autonom funktion.

Behandling av atoxisk struma ges i form av levotyroxin 100–150 mikrog/dag och strävan bör vara att hålla TSH-värdet vid nedre normalgränsen, men knappast därunder, med tanke på eventuella effekter på bl a skelettets mineralinnehåll vid hög dosering. Indikationerna för operation vid atoxisk struma är malignitetsmisstanke, kompressionsymtom eller kosmetiskt störande struma.

**Tyreoidatumörer**

Kliniskt påvisbar tyreoidacancer är relativt sällsynt med en årlig incidens i Sverige av 4 fall/100 000 invånare. Subklinisk-ockult papilläretyreoidacancer är däremot vanlig och förekommer i obduktionsmaterial hos 7–8%. Den kliniska diagnostiken av tyreoidacancer kan vara svår, men anamnes och status kan ge viktiga upplysningar hos en patient med misstänkt tyreoidaresistens, se Faktaruta 5.

Benigna tumörer i tyreidea benämns adenom. De allra flesta benigna tumörer i tyreidea är av epitelialt ursprung och vanligast är follikulära adenom. Benigna follikulära adenom kan inte skiljas från follikulär cancer med hjälp av finnålspunktion och cytologisk undersökning. Fynd av follikulär tumör vid finnålspunktion ska därför alltid

leda till operativt avlägsnande av tumören och patologisk anatomisk undersökning. Maligna tyreoidatumörer är vanligen av epitelialt ursprung och indelas i:

- Papilläretyreoidacancer
- Follikulär cancer
- Odifferentierad cancer (anaplastisk)
- Medullär cancer

**Papilläretyreoidacancer och follikulär cancer**

Papilläretyreoidacancer är den vanligaste cancerformen. Den förekommer i alla åldrar, sålunda även hos barn och ungdomar. Hälften av fallen uppträder före 40 års ålder. Tumören växer vanligen långsamt och tenderar att sprida sig inom tyreidea samt till lokala lymfkörtlar på halsen, medan fjärrmetastaser är mer sällsynta.

Follikulär cancer uppträder i en något äldre åldersgrupp än papilläretyreoidacancer, i de flesta fall är patienten > 40 år. Follikulär cancer sprider sig sällan till regionala lymfkörtlar, men däremot sker hematogen spridning särskilt till skelett, lungor och lever, ofta tidigt i förloppet.

Behandling av papilläretyreoidacancer och follikulär cancer är kirurgisk, eventuellt efterföljd av radioaktivt jod och ibland extern strålbehandling. Patienten skall därefter behandlas med levotyroxin i suppressionsdos, dvs tyroxin skall ges i så hög dos att TSH blir  $\leq 0,1$  mIE/L, eftersom tumören är känslig för TSH-stimulering. På grund av riskerna med suppressionsbehandling under lång tid har denna behandling nyligen omprövats. I ett europeiskt konsensusdokument från 2006 (5) anser man att om en s k lågriskpatient, enligt strikta kriterier bedöms som botad vid kontroll 12 månader postoperativt, kan tyroxindosen reduceras till en TSH-nivå inom nedre delen av referensområdet. Förhöjd serumkoncentration av tyreoglobulin ses vid papilläretyreoidacancer och follikulär tyreoidacancer. Bestämning av tyreoglobulin i serum används postoperativt för att tidigt upptäcka lokalrecidiv och/eller metastaser. Preoperativt har däremot bestämning av S-tyreoglobulin inget värde för att avgöra om en tumör är benign eller malign.

### Anaplastisk cancer

Den anaplastiska canceren uppträder vanligen i en något äldre åldersgrupp (> 50 år). Den är synnerligen malign, växer invasivt, sätter tidigt metastaser och har en mycket dålig prognos.

### Medullär cancer

Medullär tyreoidcancer uppstår från de parafolikulära cellerna (C-cellerna). C-cellen producerar hormonet kalcitonin och bestämning av S-kalcitonin kan användas som en tumörmarkör. Den medullära tyreoidcanceren förekommer i en icke-hereditär (sporadisk) form och en hereditär form. Den senare ingår som del i multipel endokrin neoplasia typ 2 (MEN2A, MEN2B), där även feokromocytom samt ibland även primär hyperparatyroidism ingår. Det är ett absolut krav att varje patient med misstänkt eller säkerställd medullär tyreoidcancer preoperativt utreds med hänsyn till eventuell förekomst av feokromocytom.

Genen för MEN2A respektive MEN2B har identifierats och med hjälp av molekylär-genetisk metodik kan man avgöra om en individ i en MEN2-familj är anlagsbärare eller inte.

Behandling av medullär tyreoidcancer är operativ och i den postoperativa uppföljningen används bestämning av S-kalcitonin, som mått på eventuell kvarvarande tumör-massa.

### Referenser

1. www.thyroidmanager.org
2. Hallengren B, Karlsson A. Sköldkörteln – tyreoida. I: Werner S editor. Endokrinologi. 2:a upplagan. Stockholm: Liber AB; 2007. s 93–139.
3. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Rev* 2008;29:76–131.
4. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaeck FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocrine Rev* 2003;24:102–32.

5. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smith JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.

### Preparat<sup>1</sup>

#### Betareceptorblockerande medel

##### *Metoprolol*

**Seloken** AstraZeneca, tabletter 50 mg, 100 mg

##### *Propranolol*

Injektionsvätska, licensvara

**Inderal** AstraZeneca, tabletter 10 mg, 40 mg

**Inderal Retard** AstraZeneca, depotkapslar

80 mg, 160 mg

**Propranolol Merck NM Mylan**, tabletter 10 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg

#### Tyreostatika

##### *Tiamazol*

**Thacapzol** Recip, tabletter 5 mg

##### *Propyltiouracil*

**Tiotil** Nevada Pharma, tabletter 50 mg

#### Tyreoidhormoner

##### *Levotyroxin, T<sub>4</sub>*

**Euthyrox** Merck, tabletter 25 mikrog, 50 mikrog,

75 mikrog, 100 mikrog, 125 mikrog, 150 mikrog

**Levaxin** Nycomed, tabletter 25 mikrog, 50 mikrog,

100 mikrog, 125 mikrog, 150 mikrog, 175 mikrog,

200 mikrog

##### *Liotyronin, T<sub>3</sub>*

**Liothyronin** Nycomed, tabletter 20 mikrog

##### *Kombinationspreparat T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>*

Licensvara

#### Glukokortikoider

##### *Hydrokortison*

**Hydrokortison Nycomed** Nycomed, tabletter 20 mg

**Solu-Cortef** Pfizer, pulver och vätska till injektionsvätska 100 mg, 250 mg, 1 g

##### *Prednisolon*

**Prednisolon Pfizer** Pfizer, tabletter 2,5 mg, 5 mg, 10 mg

#### Övriga läkemedel

##### *Kaliumjodid*

**Kaliumjodid Recip** Recipharm, tabletter 65 mg

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.