

"Subklinisk hypertyreos - när ska man agera?"

Tereza Planck
SUS

Introduktion

- Definition: persisterande lågt TSH, normala fritt T4 och fritt T3
- Prevalens varierar beroende på dg kriterier, ålder och jodstatus, ca 1%
 - Barn: ca 0,5%
 - Vuxna: 0,7–2%
 - Äldre (>80 år): 3%
 - Jodbrist områden upp till 15% hos personer > 70 år
- Incidens av TSH<0,1 ökar med åldern

Etiologi

Endogena orsaker	Exogena orsaker	Övergående subklinisk hypertyreos
<ul style="list-style-type: none">• Graves sjukdom• Toxisk knölstruma• Toxiskt adenom	<ul style="list-style-type: none">• Excessiv behandling med tyreoidhormon• Planerad överbehandling med tyreoidhormon (t.ex efter operation av tyreoidcancer)	<ul style="list-style-type: none">• Behandling av overt hypertyreos med radioaktiv jod eller tyreostatika• Subakut tyreoidit, tyst tyreoidit

Svensk vårdprogram för hypertyreos

Kvinna 29 år

- Graves sjukdom 2013, tyreoidektomi 2014. Svängande värden därefter.
- Besvärlig endokrin oftalmopati, i kronisk fas två operationer, senast 2020
- Utremitterad 2023 med Levaxin 100 ug, eutyreoid.
- Söker VC hösten 2024 med sekundär amenorré, svårighet att bli gravid, värmevallningar, spända bröst, viktuppgång några kilo. hCG neg. **Prolaktin 1207. TSH <0,01, fT4 19.**
- Övergående huvudvärk en vecka november 2024. Suddig syn vänster öga. Hos optikern allt ua.
- Inga oftalmopatisymtom



Kvinna 29 år

Datum	25-03-12	25-02-11	25-02-06	23-12-08
Tid	08:20:00	09:00:00	12:20:00	08:00:00
P-Tyrotropin (TSH)			* 0.02	0.72
P-TSH, gammal				
Ext P-TSH				
P-T4, fritt NY				17
P-T4, fritt			19	
Ext P-T4 (fritt)				
S-TSH-rec-ak (TRAK)				
P-T3, fritt NY				4.2

Subklinisk hypertyreos pga överbehandling med Levaxin?

P-Somatotropin (GH)			0.88	
S-IGF 1			122	
S-IGFBP 3				
P-Prolaktin NY				
P-Prolaktin			* 1315	
Ext P-Prolaktin				
P-Kortisol NY				
P-Kortisol	450		276	
P-ACTH	4.5		2.7	
P-Follitropin (FSH)			8.0	
P-FSH, gammal				
P-Lutropin (LH) NY				
P-Lutropin (LH)			6.2	
P-Östradiol NY				
P-Östradiol			<92	
P-Progesteron NY				



Kvinna 29 år

MR SELLA MED INTRAVENÖS KONTRAST

Ingen tidigare undersökning avbildande hjärna/skallbas för jämförelse.

Intrasellärt med suprasellär komponent finns en totalt 15 x 17 x 19 mm [LxBxH] stor expansivitet som är prominent i kraniell riktning där den trycker något mot respektive opticusnerv, mer på vänster sida. Chiasma är dislocerad uppåt. Bild motsvarar makroadenom i första hand. Lite högsignalerande områden i lesionens vänstra omfång på T1-sekvens utan tillfört iv kontrastmedel och en relativt blygsam kontrastuppladdning på senare serier. Möjligen kan inslag av blödning misstänkas.

Som bifynd smärre slemhinnesvullnad i basen av höger sinus maxillaris och en liten retentionscysta av ringa storlek vänster sinus maxillaris.

Översiktsserie av hjärnan i stort visar ingen ytterligare patologisk förändring av vikt. Ordinära fårör och centrala likvorum.

