

# Tyreoidasjukdomar

Bengt Hallengren, Endokrinologiska kliniken,  
Skånes universitetssjukhus, Malmö

## Inledning

Tyreoidasjukdomar är vanliga, särskilt hos kvinnor, och förekommer i alla åldrar. Vid misstanke om tyreoidasjukdom 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 (tyreoidastimulerande hormon)-koncentrationen i serum/plasma är en känslig förstahandsanalys vid screening för hyper- respektive hypothyreos. Normal TSH-nivå talar, med få undantag, för normal tyreoidafunktion (1,2).

## Tyreotoxikos

Tyreotoxikos och hypertyreos används här som synonyma begrepp för tillstånd med ökad halt av tyreoidahormoner i vävnaderna. Incidensen av tyreotoxikos uppvisar geografiska variationer, men är i storleksordningen 30 fall/100 000 invånare/år (3). 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 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 tyreoidahormon från sköldkörteln, ledande till en övergående tyreotoxisk fas. Mer sällsynta orsaker till tyreotoxikos, som thyreotoxicosis factitia (överkonsumtion av tyreoidahormon), TSH-producerande hypofystumör, tyreoidacancer, amiodaron- eller interferoninducerad tyreotoxikos, korioncarcinom med hCG-produktion och struma ovarii, kommer inte att beröras ytterligare (1,2,4).

## 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 takyarytmier som dominerande symtom eller endast viktnedgång. Det är dålig parallellitet mellan uppmätta tyreoidahormonnivåer i blodet och tyreotoxikosens svårighetsgrad. Den bedömningen måste därför vila på klinisk grund.

## Sökord

## Innehåll

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 kärlinjektion, kemosis, 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 tyreoidahormonnivåer: trijodtyronin ( $T_3$ ) och tyroxin ( $T_4$ ) antingen totalt (fritt + bundet till plasmaproteiner) eller numera vanligen i fri form. TSH ska 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 serumkoncentrationerna av TSH och perifera tyreoidahormoner så att diagnosen tyreotoxikos kan vara svår att ställa. Hos dessa patienter bör man vara försiktig vid tolkning av analysresultaten från tyreoidaprover 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 tyreoidapalpation, kan här vara vägledande och fynd av endokrin oftalmopati eller pretibialt myxödem bekräftar tyreotoxikos av Graves typ. Gammakameraundersökning med teknetium (eller teknetiumskintigrafi) kan användas för att skilja på tyreotoxikos av Graves typ (diffust upptag), toxisk knölstruma (ojämnt upptag) samt solitärt toxiskt adenom (upptag i ett adenom). Denna undersökning ger dock osäker kvantitativ uppfattning om upptag, vilket i stället kan erhållas med

### Subklinisk tyreotoxikos

- Ofta inga symtom
- $TSH \leq 0,1$  mIE/L. Fritt  $T_3$  och 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:
  - > 60 år eller
  - autonomt adenom eller
  - misstänkta symtom eller
  - kardiella problem, osteoporos.

spårjodsundersökning. De nämnda tre typerna av tyreotoxikos har högt radiojodupptag (ökad hormonsyntes) till skillnad från destruktionstyreoidit med utsvämning och factitia, vilka har lågt upptag (minskad hormonsyntes). Även en jodinducerad tyreotoxikos kan ge lågt upptag. Förekomst av TSH-receptorantikroppar (TRAK) 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 osteoporos, har gjort att man på senare år blivit mer benägen än tidigare att behandla subklinisk tyreotoxikos (se Faktaruta 1) (5).

### 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 ska

## Terapirekommendationer – Tyreotoxikos

	Tyreostatika	Operation	Radiojod
<b>Graves tyreotoxikos</b>			
Barn, ungdomar (< 20 år)	+	+	
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>a</sup>	+
<b>Solitärt toxiskt adenom</b>		+ <sup>a</sup>	+

a. 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 (licenspreparat, Propranolol hydrochloride App Pharms, injektionsvätska, lösning 1 mg/ml) alternativt 40–80 mg peroralt var 6:e timme.
  - Hydrokortison 100 mg intravenöst var 8:e timme.
  - Paracetamol 500–1 000 mg var 4–6:e timme.
- Cave salicylika.

inriktas på såväl tyreotoxikos som utlösande faktorer. Se Faktaruta 2.

