

Ultraljud värdefullt komplement i utredning av tyreoidesjukdom

FÖRENKLAT ULTRALJUD PÅ ENDOKRINOLOGISK MOTTAGNING KAN SKE PÅ SÄKERT SÄTT

Mikael Lantz, docent, överläkare, VE endokrinologi, Skånes universitetssjukhus Malmö/Lund
● mikael.lantz@med.lu.se

Martin Almquist, docent, överläkare, sektionen för endokrinkirurgi, kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus Lund

Emmanouela Koutouridou, specialistläkare, VE endokrinologi, Skånes universitetssjukhus Malmö/Lund

David Pellby, över tandläkare, Neuro-radiologi, VO bild och funktion, Skånes universitetssjukhus Lund

Tereza Planck, docent, överläkare, VE endokrinologi, Skånes universitetssjukhus Malmö/Lund

Kleoniki Tsoumani, specialistläkare, VE endokrinologi, Skånes universitetssjukhus Malmö/Lund

Zoran Mijovic, överläkare, gastro-/uroradiologi, VO bild och funktion, Skånes universitetssjukhus Lund

I Sverige har patienter med misstänkt tyreoidesjukdom i första hand genomgått palpation och, i samband med besök på endokrinologisk mottagning, vid behov fått remiss till röntgen för ultraljud av tyreoidesjukdom [1]. I Skåne har användningen av ultraljud av tyreoidesjukdom successivt ökat de senaste åren. I Danmark och Europa genomför man sedan många år ultraljud av tyreoidesjukdom i samband med besök på endokrinologisk mottagning, vilket ger möjlighet att redan vid besöket lämna besked till patienten samt planera eventuell vidare utredning.

Ultraljudsresan i Malmö började i Odense för 10 år sedan med auskultation hos endokrinolog Lazlo Hegedüs som är en världsauktoritet på området. Efter detta införskaffades en ultraljudsapparat till vår mottagning. De senaste åren har intresset ökat, framför allt hos yngre kollegor, och vi använder numera regelbundet förenklat ultraljud av tyreoidesjukdom som ett komplement till palpation. Utvecklingen har skett i samarbete med röntgenkliniken. Yngre kollegor har under sin utbildning haft möjlighet att genomföra ultraljud av tyreoidesjukdom i samband med mottagningsbesök och senare vid behov diskutera sina fynd varje vecka vid en ultraljudsrond på kliniken. Ultraljud har en plats i utredningen av Graves sjukdom, subakut tyreoidit, gestationell hypertyreos, postpartumtyreoidit och amiodaroninducerad tyreotoxikos samt vid bedömning av struma med eller utan avgränsade knölar.

Utredning av endokrinologisk sjukdom i tyreoidesjukdom

Diagnosen Graves tyreotoxikos ställs vanligtvis med hjälp av tyreoidesjukdomspalpation med fynd av en diffus struma samt förhöjda nivåer av tyreoidesjukdomshormoner (fT₄, fT₃), sänkt TSH-nivå och förhöjda nivåer av tyreoidesjukdomsantikroppar (TSH-receptorantikroppar [TRAK], tyreoidesjukdomsperoxidasa [TPO]-antikroppar) [1]. Enligt internationella riktlinjer bör man med ultraljud bekräfta att det föreligger ett omväxlande isokogent och hypoekogent parenkym och ett förhöjt blodflöde mätt med doppler [2]. I samband med undersökning kan man utesluta eller påvisa adenom samt bedöma deras risk för malignitet enligt EU-TIRADS (European thyroid imaging and reporting data system) och ta ställning till eventuell finnålspunktion (se nedan), vilket rekommenderas i internationella riktlinjer. I uppföljningen av medicinsk behandling med tyreostatika (metimazol eller propyltiouracil) används förhöjda nivåer av tyreoidesjukdomsantikroppar, TRAK, som ett mått på kvarstående aktiv sjukdom. Sjukdomsaktiviteten kan också bedömas genom bestämning av blod-

flödet med dopplerultraljud, och i samband med detta parenkymets utseende, och vara ett stöd för att bedöma utläkning av Graves tyreotoxikos (Figur 1). Ultraljud av tyreoidesjukdom kan ge stöd för diagnosen Graves tyreotoxikos när TRAK saknas. Med ultraljud är det lättare att bedöma tyreoidesjukdomsstorlek, vilket kan vara viktigt vid val av behandling då stor tyreoidesjukdom minskar chansen till utläkning, varför annan behandling bör övervägas, såsom tyreoidektomi eller radiojodbehandling.