SAMMANFATTNING

Hypofysärt makroadenom med påverkan på chiasma

Diagnos

- **Uteslut andra orsaker till lågt TSH:**
 - Hypofysär/hypotalamisk påverkan
 - NTI
 - Medicinpåverkan (höga doser steroider, dopamin, bromokriptin, dobutamin, somatostatinanaloger...)
 - Tidig graviditet



Uppdelning

- Grad 1 (mild): TSH 0,1–0,4 mIE/L
 - ger oftast inga omedelbara komplikationer
- Grad 2 (uttalad): TSH <0,1 mIE/L
 - högre risk för progression och komplikationer, ett kontinuum

Mitchell, Clin Endocrinol 2010



Prognos

- Beror på graden och orsaken
- Grad 1: låg risk för progress till manifest hypertyreos (0,5% på 7 år), **25-50% normaliseras spontant**
- Grad 2: ~2–5 % per år progress till manifest hypertyreos
- Adenom/multinodös struma ofta stabila under lång tid (OBS jodkontrast)



Risker med subklinisk hypertyreos

- Progression till manifest hypertyreos
- Förmaksflimmer, SVES, VES, sinustakykardi
- Kranskärlssjukdom
- Hjärtsvikt
- Ökad mortalitet från kranskärlssjukdom
- Ökad total mortalitet
- Osteoporos och frakturer
- Kognitiv och psykiatrisk påverkan

Problem med nästan alla studier

- Olika cut-offs
- Bara baseline TSH (vissa individer har progredierat och vissa normaliserats)
- fT3 saknas
- Ej uppdelat utifrån genes
- Kort uppföljningstid
- Få individer och få events