## 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 och de om funktionsstörningar i tyreoida, s 644). Angående subklinisk tyreotoxikos, se Faktaruta 1, s 639. 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 (1,2,4,6).

## Symtomatisk terapi med betablockerare

Godkända betablockerare med 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 till 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 ska få ett adekvat radiojodupptag, och insätts tidigast 3–7 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 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 im-

munologiska effekter och därigenom direkt påverkar sjukdomsförloppet. Det finns två godkända tyreostatika i Sverige, tiamazol samt propyltiouracil. Propyltiouracil har förutom effekt på intratyreoidal hormonsyntes även hämmande effekt på perifer konversion av  $T_4$  till  $T_3$ , 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 ska dosen hållas så låg som möjligt (7). Teratogen effekt har rapporterats för tiamazol med ökad förekomst av missbildningar (aplasia cutis, esofagusatresi, koanalatresi) hos foster, där modern medicinerat med preparatet i hög dos under första trimestern. Propyltiouracil i låg dos, och inte i kombination med tyroxin, är därför förstahandsval i första trimestern. Tiamazol i låg dos rekommenderas vid debut i andra eller tredje trimestern (7). På grund av risk för levertoxicitet med propyltiouracil har man nyligen i amerikanska riktlinjer (6,7) rekommenderat att man efter första trimestern ska överväga byte från propyltiouracil till tiamazol alternativt fortsätta med propyltiouracil, men följa leverenzymmer var 4:e vecka. Då byte kan leda till att patienten blir dysreglerad är detta kontroversiellt och konsensus råder inte i Europa.

Tyreostatikabehandling i måttliga doser utgör inget hinder för amning.

Propyltiouracil föredras 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 eller allergisk natur, vilka mestadels kommer i början av behandlingen (inom 1–3 månader). En allvarlig men sällsynt (0,1–0,5%) biverkning 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 ska i stället informeras om att omedelbart kontakta läkare vid halsont och/eller feber, varvid antalet granulocyter ovill-

korligen ska kontrolleras. Aktuellt preparat seponeras omgående vid agranulocytos, som då är reversibel. Andra sällsynta biverkningar är artralgie och leverpåverkan, då aktuellt preparat också ska 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 ska 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 laboriemässigt eutyreoid (oftast efter 4–8 veckor) adderas tyroxin i en dos av 100–150 mikrog/dag. Tiamazoldosen behålls oförändrad och kombinationen ges i ytterligare minst 4 veckor fram till operation.
- Patienter med ingen till måttlig struma och låg till 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 inledningsvis i dosen 20–30 mg/dygn uppdelat på 2–3 doser. När patienten är kliniskt samt laboriemässigt 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. För barn och ungdomar se (8).
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 TRAK. Vanligen sjunker denna under behandlingen, som ett mått på avtagande sjukdomsaktivitet. En kvarvarande hög titer av TRAK, 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 till 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 ska patienten uppmanas att sluta röka och så snart som möjligt göras eutyreoid. Vid måttlig till svår endokrin oftalmopati rekommenderas tyreostatika eller kirurgi (6). Oberoende av behandling måste man undvika att patienten blir hypotyreotisk. 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 644). 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 hypotyreos, ska patienterna följas livslångt efter behandling med radioaktivt jod (se avsnittet Radioaktiv jod, s 640). Till äldre patienter, om radioaktivt jod eller operation inte är lämplig, kan tyreostatika i låg dos ges livet ut.

Även subklinisk tyreotoxikos vid autonoma adenom kan vara indikation för att behandla (se Faktaruta 1, s 639).

### **Hypotyreos**

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

Primär hypotyreos orsakas ofta av autoimmun tyreoidit. Annan vanlig orsak är tidigare behandling med radioaktivt jod el-

#### **Subklinisk hypotyreos**

- Inga eller subtila symtom
- TSH förhöjt. Fritt  $T_4$  och fritt  $T_3$  normala.