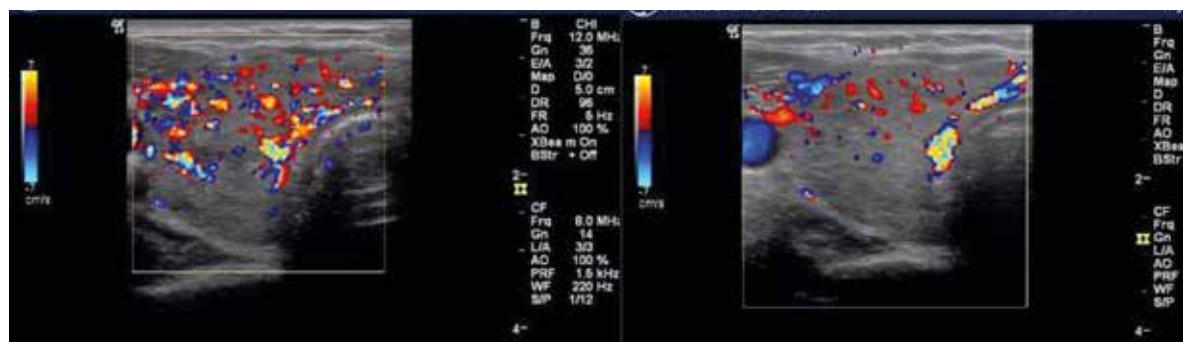
I postpartumperioden kan det vid frånvaro av förhöjda nivåer av TRAK vara svårt att skilja debut av Graves tyreotoxikos från postpartumtyreoidit med förhöjda tyreoidesjukdomshormoner. Här kan ultraljud av tyreoidesjukdom vara till hjälp i differentialdiagnostiken, då parenkymet vid en utsvämningstyreoidit har ett annat utseende än vid Graves tyreotoxikos och oftast ett normalt blodflöde bestämt med doppler.

Gestationell hypertyreos beror på hCG-stimulering av tyreoidesjukdom under slutet av första trimestern, vilken är självbegränsande och inte kräver någon specifik behandling. Tillståndet kan dock vara svårt att skilja från Graves tyreotoxikos i tidig graviditet, speciellt om tyreoidesjukdomsantikroppar saknas. Här kan ultraljud av tyreoidesjukdom underlätta differentialdiagnostiken, då man oftast finner normalt parenkym och normalt blodflöde bestämt med doppler, till skillnad från vid Graves tyreotoxikos.

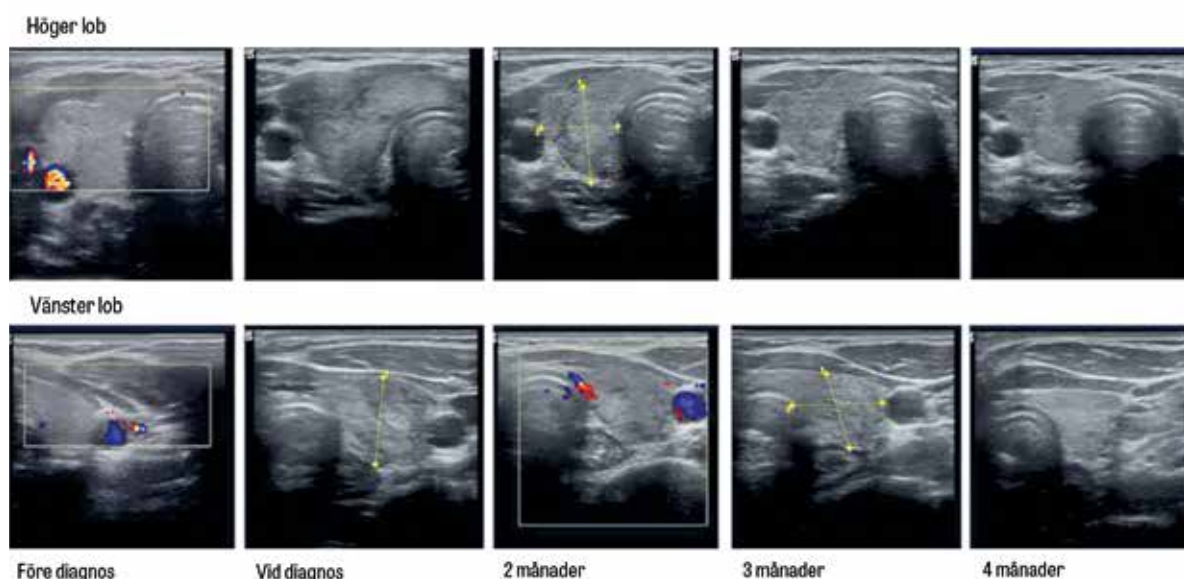
Diagnosen subakut tyreoidit kan vara lätt att