Förmaksflimmer

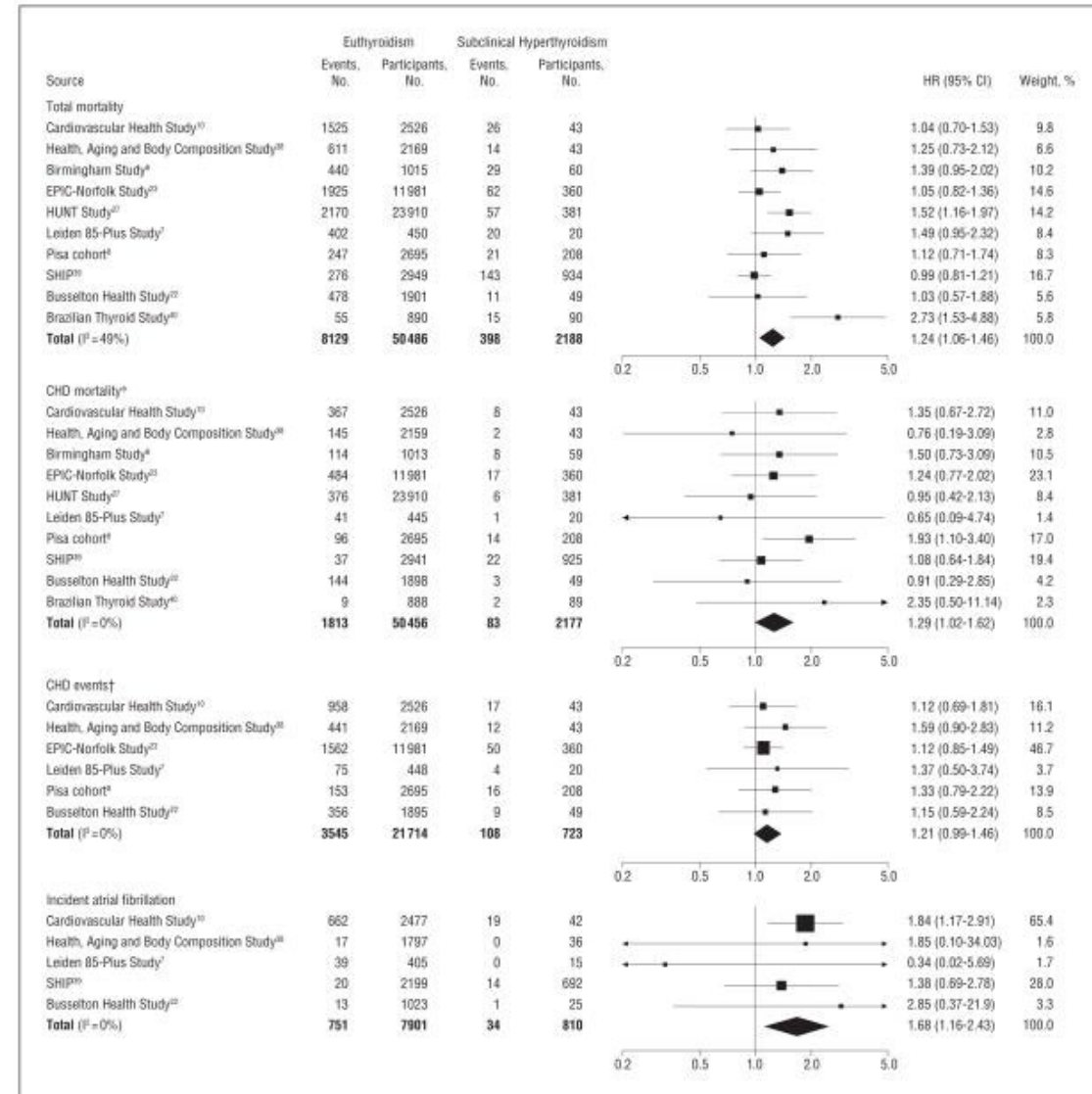


- Tydligt påvisad ökad risk
- Ökar med graden av TSH suppression
- Risken ökar med åldern
 - Studie på 2000 äldre (≥ 60 år): ~3 gånger högre risk för förmaksflimmer inom 10 år (Sawin, NEJM 1994)
- Ej tydligt visad ökad risk för stroke (men små studier)



Förmaksflimmer

- Metaanalys av 10 prospektiva studier (n = 52 000, varav 2188 med endogen SHT), uppföljning 8,8 år (Collet, Arch Intern Med 2012):
 - 68 % ökad risk för förmaksflimmer.
 - 41,5% risk att under 8,8 år drabbas av förmaksflimmer



Övrig kardiovaskulär morbiditet och mortalitet



- Ökar risk för hjärtsvikt (HR 1,20)
- Ökad risk för kranskärlssjukdom (HR 1,21)
- Ökad mortalitet i kranskärlssjukdom (HR 1,29)
- Ökad total mortalitet (HR 1,24) (orsak – hjärtkärlsjukdom)

