

**MODULE TWO****GRAVES' DISEASE AND SUBACUTE THYROIDITIS**

उपरोक्त डिस्कशन के आधार पर हम यह समझ सकते हैं कि किसी थायरोटॉक्सिकोसिस के केस में हाइपरथायरॉयडिज्म है अथवा नहीं, यह पहचानना कितना महत्वपूर्ण हो जाता है। इसीलिए आइये हाइपरथायरॉयडिज्म के मुख्य प्रारूप ग्रेव्स डिजीज तथा हाइपरथायरॉयडिज्म के बिना थायरोटॉक्सिकोसिस के मुख्य प्रारूप थायरॉयडाइटिस के विषय में विस्तार से समझ लेते हैं जिससे उनका मैनेजमेंट सुचारु रूप से किया जा सके।

**GRAVES' DISEASE**

Graves' Disease (GD) थायरोटॉक्सिकोसिस का प्रमुखतम (60-80%) कारण है। यह पुरुषों की अपेक्षा महिलाओं में 10 गुना अधिक पाया जाता है। यद्यपि यह किसी भी उम्र में मिल सकता है परन्तु इससे प्रभावित अधिकांश रोगी 20-50 वर्ष की उम्र के होते हैं। इसकी सम्भावना आयोडीन की पर्याप्त उपलब्धता वाले क्षेत्र (iodine sufficient zone) में रहने वाले व्यक्तियों में अधिक होती है।

**PATHOGENESIS**

GD एक ऑटो-इम्यून रोग (autoimmune disorder) है जिसमें TSH रिसेप्टर्स के विरुद्ध एंटीबॉडीज बन जाती हैं। यह एंटीबॉडीज भी दो प्रकार की हो सकती हैं। 1) Blocking antibodies जो TSH रिसेप्टर्स को ब्लॉक करके TSH द्वारा थायरॉयड ग्रंथि के उत्तेजित होने की प्रक्रिया को रोक देती हैं जिससे थायरॉयड हॉर्मोन्स का निर्माण कम हो जाता है (जैसा alrophic hypothyroidism में होता है), एवं 2) Stimulating antibodies जो TSH रिसेप्टर्स को उत्तेजित करके थायरॉयड हॉर्मोन्स का अनियंत्रित रूप से उत्पादन कराये (जैसा GD में होता है)।

GD में TSH receptor stimulating antibodies (TRAB) को thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) भी कहते हैं। यह थायरॉयड ग्रंथि को TSH के समान ही उत्तेजित करती हैं बस इन पर शरीर का कोई नियंत्रण नहीं होता। GD में उत्पन्न होने वाले विभिन्न शारीरिक लक्षण, इसी अनियंत्रित उत्तेजना का परिणाम होते हैं।

**CLINICAL MANIFESTATIONS**

GD में उत्पन्न होने वाले सभी लक्षणों को दो समूहों में बांटा जा सकता है। प्रथम, थायरॉयड हॉर्मोन्स की अधिकता (थायरोटॉक्सिकोसिस) से उत्पन्न होने वाले लक्षण एवं द्वितीय, GD के अपने विशिष्ट लक्षण। थायरोटॉक्सिकोसिस के लक्षणों को हम पहले ही समझ चुके हैं। आइये GD के विशिष्ट लक्षणों को विस्तार से समझते हैं। इनके मिलने पर GD की पहचान सुनिश्चित की जा सकती है।

### **Graves' ophthalmopathy (GO)**

थायरोटॉक्सिकोसिस में sympathetic stimulation के कारण हो रहे lid retraction के कारण आँखें उभरी हुई सी लगती हैं परन्तु वास्तव में ऐसा होता नहीं है। आँखों का वास्तव में ऑर्बिट के बाहर निकल आना exophthalmos (exo = बाहर, ophthalmo = आँख) अथवा proptosis (pro = आगे, ptosis = गिरना) कहलाता है। वैसे तो यह दोनों शब्द पर्यायवाची के रूप में प्रयुक्त होते हैं परन्तु कहीं-कहीं proptosis को केवल wide palpebral fissure के लिए प्रयुक्त किया जाता है एवं exophthalmos को वास्तव में आँखों के ऑर्बिट से बाहर निकल आने को। इसके विषय में विस्तार से हम आगे पढ़ेंगे।

