

Vårdnivå/remiss

Allmänläkare

- Screening: Symptom och tecken på hypotyreos:
låg basal kroppstemperatur, myxödem framförallt vanligt förekommande i ansikte, övre extremiteter och på bål. Anamnes, hereditet, graviditeter.

I vissa fall förhöjt TSH, lågt S-T4 fritt vid primär hypotyreos men TSH och S-T4 fritt inom referens utesluter ej klinisk hypotyreos då TSH och S-T4 fritt ej korrelerar med graden av hypotyreosymptom eller reflekterar sköldkörtelhormonhalter på vävnadsnivå (3,5,6,7,8,12,13,15,16,17,18). Hypofysär (sekundär) hypotyreos kan ge lågt/normalt TSH kombinerat med lågt S-T4 fritt.

- Inledande utredning av primär hypotyreos med antikroppsbestämning (TPO-antikroppar, Tg-ak) för att fastslå misstanke om autoimmun tyreoidit.

- Urinprov på T3 och T4 om hypotyreosymptom föreligger men blodprov är inom referens.

- Remiss till ultraljud och finnålsundersökning av sköldkörteln om hypotyreosymptom föreligger men blodprov är inom referens.

- Behandling av primär hypotyreos i normalfallet.

- Uppföljning av återremitterade patienter från specialistmottagning.

Remiss till Specialistläkare, Endokrinologisk mottagning

Vid:

Misstanke på hypofysär (sekundär) hypotyreos

Misstanke om sköldkörtelhormonresistens

Problem med kortisol/binjurar i kombination med hypotyreos

Substitutionsproblem såsom vid bl.a. angina pectoris, aortastens och hjärtsvikt.

Uttalad hypotyreos med uttalade symtom bör handläggas i samråd med endokrinolog eller eventuellt remitteras till sjukhus.

Gravid med hypotyreos bör handläggas i samråd med endokrinolog.

Fertilitetsproblem vid hypotyreos med pos TPO-antikroppar

Remissinnehåll: - Frågeställning

- Aktuella symtom, symtomduration

- Tidigare genomgången tyroideaoperation, radiojodbehandling

- Resultat av påbörjad utredning

- Eventuell påbörjad behandling och sköldkörtelhormondos

Akut remiss till Sjukhusklinik

Grav hypotyreos med allmänpåverkan, medvetandepåverkan eller andningsbesvär på grund av svullna andningsvägar.

Återremiss till Primärvården

Remissinnehåll: - Diagnos

- Resultat av utredning

- Pågående behandling


- Förslag på fortsatt handläggning

Sjukskrivning

Att tänka på vid - sjukskrivning:

- Arbetsuppgifterna kan behöva anpassas beroende på symtomens typ och svårighetsgrad t.ex. kan det vara omöjligt att arbeta utomhus vid kall väderlek eller klara ansträngande arbete vid svår trötthet och

- stressöverkänslighet.**
- bedömning av arbetsförmåga: - Sjukdomens svårighetsgrad, komplikationer och hur patienten svarar på behandling tillsammans med arbetets krav avgör grad och tid för nedsättning av arbetsförmåga.
 - utfärdande av sjukintyg: - Ange sjukdomens svårighetsgrad och hur den påverkar funktionsförmågan samt prognos för återhämtningstid för anpassning av arbetsuppgifter

Rekommenderad tid för sjukskrivning se  Arbetsverktyg för sjukskrivning; SoS. Sök Hypotyreoos

Förkom

Symtom och tecken

- Vanliga symtom:
- Låg kroppstemperatur (under 36,8)
 - Frusenhet,
 - Trötthet, nedsatt fysisk ork
 - Långsam tankeverksamhet, långsamt tal
 - Torr, ibland kliande hud
 - Myxödemsvullnad i ansikte, armar och övriga kroppen
 - Muskel- och ledvärk (speciellt arm-, nack- och ryggvärk); fibromyalgi (7,8)
 - Förstoppning, ibland omväxlande med diarré: IBS
 - Gasbildning pga överväxt av bakterier i tunntarmen (28)
 - Viktuppgång
 - Långsamma reflexer
 - Minskad libido
 - Depression, ångest, andra psykiska symtom
 - Kalla händer och fötter /kallsvettningar
 - Ofta huvudvärk, migrän