Selmer, NEJM, 2014

Collet, Arch Intern Med, 2012



LUNDS
UNIVERSITET



Skånes universitetssjukhus

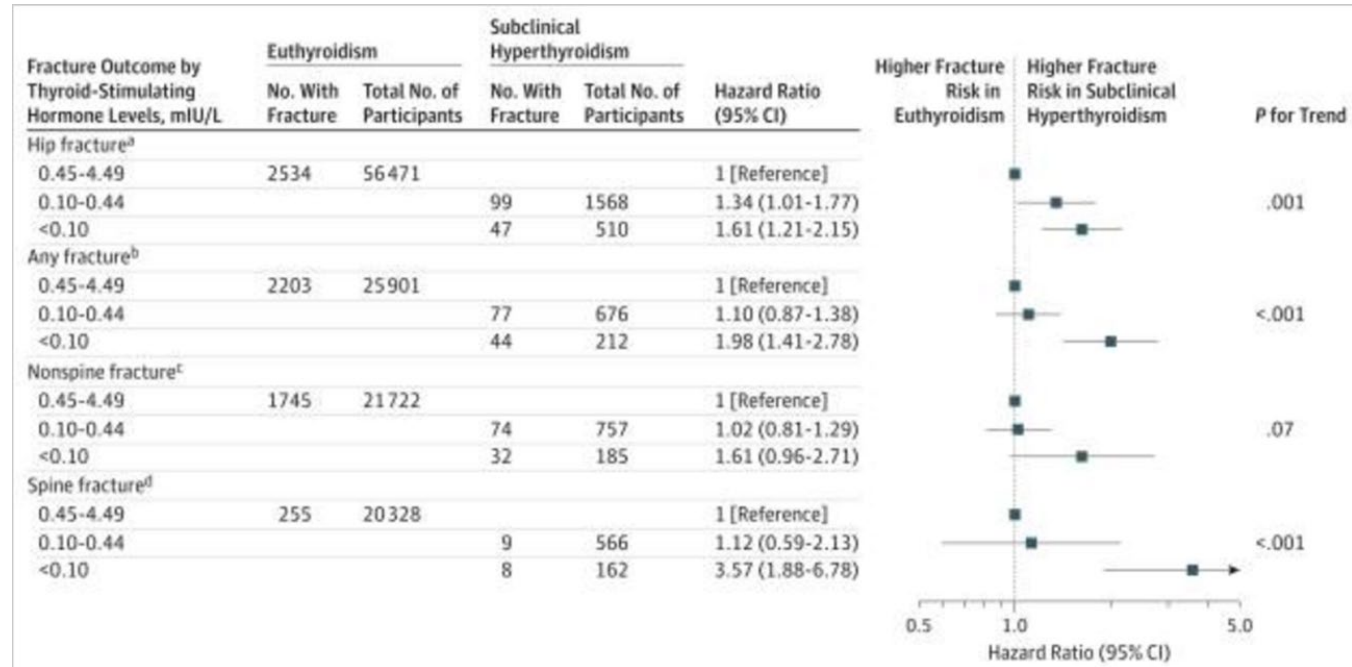
En del av Region Skåne

Osteoporos och frakturer

- Svårtolkade resultat
- Risker ökar med graden av TSH suppression
- Metaanalys av 13 studier, 70 000 individer varav 2219 med SHT, uppföljning 12 år (Blum, JAMA, 2015)

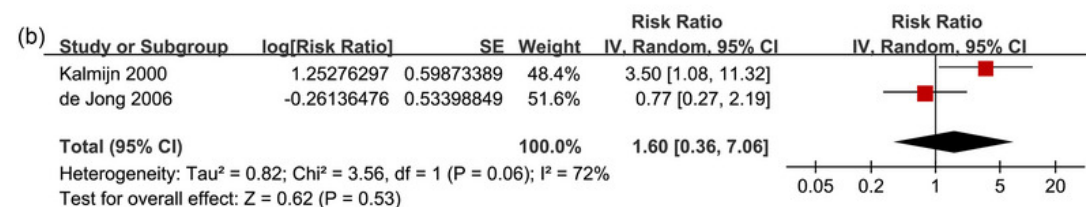
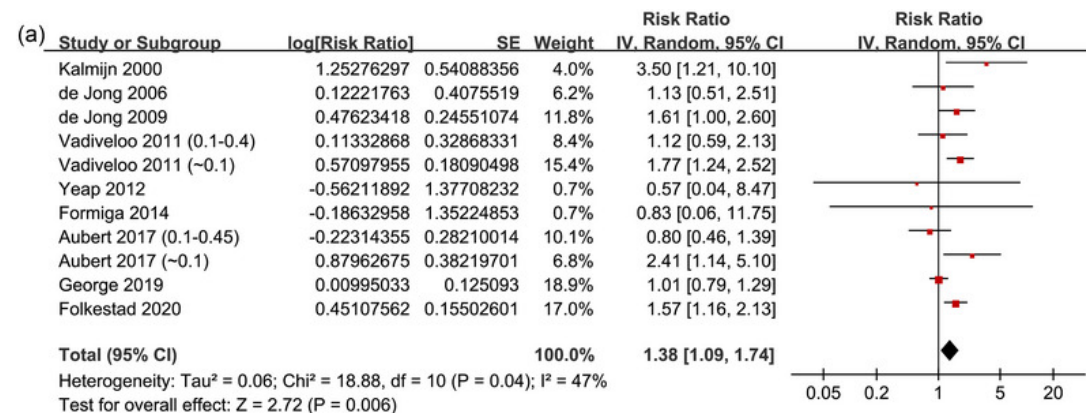
Vid TSH < 0,1:

- ökad risk för frakturer (HR 1,98)
- höftfrakturer (HR 1,61)
- kotfraktur (HR 3,57)



Demens

- Meta-analys av 9 kohortstudier (49 000 individer), uppföljning 10 år, 38 % högre incidens av demens (Liu, Brain Behav 2024)
- Oberoende av ålder, kön eller kardiovaskulär komorbiditet
- Högre risk vid högre grad av TSH sänkning
- Ej ökad risk för Alzheimers specifikt
- Mekanism oklar



Depression, ångest

- Kontroversiella resultat

Finns det bevis att behandling minskar riskerna?