**Thyroid dermopathy or pretibial myxedema** - यूं तो यह GD के मात्र 5% रोगियों में GO के साथ ही मिलता है परन्तु GO की भांति यह भी GD का विशिष्ट लक्षण (pathognomonic sign) माना जाता है। इसमें त्वचा सूजकर मोटी व लाल-बैंगनी रंग की हो जाती है जिस पर संतरे के छिलके की भांति छोटे-छोटे गड्ढे पड़ जाते हैं (peau d'orange appearance) ध्यान रहे, ब्रेस्ट कैंसर में भी स्तन के ऊपर की त्वचा भी इसी की भांति दिखती है। कभी-कभी अधिक बढ़ते हुए यह पूरे पैर में फैल कर elephantiasis (हाथी की त्वचा) के समान दिखने लगती है। पैरों में tibia के सामने प्रकट होने के कारण इसे pretibial myxedema कहते हैं। यहाँ यह myxedema शब्द हाइपोथायरॉयडिज्म से सम्बंधित होने के कारण हमें भ्रमित कर सकता है। वास्तव में त्वचा की सूजन तो myxedema (हाइपोथायरॉयडिज्म) के समान होती है परन्तु यह मिलती GD (हाइपरथायरॉयडिज्म) में है। GD के 1% से भी कम रोगियों में हाथ-पैरों के अग्रिम भाग की त्वचा भी मोटी हो जाती है जिसे thyroid acropachy (Greek akro = शीर्ष, pachy = मोटी) कहते हैं। यह clubbing के समान दिखती है।

### **LABORATORY DIAGNOSIS**

GD की डायग्नोसिस के तीन प्रमुख चरण हैं। 1) यह जानना कि थायरॉयड हॉर्मोन की अधिकता (थायरोटॉक्सिकोसिस) है या नहीं, 2) थायरॉयड हॉर्मोन की अधिकता का कारण ग्रंथि द्वारा अधिक मात्रा में निर्माण होना (हाइपरथायरॉयडिज्म) है अथवा नहीं, एवं 3) थायरॉयड हॉर्मोन के अधिक

निर्माण होने का कारण ऑटोइम्यून (GD) है अथवा नहीं।

थायरोटॉक्सिकोसिस की पहचान के लिए TFT एवं हाइपरथायरॉयडिज्म की पहचान के लिए रेडियोन्यूक्लाइड स्कैन के विषय में हम पहले ही समझ चुके हैं। GD, जो एक ऑटोइम्यून रोग है, उसकी पुष्टि के लिए इसके तीसरे बिंदु, ऑटोइम्यूनिटी की पहचान के लिए TSH receptor antibodies (TRAb) की मदद ली जा सकती है। परंतु इसके मंहगे होने एवं प्रत्येक लैब में उपलब्ध न होने के कारण इसका उपयोग अधिकांशतयः रिसर्च कार्यों में ही हो पाता है।

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

GD की क्लिनिकल डायग्नोसिस को चार प्रमुख लक्षणों के सम्मिलित रूप से उपस्थित होने के आधार पर बनाया जा सकता है -1) biochemical thyrotoxicosis, 2) diffuse goiter, 3) ophthalmopathy एवं 4) रोगी अथवा उसके परिवार में अन्य autoimmune disorders की उपस्थिति। परन्तु सभी रोगियों में इन सभी का मिलना आवश्यक नहीं। ऐसे में रेडियोन्यूक्लाइड स्कैन ही इसकी पुष्टि का आधार बनता है। थायरोटॉक्सिकोसिस के अनेक लक्षण acute anxiety, panic attack एवं pheochromocytoma paroxysm से मिलते जुलते लगते हैं। इसी प्रकार, विना किसी विशिष्ट लक्षण के वजन घटने पर अनियंत्रित डायबिटीज एवं कैंसर की सम्भावना को भी ध्यान में रखना आवश्यक है।

### CLINICAL COURSE

**Without treatment** - GD के रोगियों में चार प्रकार के परिणाम हो सकते हैं। 1) Progression - रोग बढ़ता जाए, 2) Remission - हलका रोग अपने आप ही ठीक हो जाये, 3) Remissions and relapses- यह ठीक हो जाए परन्तु फिर उभर आये एवं 4) Hypothyroidism - कुछ समय हाइपरथायरॉयडिज्म रहने के बाद यह स्वयं ही हाइपोथायरॉयड अवस्था में पहुँच जाये।

**After treatment** - GD के रोगियों में तीन प्रकार के परिणाम हो सकते हैं। 1) Persistent remission - लगभग 1-2 वर्ष के उपचार के बाद वह दवाएं बंद होने के बाद भी लम्बे समय तक के remission में बने रहे, 2) Lack of remission - अनेक वर्षों के उपचार के बाद भी उनमें remission उत्पन्न न हो, एवं 3) Hypothyroidism Remission में आने के बाद कुछ (15%) व्यक्तियों में 10-15 वर्षों के पश्चात् स्वतः ही हाइपोथायरॉयडिज्म उत्पन्न हो जाए।

**GO** - GO से प्रभावित व्यक्तियों में उपचार के परिणाम थायरोटॉक्सिकोसिस एवं ऑपथैलमोपैथी पर भिन्न-भिन्न होते हैं। थायरोटॉक्सिकोसिस के सफलतापूर्वक नियंत्रण में आने के पश्चात् 1)