#### **Etiologi**

- Autoimmun tyreoidit
- Tidigare behandling för tyreotoxikos

#### **Indikation för behandling med tyroxin vid subklinisk hypotyreos**

- Misstänkta symtom eller
- TSH > 10 mIU/L eller
- Förekomst av tyreoidaantikroppar i hög titer eller
- Graviditet eller graviditetsönskan

ler operation. Hypotyreos kan även orsakas av anläggningsrubbingar, hormonsyntesdefekter, jodbrist, infiltrativa sjukdomar i tyreoida och läkemedel såsom tyreostatika, amiodaron, litium, interferon och tyrosinkinashämmare.

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

#### **Symtom och diagnos**

Hypotyreos utvecklas ofta långsamt, ibland under loppet av flera år. Eftersom hela organismen drabbas av tyroxinbrist kan symtombilden vara mycket skiftande, och sjukdomen är ibland svår att känna igen. Klassiska symtom är trötthet, allmän förlängsamning, 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 hypotyreos är lätt att fastställa genom bestämning av koncentrationen av fritt  $T_4$ , som är låg, och TSH, som är hög, i serum. Vid lättare grader av hypo-



**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
Destruktionstyreoidit med utsvämning	Symtomatisk behandling (betablockerare)
<b>Hypothyreos</b>	
Primär hypothyreos	Tyroxin i successivt ökad dos
Central hypothyreos	Hypofysutredning och eventuell kortisonsubstitution före tyroxin

thyreos är nivån av fritt  $T_3$  fortfarande normal, men vid svårare grader sjunker även  $T_3$  nedanför referensområdet.

Vid s k subklinisk hypothyreos är de fria  $T_3$ - och  $T_4$ -koncentrationerna normala, medan TSH-koncentrationen är förhöjd (5).

Subklinisk hypothyreos är associerad med försämrad diastolisk vänsterkammarfunktion i vila och systolisk dysfunktion vid ansträngning, som kan leda till nedsatt fysisk arbetsförmåga. Ändrade serumlipider och abnorm kärlreaktivitet, pga endotel-dysfunktion vid subklinisk hypothyreos, kan medföra ökad risk för ateroskleros och hjärtinfarkt. Behandling, eller inte, av subklinisk hypothyreos diskuteras mycket. Förslag till handläggning ges i Faktaruta 3, s 643. Hos äldre > 85 år bör man vara restriktiv med behandling, då subklinisk hypothyreos i denna åldersgrupp är associerad med lägre mortalitet.

Samma laboratoriebild, med lätt förhöjd TSH-nivå i serum men normala fria  $T_3$ - och  $T_4$ -koncentrationer, kan ses övergående i konvalescensfasen efter icke tyreoidasjukdomar, t ex svår infektion, och motiverar då endast förnyad provtagning någon tid senare.

Etiologisk utredning vid primär hypothyreos kan, utöver klinisk undersökning, begränsas till analys av antikroppar mot tyreoidperoxidase och vid palpabel tyreoida eller struma eventuellt även fin nålspunktion. Vid central hypothyreos är nivåerna av både fritt  $T_4$  och TSH i serum låga (normal eller lätt förhöjd TSH-nivå kan förekomma vid biologiskt inaktivt TSH). Central hypothyreos fordrar hypofysutredning. Glukokortikoider, dopaminagonister, och somatostatinanalo-

ger kan påverka tyreoidaefunktionen, på hypotalamisk eller hypofysär nivå och hämma TSH-sekretionen, men leder inte till kliniskt signifikant central hypothyreos. Behandling med rexinoider (bexaroten) kan däremot hos flertalet patienter inducera en central behandlingskrävande hypothyreos (9).

**Behandling med tyreoidaehormoner**

Terapeutiskt används nästan enbart  $T_4$  (tetraiodtyronin, tyroxin). Via perifer konversion omvandlas då  $T_4$  till  $T_3$  (trijodtyronin, liotyronin) och man efterliknar därigenom fysiologiska förhållanden.