- Dessutom:
- Dålig hårkvalitet, håravfall
 - Brist på koordination (går in i saker)
 - Sign of Hertoghe: yttre tredjedelen av ögonbrynen faller av
 - Heshet
 - Nedsatt fertilitet hos kvinnor
 - Högt blodtryck
 - Hyperlipidemi OBS! kontrollera alltid tyreoideprover vid hyperlipidemi före insättande av kolesterolsänkande behandling!
 - Nervpåverkan: t.ex brännande fotsulor
 - Muskelkramp
 - Stickningar, domningar
 - Torra ögon, "grus" i ögonen
 - Karpaltunnelsyndrom
 - Anemi (normocytär, normokrom)
 - Stora mensblödningar eller lätt/avsaknad av mens
 - Långsam hjärtrytm utan att vara vältränad eller
 - Snabb hjärtrytm med svaga sammandragningar
 - Förstorat hjärta

Differentialdiagnos

Utredning

- Lab TSH, S-T4 fritt som inledande screening vilken ej utesluter klinisk hypotyreoos eller anger hur svår hypotyreoosen är, men kan ge indikation om hypotyreoos i vissa fall.

Om dessa är inom referens gå vidare med TPO-antikroppar (Tyreoperoxidas antikroppar - antikroppar mot ett membranbundet enzym) och Tg-antikroppar (Tyreoglobulin antikroppar). TPO-antikroppar eller Tg-antikroppar = autoimmun tyreoidit och ytterligare etiologisk utredning är onödig. Är antikropsprov negativa bör urinprov på T3 och T4 utföras. Ultraljud av sköldkörteln och punktion bör utföras vid assymetrisk förstoring av sköldkörteln och vid negativ anti-TPO/ anti-Tg.

Behandling

Sköldkörtelhormon Kombinationsbehandling med tyroxin ("T4") och trijodtyronin ("T3") eller syntetiskt T4 ensamt eller standardiserat sköldkörtelextrakt från svin som innehåller 38 mcg T4 och 9 mcg T3 per 60mg eller 65 mg beroende på läkemedelsmärke samt T2, T1, calcitonin (2,21,23,24,25,26,27).

OBS

Kontrollera kortisol innan sköldkörtelhormon sätts in. Kortisol kontrolleras med salivprov vid 4 tillfällen över dygnet då detta reflekterar fritt kortisol och dess dygnskurva. Sköldkörtelhormonbehandling förvärrar kortisolbrist då den ökar leverns metabolism av kortisol vilket kan leda till en Addison-kris och i många fall till försämring av symptom. Kortisolbristen behandlas med hydrokortison innan sköldkörtelhormon sätts in. Normaldos är 20-30mg hydrokortison som sätts in långsamt (dosökningar på 2,5mg varannan/var tredje dag), ge i några månader och sätt sedan ut. Vissa behöver upp till 40mg och kan behöva en mindre underhållsdos hydrokortison även fortsättningsvis.

Viktigt att öka sköldkörtelhormondosen stegvis. Hastigheten på doshöjningen är beroende av:

- grad av hypotyreos (vid grav hypotyreos försiktig doshöjning)
- hur länge sjukdomen tros ha förelegat
- patientens ålder
- patientens kardiella status

Normal dosering I regel påbörjas substitutionen med 25 och 5 µg T3 dagligen i ca 4 veckor, eller 25 µg T4 ensamt. Därefter ökning med 25 µg, 5 µg T3 var 6:e vecka eller 25 µg T4 ensamt tills måldos nås. Vid behandling med sköldkörtelhormonextrakt ges 30 mg (motsvarande 17mcg T4 + 4,5 mcg T3) dagligen i ca 4 veckor, därefter ökning med 25 µg, 5 µg T3 var 4:e vecka tills måldos nås. T3 går snabbt ut i blodet och sköldkörtelhormonextrakt och syntetiskt T3 kan ges uppdelat över dagen (2-4 tillfällen) för att uppnå en jämnare tillförsel.

OBS - Slutdos justeras med ledning av SYMPTOM, speciellt basal kroppstemperatur då det (och resting metabolic rate (22)) är de enda indirekta måtten som idag finns på sköldkörtelhormonets reglerande av metabolismen på cellnivå. Puls och blodtryck kontrolleras vid varje läkarbesök. 2-4 *60mg sköldkörtelhormonextrakt är normaldos (motsvarande 76-152mcg T4 och 18-36mcg T3), men högre doser kan behövas hos vissa patienter. Vid T4 behandling behöver många 150 mcg eller mer.