HUVUDBUDSKAP

- Ultraljud av tyreoidesjukdom vid endokrinologisk sjukdom är ett komplement till palpation och laboratorieprov.
- Ultraljud av tyreoidesjukdom har ökat kvaliteten på diagnostik och uppföljning av patienterna.
- Det är viktigt att göra ultraljud på rätt indikation för att undvika överdiagnostik av förändringar i tyreoidesjukdom.
- Vid detektion av incidentalom har vi själva kunnat utreda dessa för ställningstagande till vidare utredning med finnålspunktion på endokrinologisk mottagning.
- Ultraljud vid endokrinologisk mottagning kan ske på ett säkert sätt, men kräver utbildning för att inte öka belastningen på röntgenavdelningen.
- Patienterna har kunnat ges besked om fynden i tyreoidesjukdom direkt vid mottagningsbesöket.



Figur 1. Graves tyreotoxikos behandlad med metimazol. Före behandling (till vänster) och efter 9 månaders behandling (till höger).



Figur 2. Subakut tyreoidit. En tidigare frisk 38-årig kvinna sökte med 2 veckors anamnes innefattande ont och svullnad på höger sida av halsen, viktnedgång med 2 kg och 38,5 graders feber, där antibiotika inte hade någon effekt. Vid klinisk undersökning noterades takykardi och uttalad ömhet vid palpation av höger tyreoidaleob. Laboratorieprov visade SR 60 mm, CRP 91 mg/l, TSH 0,05 mE/l, fT4 27 pmol/l och fT3 9,3 pmol/l. Prov för TPO-antikroppar, TG-antikroppar och TRAK var negativa. Patienten behandlades med prednisolon 30 mg i nedtrappningsdos. Bilderna i övre raden visar höger lob, bilderna i nedre raden visar vänster lob. Från höger till vänster ses bilder tagna före diagnos, vid diagnos, efter 2 månader, efter 3 månader och längst till höger efter 4 månader. Bild före diagnos sparad i samband med ultraljudsutbildning för ST-läkare.



Figur 3. Normal tyreoida: isoekogen vävnad, normalt flöde (bild till vänster). Autoimmun tyreoidit: oregelbunden vävnad (bild i mitten), ökat blodflöde (bild till höger).

ställa om patienten är ömmande på halsen vid palpation, men ganska svår vid frånvaro av typiska palpationsfynd. Förhöjd sänka och förändrade tyreoideprov ökar träffsäkerheten. Vid ett asymmetriskt palpationsfynd kan ultraljud påvisa en bakomliggande malignitet. I uppföljningen av en patient

som behandlas med prednisolon i nedtrappningsdos kan utläkning av parenkymet följas med ultraljud av tyreoida (Figur 2).

Amiodaron (Cordarone), som används i förebyggande syfte vid förmaksflimmer och ventrikulära arytmier, kan ge mycket svårbehandlade tyreotoxikoser.