- **saknas stora randomiserade studier** som visar att behandling förbättrar hårda utfall (t.ex. minskad stroke- eller frakturfrekvens, kardiovaskulär eller total mortalitet)
- BMD ökar efter behandling och fortsätter sjunka utan (Faber, Clin Endocrinol 1998)

Innan beslut om behandling

- Kartläggning av symtom och livskvalité
- TRAK
- Scintigrafi (vid neg TRAK)
- EKG
- FRAX, ev DEXA



Risker med att behandla

- Agranulocytos
- Leverpåverkan
- Permanent hypothyreos
- Oftalmopati
- Kirurgiska risker

Guidelines ETA (2015) & ATA (2016)

- **Behandla**
 - TSH $<0,1$ mIE/L hos patienter >65 år
 - TSH $<0,1$ hos yngre personer med symtom eller komorbiditet
- **Överväg behandling:**
 - TSH $0,1-0,4$ mIE/L hos patienter >65 år (särskilt om riskfaktorer finns)
 - TSH $0,1-0,4$ mIE/L hos yngre med symtom eller komorbiditet.
- **Avvakta (kontroller à 6-12 månader):**
 - <65 år, asymtomatiska och med endast mild TSH-sänkning

Svensk vårdprogram för hypertyreos

Faktor	TSH <0.1 ETA EUROPA	TSH <0.1 ATA USA	TSH < 0.1 NAG SVERIGE Behandla?	TSH 0.1–0.4 ETA EUROPA	TSH 0.1 – 0.4 ATA USA	TSH 0.1 – 0.4 NAG SVERIGE Behandla?
>65 år symtomfri	Behandla 1 / ++0	Behandla stark rek	JA 1/+++0, följer ETA	Överväg Beh 2/+00	Överväg Beh	OBS el beh ^b 2/++00
>65 år komorbiditet,	Behandla 1/++0	Behandla stark rek	JA 1/+++0 följer ETA	Behandla 2/+00	Överväg Beh	JA 2/++00
<65 år med Hjärt/kärl komplikation	Behandla 1/++0	Behandla stark rek	JA 1/+++0 följer ETA	Behandla 2/+00	Överväg Beh	JA 2/++00
<65 år Osteoporos	Behandla 2/++0	Behandla stark rek	JA 2/++00 följer ETA	Behandla 2/+00	Överväg Beh	JA 2/+000
<65 år med toxiska symtom	Behandla 2/++0	Behandla stark rek	JA 2/+++0 följer ETA	Betablockad 2/+00	Överväg Beh	Betablockad/ Tyreostatika 2/+000
<65 år symtomfri	Observation 2/+00	Överväg Beh svag	Ja ^a 1/++00	Observation 1/+00	Observation	Observation ^c 2/+000

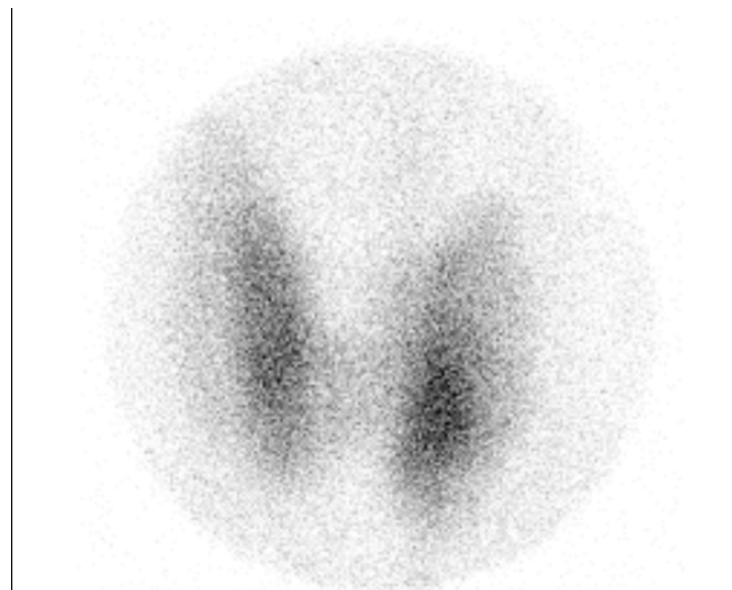
bedömning utifrån ålder, TSH,
typ av tyreoidesjukdom