Försiktig dosering Hos äldre patienter (>60 år), vid **angina pectoris** eller **hjärtsvikt** bör substitutionsdosen inledningsvis inte överstiga 15 mg sköldkörtelhormonextrakt/dag (ca 10mcg T4, 2,5 mcg T3) eller syntetisk

motsvarighet eller 25 mcg T4 ensamt. Den dosen kan bibehållas 4-6 veckor. Känner patienten sig då inte försämrad, ökas dosen till 30 mcg sköldkörtelhormonextrakt (17 mcg T4, 4,5 mcg T3) eller syntetisk motsvarighet eller 37,5 mcg T4. Efter ytterligare 3-4 veckor 30mg sköldkörtelextrakt, motsvarande i syntetiskt hormon eller 12.5 mcg T4 ensamt till dagligen o.s.v. Dosen bör inte överstiga 2 *60mg sköldkörtelhormonextrakt hos patienter som haft hjärtattack.

- Underhållsdos Bestäms med ledning av SYMPTOM och kroppstemperatur (4). Puls och blodtryck ska alltid kontrolleras. TSH är i många fall odetekterbart hos adekvat behandlade patienter (liksom det ska vara hos patienter som haft sköldkörtelcancer och patienter med endokrin opthalmopati). Ett supprimerat TSH säkerställer att sköldkörtelvolymen inte ökar (9) och brukar leda till att halten antikroppar sjunker vid autoimmun inflammation(10,11,14). Ju högre halter TPO-ak, desto större avsöndring av pro-inflammatoriska cytokiner (1).
- Dosjustering Små dosjusteringar kan ha stor effekt på patientens allmäntillstånd och välbefinnande.
Full klinisk återhämtning vid grav hypotyreos tar flera månader pga att dosen långsamt ökas medan kroppen vänjer sig vid den ökade ämnesomsättningen.
- Kvarvarande symtom, ej förväntade Om plötsligt förvärrade eller återkommande hypotyreossymtom och/eller försämrade biokemiska prov hos sköldkörtelhormonsubstituerad patient utred:
- biokemiska prov 1) nedsatt compliance
2) samtidig annan medicinering såsom järn, kalcium eller kolestyramin
3) malabsorption

Uppföljning

Klinisk bedömning av primär hypotyreos görs varje år hos välsubstituerad patient. Målet är att uppnå en eliminering av hypotyreossymptom och normal puls och blodtryck.

Komplikationer

Under- och översubstitution ökar risken för kardiovaskulär sjuklighet (framförallt förmaksflimmer(19,20)), osteoporos och kognitiva störningar.

Om vårdprogrammet: Hypotyreos (låg ämnesomsättning)

- (1) Nielsen CH, Brix TH, Leslie RG, Hegedüs L. A role for autoantibodies in enhancement of pro-inflammatory cytokine responses to a self-antigen, thyroid peroxidase. *Clin Immunol.* 2009 Nov;133(2):218-27. Epub 2009 Sep 1
- (2) Nygaard B, Jensen E, Kvetny J, Jarlov A, Faber J Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3-triiodothyronine (T3) versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double blind, randomized cross-over study *Eur J Endocrinol.* 2009 Aug 7
- (3) Johansen, K., Hansen, J.M., and Skovsted, L.: Myxedema and thyrotoxicosis: relations between clinical state and concentrations of thyroxine and triiodothyronine in blood. *Acta Med. Scandinav.*, 204(5):361-364, 1978
- (4) Fraser, W.D., Biggart, E.M., O'Reilly, D.St. J., Gray, H.W., and McKillop, J.H.: Are biochemical tests of thyroid function of any value in monitoring patients receiving thyroxine replacement? *Brit. Med. J.*, 293:808-810, 1986
- (5) Karmisholt J, Laurberg P Serum TSH and serum thyroid peroxidase antibody fluctuate in parallel and high urinary iodine excretion predicts subsequent thyroid failure in a 1-year study of patients with untreated subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2008 Feb;158(2):209-15
- (6) Wikland B., Löwhagen T., Sandberg P.O.: Fine-needle aspiration cytology of the thyroid in chronic fatigue. *Lancet* 2001;357:956-7
- (7) Aarflot, T. and Bruusgaard D.: Association between chronic widespread musculoskeletal complaints and thyroid autoimmunity. Results from a community survey. *Scand. J. Prim. Health Care*, 14(2):1111-1115, 1996
- (8) Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T, De Feo F, Giacomelli C, Consensi A, Ciapparelli A, Consoli G, Dell'osso L, Bombardieri S. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity *Clin Rheumatol.* 2007 Dec;26(12):2115-20. Epub 2007 May 9
- (9) Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaagaoglu E, Yetgin S, Kansu E, Gedik O. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis *Endocr J.* 2005 Jun;52(3):337-43
- (10) Jansson, R., Karlsson, A., and Dahlberg, P.A.: Thyroxine, methimazole, and thyroid microsomal autoantibody titres in hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Br. Med. J.*, 290: 11, 1985
- (11) Trbojevic, B., Lalic, N., and Slijepcevic, D.: The effect of replacement therapy on thyroid antibody and serum thyrotropin concentrations in Hashimoto's thyroiditis. In *The Thyroid and Autoimmunity*. Edited by H.A. Drexhage and W.M. Wiersinga, Amsterdam, Excerpta Medica, 1986, p.113