Så snart diagnosen primär hypothyreos är fastställd inleds behandling med levotyroxin. Initialdosen bör vara låg, eftersom den obehandlade patienten med primär hypothyreos är känslig för tyreoidaehormon. Känsligheten ökar med den obehandlade hypothyreosens duration, svårighetsgrad, patientens ålder samt eventuell annan sjukdom, särskilt hjärtsjukdom. Initialdos samt doshöjning av tyroxin ska anpassas efter detta. Vid samtidig 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 hypothyreos av lång duration (> 1 år), särskilt hos äldre. Successiv dosökning var 4:e–6:e vecka är ofta lagom, men längre intervall kan behövas 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 645) (9).

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

- Hög ålder > 70 år
- Kraftig viktnedgång

**Ökad dos**

- Graviditet
- Kraftig viktökning
- Malabsorption
- Aklorhydri (atrofisk gastrit, omeprazol)
- Östrogenbehandling
- Sertralin (okänd mekanism)
- Ökad metabolism av tyroxin
  - Fenytoin, Karbamazepin
  - Rifampicin
  - Imatinib
- Försämrad absorption av tyroxin (kan undvikas med 4 timmars dosintervall till tyroxin)
  - Järn
  - Antacida
  - Kalciumkarbonat
  - Kolestipol
  - Kolestyramin
  - Polystyrensulfonat
  - Sukralfat
  - Raloxifen

Metforminbehandling kan leda till en minskning av TSH-nivån hos patienter med primär hypotyreos. Verkningsmekanismen är inte klarlagd (9).

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 det nedre referensområdet,

även om fritt  $T_4$  ibland 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/osteoporos, 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  $T_3$  (liothyronin). Kombinationspreparat med  $T_4$  och  $T_3$ , torkad svinsköldkörtelextrakt, finns som licenspreparat, men har inga dokumenterade fördelar jämfört med syntetiskt levotyroxin och bör undvikas.

Gravida kvinnor med obehandlad eller otillräckligt behandlad subklinisk eller overt 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 ska tillrådas regelbundna kontroller under hela graviditeten, varvid plasmanivåerna av fritt  $T_4$  och TSH bör kontrolleras var 4:e–6:e vecka. Tyroxindosen justeras vid behov så att TSH-nivån är inom det sk trimesterspecifika referensområdet ( $\leq 2,5$  mIE/L i första trimestern och  $\leq 3$  mIE/L i andra respektive tredje trimestern) (7).

**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, s 646).

**Behandling av hypotyreos hos barn**

Alla nyfödda undersöks via blodprov avseende förekomst av kongenital hypotyreos. Terapi med tyroxin kan därför sättas in ti-



**Terapirekommendationer – Myxödemkoma**

- Levotyroxin 500 mikrog intravenöst (licenspreparat, t ex L-thyroxin Henning Inject, Sanofi-Aventis, injektionsvätska, lösning 0,5 mg) eller levotyroxin 1 mg peroralt (krossade tabletter via sond) som engångsdos första dygnet, därefter levotyroxin 50–100 mikrog/dygn peroralt
- Hydrokortison 50–100 mg intravenöst var 6–8:e timme
- Försiktig vätsketillförsel – isoton natriumklorid- eller glukoslösning
- Antibiotika på liberal indikation

digt, vilket är avgörande för normal utveckling. Vid behandling av hypotyreos hos barn ska 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 förlängsammad elimination av läkemedlet i fråga. Detta gäller bl a digitalis, betablockerare, morfin, sedativa och lokalanestetika. Dessa preparat ska därför ges med försiktighet vid hypotyreos.

**Tyreoiditer**

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

**Akut tyreoidit**

Den suppurativa tyreoiditen kännetecknas av hög feber, ömhet över tyreoida 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 ovanligt.

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

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

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 tyreoida-hormoner till följd av inflammationen.

Tyreoida är förstorad, 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 tyreoida. Tyreoida-hormonerna 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 eutyroid fas och sedan eventuellt av en hypotyreotisk fas. På sikt läker sjukdomen ut.

Tyreotoxiska symptom behandlas med betablockerare. 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 avvaktn på utläkning. Lämplig initialdos är 20–30 mg prednisolon/dag givet som 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 symtom, palpationsfynd och SR. Lämp-  
lig behandlingstid med glukokortikoider är  
3–6 månader (1,2).