Överväg utredning kring osteoporos.
Om positiva TRAk remiss till endokrinolog.
Om negativa TRAk fortsatt observation inom
primärvården och följes upprepat där.
Skintigrafi först när det föreligger behandlingsindikation.



Kvinna 38 år

- Subklinisk hypertyreos sedan 2004, svängande värden
- Övergående positiva tyreoglobulinantikroppar, negativa TRAK
- 2018 övergående tyreotoxikos med TRAK 1,3 (<1,2), 1 års behandling med tyreostatika
- Scintigrafi väsentligen ua 2007 & 2018
- Bedömt som låggradig, TRAK-negativ Graves sjukdom (?)



2018-02-28 Thyreoideascintigrafi

Högerloben mäter ca 5,5 x 2,5 cm och vänsterloben ca 5 x 3 cm.

Homogent isotopupptag inom båda loberna.

Bedömning: Lätt förstörad thyreoidea. Inga kalla eller varma adenom.

Kvinna 38 år

- Meddelar att hon är gravid augusti 2024
- Övergående behandling med låg dos Thacapzol

Datum	25-03-04	25-02-04	25-01-03	24-12-02	24-11-18	24-11-04	24-10-03	24-09-16	24-08-22
Tid	14:50	00:07:30	00:08:30	00:09:30	00:09:00	13:50	00:14:50	00:10:10	00:11:20
P-hCG + betakedja									
P-AFP									
P-PSA									
P-PSA, fritt									
P-PSA fritt/tot kvot									
P-CA 125									
P-HE4									
ROMA-värde, premeno									
ROMA-värde, postmeno									
P-CEA									
P-CA 19-9									
P-CA 15-3									
P-Tyrotropin (TSH)	* 0.36	* 0.32	0.61	0.53	1.2	0.76	* 0.01	0.01	* 0.02
P-TSH, gammal									
P-T4, fritt NY			14	12	* 11	2	* 28	23	
P-T4, fritt	16	15							
P-T3, fritt NY			4.0	3.7	3.6	5.1	* 8.6	* 8.1	
P-T3, fritt	4.0	3.6							
P-TPO-ak NY									
S-TPO-ak									
S-TSH-rec-ak (TRAK)	<1.0	<1.0	<1.0		1.0			<1.0	
P-Paratyryn (PTH) NY									

Ultraljud tyreoidea visar bilateralt lätt förstörd sköldkörtel inklusive istmus. Bilateralt oregelbunden parenkymekogenisitet med en del hypoekogena områden. Tydlig skillnad mot tidigare ultraljudsbilder från 2020 respektive 2022. Bilateralt kraftigt ökad dopplerflöde vilket inte fanns tidigare. Bild som vid aktiv Graves sjukdom.

Kvinna 55 år

- Känd autoimmun tyreoidit sedan 2008. Levaxin 125 ug.
- Allergibesvär
- Provat Levaxin, Euthyrox och kombination med Liothyronin
- Näsblod och utslag, 2 anafylaktiska reaktioner, frekventa Betapred kurer. Persisterande hypothyreota symtom.
- Sedan 2016 Thyroid Erfa



Kvinna 55 år

- Normal puls och blodtryck
- Viktuppgång 80-85 kg 2016-2023
- Symtomfri
- Anser sig ej vara överbehandlad, vill ej sänka dosen trots info om riskerna