- (12) Vyas SK, Wilkin TJ Thyroid hormone autoantibodies and their implications for free thyroid hormone measurement. *J Endocrinol Invest.* 1994 Jan;17(1):15-21
- (13) Biukovic M, Musafija A, Skrobic M, Golubovic N, Mikac G, Rajkovaca Z, Zubovic I. Autoantibodies to triiodothyronine and thyroxine in primary hypothyreosis. *Med Pregl.* 1993;46 Suppl 1:80-1
- (14) Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, Schicha H, Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine *Thyroid.* 2008 Jul;18(7):755-60
- (15) Wasserman EE, Nelson K, Rose NR, Eaton W, Pillion JP, Seaberg E, Talor MV, Burek L, Duggan A, Yolken RH. Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: an epidemiologic assessment. *Am J Epidemiol.* 2008 Mar 15;167(6):701-10. Epub 2007 Dec 21
- (16) Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Feb;50(2):149-55.
- (17) To Treat or Not to Treat Euthyroid Autoimmune Disorder during Pregnancy? Debiève F, Dulière S, Bernard P, Hubinont C, De Nayer P, Daumerie C. *Gynecol Obstet Invest.* 2008 Dec 18;67(3):178-182
- (18) Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. Maratou E, Hadjidakis D, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Nikzas D, Tountas N, Economopoulos T, Raptis S, Dimitriadis G, *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan 13
- (19) A survey of thyroid function test abnormalities in patients presenting with atrial fibrillation and flutter to a New Zealand district hospital Kim DD, Young S, Cutfield R. *N Z Med J.* 2008 Nov 7;121(1285):82-6
- (20) Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, Triggiani V, Forleo C, Catanzaro R, Cicala M, Basile M, Sorrentino S, Favale S. *Curr Pharm Des.* 2008;14(26):2686-92
- (21) Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM: Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat *Endocrinology.* 1996 Jun;137(6):2490-502

- (22) Al-Adsani, H., Hoffer, J.L., and Enrique Silva, J.E.: Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 82(4):1118-1125, 1997
- (23) Sawin CT, Hershman JM, Fernandes-Garcia R et al, A comparison of thyroxine and desiccated thyroid in patients with primary hypothyroidism, *Metabolism* 27 (10):1518-1525, 1978
- (24) Baisier, W.V., Hertoghe, J., Eeckhaut, W.: Thyroid insufficiency. Is thyroxine the only valuable drug? *J. Nutri. Environ. Med.*, 11 (3): 159-166, 2001
- (25) Bunevicius, R., Kazanavicius, G., Zalinkevicius, R., and Prange, A.J. Jr.: Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.*, 11:340(6):424-429, 1999 (Feb).
- (26) Appelhof, B.C., Fliers, E., Wekking, E.M., et al.: Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 90(5):2666-2674, 2005
- (27) Bunevicius, R., Jakubonien, N., Jurkevicius, R., Cernicat, J., Lasas, L., and Prange, A.J. Jr.: Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine*, 18(2):129-133, 2002.
- (28) Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A, Novi M, Sottili S, Serricchio M, Cammarota G, Gasbarrini G, Pontecorvi A, Gasbarrini A: Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4180-4. Epub 2007 Aug 14