FAKTA 1. Indikationer för ultraljud

FÖR LÄKARE SOM PRIMÄRT HANDLÄGGER KNÖLAR I TYREOIDEA (DISTRIKTSLÄKARE, KIRURGER, ÖRONLÄKARE, ENDOKRINOLOGER):

- Nyupptäckt knöl/struma i tyreoida efter palpation. Vid sänkt TSH <0,2 mE/l i upprepade prov, överväg i första hand tyreoidaskintigrafi.
- Tillväxt av tidigare känd knöl
- Känd struma med eller utan sidoskillnad som tillväxer
- Kallt upptag vid tyreoidaskintigrafi
- Incidentalom i tyreoida efter DT, MR eller PET

TILLÄGGSINDIKATIONER FÖR ENDOKRINOLOGER SOM HAR TILLGÅNG TILL OCH GÖR ULTRALJUD PÅ MOTTAGNING:

- Graves sjukdom
- Amiodaronorsakad tyreotoxikos
- Subklinisk/lindrig klinisk hypotyreos utan autoantikroppar
- Differentialdiagnostik av gestationell hypertyreos eller Graves hypertyreos
- Postpartumtyreoidit
- Subakut tyreoidit

FAKTA 2. Klassifikation enligt EU-TIRADS

EU-TIRADS 1: Inga visualiserbara noduli – ingen finnålsaspiration.

EU-TIRADS 2: Ingen risk för malignitet – endast finnålsaspiration vid cysta som ger symtom (kan eventuellt punkteras på endokrinologisk mottagning).

EU-TIRADS 3: 2–4 procents risk för malignitet – finnålsaspiration om storlek >2 cm, annars avslutas kontrollerna. Om finnålsaspiration visar Bethesda 2 avslutas kontrollerna.

EU-TIRADS 4: 6–17 procents risk för malignitet – finnålsaspiration om storlek >1,5 cm, annars avslutas kontrollerna. Om Bethesda 2 avslutas kontrollerna.

EU-TIRADS 5: 26–87 procents risk för malignitet – finnålsaspiration om storlek >1 cm. Om Bethesda 4–6 remiss till kirurgen. Vid benign cytologi ny finnålsaspiration efter 3 månader. Förändringar <1 cm följs på mottagning, och om tillväxt sker görs ny finnålsaspiration.

Där kan ultraljud av tyreoida ge vägledning inför val av behandling: påvisandet av ett adenom eller ökat dopplerblodflöde talar för ökad syntes av tyreoidahormon, vilket innebär att behandling i första hand påbörjas med tyreostatika i hög dos. Om man finner ett normalt dopplerflöde i kombination med ett väsentligen normalt parenkym talar det för en utsvämningstyreotoxikos, vilken i första hand behandlas med kortikosteroider. Ofta föreligger dock en blandad bild som kräver båda behandlingarna.

Kronisk autoimmun tyreoidit diagnostiseras genom påvisande av förhöjd TSH-nivå och i tidig fas normala nivåer av tyreoidahormoner som efter hand sjunker. Majoriteten av fallen har förhöjda nivåer av TPO-antikroppar och/eller tyreoglobulin (TG)-antikroppar. Om TPO- och TG-antikroppar saknas kan en

FAKTA 3. Bethesda-klassifikationen

BETHESDA 1

Det finns för lite material för bedömning. Planera för ny finnålsaspiration. Om fortsatt dåligt utbyte efter totalt 2–3 punktioner så remitteras patienten till kirurgen för ställningstagande till hemityreoidektomi.

BETHESDA 2

Benigt fynd, vilket innebär att man kan avsluta utredningen förutom vid EU-TIRADS 5 (se Fakta 2). 0–3 procents risk för malignitet.

BETHESDA 3

Material finns att bedöma, men man kan inte helt säkert utesluta bakomliggande malignitet. Ny finnålsaspiration planeras. Om förnyad punktion återigen visar Bethesda 3 kan möjligen ytterligare en punktion genomföras, annars remitteras patienten till kirurgen för ställningstagande till hemityreoidektomi. 5–15 procents risk för malignitet.