Datum	24-11-26	23-07-21	22-08-30	21-10-05	20-10-27	20-04-23	19-11-26	18-10-02	17-04-24	17-01-24	16-11-04
Tid	13:50:00	09:20:00	14:10:00	10:40:00	13:00:00	18:40:00	11:20:00	08:40:00	18:20:00	10:00:00	10:00:00
P-hCG + betakedja NY											
P-hCG + betakedja											
P-AFP											
P-PSA											
P-PSA, fritt											
P-PSA fritt/tot kvot											
P-CA 125											
P-HE4											
ROMA-värde, premeno											
ROMA-värde, postmeno											
P-CEA											
P-CA 19-9											
P-CA 15-3											
P-Tyrotropin (TSH)	* <0.01 *	0.01 *	0.01								
P-TSH, gammal				* <0.01 *	<0.01 *	0.01 *	<0.01 *	0.01 *	0.01 *	<0.01 *	0.01
P-T4, fritt NY	19	16	22								
P-T4, fritt				* 24	17	18	15	19 *	30	18 *	24
P-T3, fritt NY	6.2	6.1 *	6.6								
P-T3, fritt				* 8.0	6.1	5.2	5.5	6.0		* 6.5 *	8.0
P-TPO-ak NY											

Kvinna 55 år

- 2019 bendensitometri med T-score -2,9 ländrygg, -1,9 höft
- Fick aldrig behandling ("distriktsläkaren håller i detta")
- 2024 bendensitometri med T-score -3,1 ländrygg, -2,4 höft
- Rider, fallit av häst flera gånger, inga frakturer
- Vill fortsatt inte sänka dosen – "livskvalité" vs ökad risk
- **Vad har pat för risker?**

Risker osteoporosrelaterad fraktur (10 år)

Ålder	Utan subklinisk hypertyreos	Med subklinisk hypertyreos (TSH <0,1)
50 år	<3 %	~4–5 %
60 år	~5 %	~7–8 % (ökning med ca 30–60 %)
70 år	~12 %	~18–20 % (ökning med ca 30–60 %)

Internationella osteoporosstiftelsen (Hernlund, 2013), JAMA meta-analys (Blum, 2015), Kanis, 2000

Risker osteoporosrelaterad fraktur (10 år) !

Frakturtyp	Utan hypertyreos	Med TSH<0,1
Osteoporosfraktur	10%	16%
Höftfraktur	3%	4,8%

Risker FF (10 år) !

Ålder	Utan subklinisk hypertyreos	Med subklinisk hypertyreos (TSH <0,1)
50 år	~1–2 %	~3–5 % (ca 2–3 ggr ökad risk)
60 år	~5 %	~10–15 % (ca 2–3 ggr ökad risk)
70 år	~10–15 %	~25–30 % (ca 2–3 ggr ökad risk)

Rotterdamstudien (Heeringa, 2006), Thyroid Studies Collaboration (Collet, 2012), Sawin, 1994.

Risker total mortalitet (10 år)

Ålder	Utan subklinisk hypertyreos	Med subklinisk hypertyreos (TSH <0,1)
50 år	~5 %	~6–7 % (ökning med ca 24 %)
60 år	~12 %	~15 % (ökning med ca 24 %)
70 år	~30 %	~37 % (ökning med ca 24 %)

WHO livstabeller (bakgrundsdödlighet), Thyroid Studies Collaboration (Collet, 2012), EPIC-Norfolk/Gencer, 2012

Risker kardiovaskulär mortalitet (10 år)

Ålder	Utan subklinisk hypertyreos	Med subklinisk hypertyreos (TSH <0,1)
50 år	~2–3 %	~3–4 % (ökning med ca 30–100 %)
60 år	~6 %	~8–10 % (ökning med ca 30–100 %)
70 år	~15 %	~20 % (ökning med ca 30–100 %)

Thyroid Studies Collaboration (Collet, 2012), Gencer, 2012, WHO livstabeller

Take home message

- Behandla när riskerna med att låta tillståndet fortgå överväger riskerna med behandling
- Behandla subklinisk hypertyreos vid låg TSH ($<0,1$), hög ålder, symtom eller när riskfaktorer finns
- Avvakta vid mild TSH-sänkning hos yngre, friska och asymtomatiska patienter