### Kronisk tyreoidit

#### *Autoimmun tyreoidit*

Autoimmun tyreoidit eller kronisk lymfocy-  
tär 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. Adole-  
scensstruma är ofta orsakad av autoimmun  
tyreoidit. Vid autoimmun tyreoidit förekom-  
mer antikroppar mot tyreoidperoxidase och  
tyreoglobulin. Även antikroppar, av blocke-  
rande typ, mot TSH-receptorn kan förekom-  
ma.

Vid Hashimotos tyreoidit har man i typis-  
ka fall diffust förstörad struma av fast kon-  
sistens, ibland med loberad yta, som då kan  
te sig knölig. Cytologi visar karakteristisk  
bild. Patienter med autoimmun tyreoidit  
kommer till diagnos pga struma eller mani-  
fest hypotyreos. En del är övergående toxis-  
ka under den initiala fasen, men många  
märker inte det utan kommer först då de får  
hypotyreos i efterförloppet. Autoimmun ty-  
reoidit förekommer i ökad frekvens hos pa-  
tienter med andra autoimmuna sjukdomar,  
såsom typ 1-diabetes, autoimmun gastrit och  
Addisons sjukdom. Laboratoriemässigt ses  
eutyreoidism eller tecken på subklinisk/overt  
hypotyreos. Diagnosen bekräftas genom ty-  
piskt palpationsfynd, bestämning av fritt  $T_4$ ,  
TSH och antikroppar mot tyreoidperoxi-  
das och eventuellt fin nålspunktion av tyreoi-  
dea.

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

#### *Tyreoidit post partum*

Autoimmun tyreoidit kan debutera post  
partum. Tyreoides funktionsstörningar före-  
kommer hos 4–7% av alla kvinnor post par-

tum och uppträder då som övergående  
tyreotoxikos, hypotyreos eller bådadera.  
Tyreotoxikosen debuterar som regel 2–4 må-  
nader post partum, är av utsvämningstyp  
och behöver endast behandlas symtomatiskt  
med betablockerare. Differentialdiagnostis-  
ka svårigheter kan uppstå gentemot Graves  
tyreotoxikos, som ofta debuterar post par-  
tum. 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 må-  
nader post partum, är som regel av övergå-  
ende natur och bör vid symtom behandlas  
tillfälligt med tyroxin. Patienterna bör följas,  
då 20–30% på sikt utvecklar permanent hy-  
potyreos och då de löper stor risk att recidi-  
vera efter kommande graviditeter (7).

### Atoxisk struma

Struma definieras som förstörad sköldkörtel,  
men säger ingenting om sköldkörtelns funk-  
tion. Struma är vanligt och etiologin är skif-  
tande. Medfödda rubbningar i syntesen av  
tyreoidhormon kan ge struma och hypo-  
tyreos i barndomen. Flera faktorer kan sam-  
verka vid uppkomst av struma, såsom jod-  
brist, rökning, tillväxtfaktorer, strumogener  
och genetiska faktorer (10). Behandling med  
statiner har rapporterats minska tyreoides  
volym samt förekomsten av knutor i sköld-  
körteln (11).

### Diagnos

Vid utredning av en patient med struma bör  
man klarlägga sköldkörtelns funktion genom  
hormonanalyser (fritt  $T_3$ , fritt  $T_4$ , TSH) och  
avgöra om det är en autoimmun etiologi, ge-  
nom bestämning av antikroppar mot tyreoi-  
deperoxidase och eventuell fin nålspunktion.  
Huruvida struman är diffus eller knölig av-  
görs med palpation och/eller ultraljudsun-  
dersökning alternativt teknetiumskintigrafi.  
Vid knölig struma bör risken för malign för-  
ändring beaktas (se Tyreoides tumörer,  
s 648) och fin nålspunktion ska utföras på  
vida indikationer vid solitär knuta och vid  
nodulus > 1 cm i nodös struma. Knutor  
< 1 cm behöver endast fin nålspunkteras om

**Terapirekommendationer – atoxisk struma**

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

ultraljudsundersökning eller anamnes är suspekt för malignitet (12). 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 (13). Avsikten med behandlingen är att få struman att minska eller åtminstone hindra fortsatt tillväxt. Problemet är att selektera vilka patienter som kan ha nytta av behandlingen, se Terapirekommendationerna ovan.