BETHESDA 4

Folikulär neoplasi eller misstanke om follikulär neoplasi. Remiss till kirurgen. 15–30 procents risk för malignitet.

BETHESDA 5

Misstanke om malignitet (papillär tyreoidacancer, medullär tyreoidacancer, metastatisk cancer, lymfom). Remiss till kirurgen. 60–75 procents risk för malignitet.

BETHESDA 6

Malignt fynd (papillär tyreoidacancer, lågt differentierad tyreoidacancer, medullär tyreoidacancer, anaplastisk tyreoidacancer, skivepitelcancer, blandformer av cancer, metastaserande cancer, non-Hodgkins lymfom, övrigt). Remiss till kirurgen. 97–99 procents risk för malignitet.

finnålspunktion av parenkymet ge en typisk bild med infiltration av immunkompetenta celler. Ultraljud av tyreoida har dock fördelen att vara icke-invasivt. Man finner oftast en förstorad tyreoida med en typisk bild av små runda avgränsade hypoekogena områden (schweizerostliknande) och i tidigt skede ett ökat dopplerflöde som med tiden avtar när parenkymet blir alltmer fibrotiskt med minskande storlek hos tyreoida (Figur 3). När diagnosen är klar sker uppföljning med provtagning av tyreoidahormoner och TSH för optimering av substitutionsbehandling med levotyroxin. Några fler ultraljudsundersökningar krävs vanligtvis inte.

Sammanfattningsvis utgör ultraljud på endokrinologisk mottagning vid uppföljning av Graves tyreotoxikos ett komplement till enbart palpation av tyreoida och provtagning, då man med ultraljud har möjlighet att följa sjukdomsaktiviteten i parenkymet och ta beslut om hur länge behandling med tyreostatika ska pågå. Vid subakut tyreoidit kan man med hjälp av ultraljud bedöma utläkning av parenkymet och avpassa hur lång tid behandling med kortikosteroider ska ges. Gestationell tyreotoxikos är ett självbegränsande tillstånd, men med ultraljud kan det vara lättare att avgränsa mot Graves tyreotoxikos, särskilt om TRAK inte kan påvisas. Ibland kan diagnosen amiodaronorsakad tyreotoxikos underlättas med ultraljudsbedömning av parenkymet

och blodflöde, men ofta får man ändå utifrån klinik och prov ge både tyreostatika och kortikosteroider. Då autoimmun tyreoidit är en vanlig sjukdom som kräver livslång substitutionsbehandling med levotyroxin kan det vara viktigt att ställa rätt diagnos vid avsaknad av tyreoidaantikroppar.

Risk för identifiering av tyreoida incidentalom

Vid frikostig användning av ultraljud ökar risken för att upptäcka incidentalom i tyreoida, varför man bör vara strikt med indikationen. I Sverige har vi tillsett jod i salt sedan 1936, och joderingen ökades på 1960-talet. En studie har visat att större delen av befolkningen i Sverige har normalt jodstatus [3], vilket sannolikt påverkat förekomsten av struma och adenom i tyreoida då vi numera har en minskande incidens av toxisk knölstruma [4]. I vårt grannland Danmark upphörde man med jodering av livsmedel under en period, vilket ökade frekvensen av adenom i tyreoida samt toxisk knölstruma [5]. Efter återinförande av jodering av salt minskade detta problem [6]. I Europa finns det studier som visar att användning av ultraljud i stor skala ökar risken för upptäckt av tyreoida incidentalom, som i vissa studier upptäckts hos upp till 67 procent av de undersökta individerna [7]. Indikationerna för ultraljud bör därför vara väl definierade för att undvika fler undersökningar för patienterna och därmed krav på ökade sjukvårdsresurser (Fakta 1).

Om man finner ett adenom så bör en första bedömning avse risk för bakomliggande malignitet, vilken kan göras utifrån utseende och storlek. Den europeiska tyreoidaeföreningen (ETA) rekommenderar användning av EU-TIRADS [8], som anger risk för bakomliggande malignitet på basen av utseende och storlek på en skala 1-5, där 1 innebär avsaknad av knöl och 2-5 en ökande risk (Fakta 2). Detta ligger då till grund för behov av finnålspunktion. Fördelen med EU-TIRADS jämfört med rekommendationerna från den amerikanska tyreoidaeföreningen (ATA) [9] är att kontrollerna oftast avslutas helt om resultatet av finnålsaspiration är normalt.

Aspirat från tyreoida bedöms av cytolog enligt Bethesda-klassifikationen [10] (Fakta 3) och utgör grunden för den fortsatta handläggningen. Sedan mer än ett år tillbaka har endokrinologiska mottagningen i Malmö, i samarbete med röntgenkliniken, på försök genomfört finnålsaspiration av tyreoidaförändringar som upptäckts på vår mottagning, vilket har resulterat i att röntgenkliniken till viss del kunnat avlastas

och att patienterna kunnat få besked av patientansvarig läkare om resultat och om avslutande av kontroller eller förnyad punktion.

Om cytologsvaret varit Bethesda 1 eller 3 genomförs ytterligare punktion, men efter tre punktioner med dåligt utbyte eller oklart fynd remitteras patienterna oftast till endokrinkirurg för ställningstagande till hemityreoidektomi för att få en definitiv diagnos. Vid låg risk för malignitet har vi i utvalda fall i stället för kirurgi rekommenderat patienten nytt ultraljud på vår mottagning efter 6-12 månader.

Vid Bethesda 4-6 skickas alltid remiss till kirurgen för ställningstagande till hemityreoidektomi eller total tyreoidektomi.

Sammanfattningsvis har detektion av tyreoida incidentalom inte ökat belastningen på röntgenkliniken, då vi själva har kunnat utreda dessa för ställningstagande till vidare utredning med finnålsaspiration samt genomföra denna på endokrinologisk mottagning. Patienterna har kunnat ges besked om fynden direkt vid mottagningsbesöket, eller efter några veckor vad gäller fynd efter finnålsaspiration.

För att genomföra ultraljud vid en endokrinologisk mottagning på ett säkert sätt krävs strukturerad utbildning av mottagningens ST-läkare med instruktion om apparaten och tolkning av bilder, vilken sker på ultraljudsrudd på kliniken, samt någon form av certifiering (som vid riktat ultraljud på akutmottagning). För att fördjupa kunskapen rekommenderas kurser i samband med internationella endokrinologkonferenser. Nationella utbildningsprogram för endokrinologer kan vara en väg framåt. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2022;119:22046.

REFERENSER

- Sjöberg S, Lantz M. Sköldkörtelns sjukdomar. I: Sjöberg S, Mattson C (redaktörer). Klinisk endokrinologi. Lund: Studentlitteratur; 2015. p. 57-101.
- Kahaly G, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-86.
- Andersson M, Berg G, Eggertsen H, et al. Adequate iodine nutrition in Sweden: a cross-sectional national study of urinary iodine concentration in school-age children. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(7):828-34.
- Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2014;165(6):899-905.
- Laurberg P, Jørgensen T, Perrild H, et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspective. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):219-28.
- Krejbjerg A, Bjergved L, Bulow J, et al. Thyroid nodules in an 11-year DanThyr follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4749-57.
- Russ G, Lebouleux S, Leenhardt L, et al. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J*. 2014;3(3):154-63.
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-37.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-46.

SUMMARY

Thyroid ultrasound and its role in the investigation of thyroid disease

In Europe thyroid ultrasound has been used at outpatient endocrine clinics since many years, and in southern Sweden only during the last years. Ultrasound has a role in the investigation of Graves' disease, subacute thyroiditis, gestational thyrotoxicosis, postpartum thyroiditis, amiodarone thyrotoxicosis and goiter with or without adenoma, but adenomas are usually investigated by endocrine surgeons in Sweden. If widely used the risk for detection of incidentaloma increases. Indications have to be strictly used to avoid further investigations. If an adenoma is localized, the risk for malignancy and requirement of aspiration is estimated by use of the EU-TIRADS classification based on morphology and size. The aspirate is judged by the Bethesda classification, which determines if further investigation is needed. The use of ultrasound at the outpatient clinic has improved the diagnostic quality and follow-up of thyroid patients.