Reduktion av storleken uppnås framför allt vid behandling av diffus struma, i mindre grad vid multinodös. Om ingen symtomlindring 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 eller omätbart TSH-värde. Vid tillförsel av tyroxin kan dessa patienter bli tyreotoxiska. Tyroxin är därför kontraindicerat vid tecken på autonom funktion (se även Subklinisk tyreotoxikos, s 639).

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 inte därunder, med tanke på eventuella effekter på bl a skelet-

**Knöl i tyreoida****– observandum för malignitet**

- Extern strålbehandling mot halsen i barndomen
- Nyttillkommen knöl eller snabb tillväxt
- Smärtor längs hals och nacke
- Heshet, recurrenspares
- 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

tets mineralinnehåll vid hög dosering. Indikationerna för operation vid atoxisk struma är malignitetsmisstanke, kompressionssymtom 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 papillär tyreoidacancer 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 tyreoida benämns adenom. De allra flesta benigna tumörer i tyreoida 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:

- papillär cancer
- follikulär cancer
- odifferentierad cancer (anaplastisk)
- medullär cancer.

**Sökord****Innehåll**

### Papillär och follikulär cancer

Papillär cancer 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 tyreoidea samt till lokala lymfkörtlar på halsen, medan fjärrmetastaser är mer sällsynta.

Follikulär cancer uppträder i en något äldre åldersgrupp än papillär cancer, 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 papillär och follikulär cancer är kirurgisk, vanligen efterföljd av radioaktivt jod och ibland extern strålbehandling. Patienten ska därefter behandlas med levotyroxin i suppressionsdos, dvs tyroxin ska 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 omprövats. 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 (14). Förhöjd serumkoncentration av tyreoglobulin ses vid papillär och follikulär tyreoideacancer. 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 (12).

### 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 tyreoideacancer uppstår från de parafollikulära cellerna (C-cellerna). C-cellen producerar hormonet kalcitonin och bestämning av S-kalcitonin kan användas som en tumörmarkör. Den medullära tyreoidea-

cancer 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 hyperparatyreoidism ingår. Det är ett absolut krav att varje patient med misstänkt eller säkerställd medullär tyreoideacancer preoperativt utreds med hänsyn till eventuell förekomst av feokromocytom.

Mutationen för MEN2A respektive MEN2B har identifierats. Med mutationsanalys kan man avgöra om en individ i en MEN2-familj är anlagsbärare eller inte.

Behandling av medullär tyreoideacancer är operativ och i den postoperativa uppföljningen används bestämning av S-kalcitonin, som mått på eventuell kvarvarande tumörmassa (15).

## Referenser

1. [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org)
2. Hallengren B, Karlsson A. Sköldkörteln – tyreoidea. I: Werner S, red. Endokrinologi. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2007. s 93–139. ISBN 9789147084289.
3. Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:899–905.
4. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2594–605.
5. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142–54.
6. Bahn CR, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21:593–646.
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081–125.
8. Vårdprogram för omhändertagande av barn och ungdomar med tyreotoxikos. Barnläkarföreningens sektion för endokrinologi och diabetes. 2010-11-04. [www.blf.net](http://www.blf.net)

9. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. [Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.](#) 2009;23:793–800.
  10. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaeck FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. [Endocr Rev.](#) 2003;24:102–32.
  11. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Martino ED, Gandossi E, Delbarba A, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. [Clinical Endocrinol.](#) 2008;68:16–21.
  12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. [Thyroid.](#) 2009;19:1167–214.
  13. Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2011;96:1202–12.
  14. Sköldkörtelcancer. Nationellt vårdprogram. Regionala cancercentrum i samverkan. 2012. ISBN 97891637032183. [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)
  15. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. [Thyroid.](#) 2009;19:565–612.
-