अधिकांश व्यक्तियों में GO के लक्षण क्रमशः कम होते जाते हैं, 2) कुछ व्यक्तियों में यह पूर्ववत् बने रहते हैं एवं इनमें कोई सुधार दिखता, एवं 3) कुछ व्यक्तियों में यह पहले से भी अधिक बढ़ जाते हैं। इस प्रकार से GO के लक्षणों में सुधार के विषय में कोई पूर्वानुमान लगाना अत्यंत कठिन होता है। उपचार के दौरान दवाओं की ओवरडोज से थायरॉयड हॉर्मोन्स के अत्यधिक घट जाने से यदि हाइपोथायरॉयडिज्म उत्पन्न हो जाती है तब TSH के बढ़ने से ग्रंथि के आकार में वृद्धि (गॉयटर) एवं GO में वृद्धि की सम्भावना बढ़ जाती है।

इसीलिए GO के उपचार के समय इस तथ्य का विशेष रूप से ध्यान चाहिए कि थायरॉयड हॉर्मोन्स के स्तर सामान्य सीमाओं के मध्य में ही रहें एवं सीमा से कम न होने पाएं। इसी कारण से GO में RAI थिरैपी निषिद्ध (contraindicated) है क्योंकि RAI के पश्चात् हाइपोथायरॉयडिज्म अवश्यंभावी है। इनके अतिरिक्त, धूम्रपान करने वाले व्यक्तियों में भी धुएं के संपर्क में आने से GO के बढ़ने की सम्भावना भी बढ़ जाती है।

### **SUBACUTE THYROIDITIS**

इसे granulomatous, viral अथवा de Quervain's thyroiditis भी कहते हैं। Postpartum thyroiditis भी इसी का एक प्रारूप है जिसमें पीड़ा न होने के कारण इसे painless अथवा silent thyroiditis भी कहा जाता है। अपने नाम के अनुरूप यह क्रमशः आरम्भ होते हुए धीरे-धीरे बढ़ने वाला (gradual onset and slowly progressive) रोग है। अन्य थायरॉयड सम्बंधित रोगों की भांति यह भी पुरुषों की अपेक्षा महिलाओं (मुख्यतः 30-50 वर्ष की उम्र में 3-4 गुना अधिक संख्या में पाया जाता है।

### **PATHOPHYSIOLOGY**

अधिकांश वायरल एवं ट्यूबरक्युलर इन्फेक्शन्स की भांति SAT में भी थायरॉयड ग्रंथि में inflammatory infiltrate मिलते हैं। जिनमें multinucleate giant cells भी मिल सकती हैं। कुछ समय पश्चात् यह granuloma का रूप भी ले सकते हैं जिसके कारण इन्हें granulomatous thyroiditis भी कहते हैं। लम्बे समय के बाद इनमें फाइब्रोसिस भी हो सकती है।

### **Phase of destructive thyrotoxicosis**

थायरॉयड ग्रंथि में बीच-बीच में फैले यह infiltrates, थायरॉयड फॉलिकल्स को क्षति पहुँचाते हैं जिससे उनमें संग्रहित थायरोग्लॉब्युलिन एवं थायरॉयड हॉर्मोन्स, रक्त में लीक हो जाते हैं। इससे रक्त में T3 एवं T4 बढ़ जाते हैं एवं इनके निगेटिव फ्रीडबैक से सीरम TSH घट जाता है। रक्त में T3

एवं 14 के बढ़ने से कभी-कभी टॉक्सिक लक्षण भी उत्पन्न होने लगते हैं। थायरॉयड फॉलिकल्स में हुई क्षति के फलस्वरूप अत्यधिक मात्रा में निकले थायरॉयड हॉर्मोन्स से उत्पन्न हुई इस स्थिति को destructive thyrotoxicosis कहते हैं।

**Phase of hypothyroidism** - जहाँ एक ओर थायरॉयड ग्रंथि में संग्रहित थायरॉयड हॉर्मोन्स के लीक हो जाने से ग्रंथि में हॉर्मोन्स का भण्डार समाप्त हो जाता है वहीं दूसरी ओर फॉलिकल्स को हुई inflammatory insult के कारण उनमें हॉर्मोन्स के उत्पादन की प्रक्रिया धीमी पड़ जाती है अथवा रुक जाती है। इससे आरम्भ में लीक हुये हॉर्मोन्स के क्रमशः समाप्त हो जाने के पश्चात् थायरॉयड हॉर्मोन्स की कमी होने लग जाती है। ध्यान रहे, की हाफ लाइफ लगभग 8 दिन होती है जिसके अनुसार इसका प्रभाव समाप्त होने में लगभग 40 दिनों समय लगता है।

**Phase of recovery** - समय के साथ-साथ inflammatory process के घटने से थायरॉयड ग्रंथि, उपरोक्त क्षति से क्रमशः उबरने का प्रयास करती है। इससे हॉर्मोन्स के उत्पादन के पुनः आरम्भ होने से थायरॉयड हॉर्मोन्स के स्तर पुनः सामान्य होने लगते हैं।

## CLINICAL MANIFESTATIONS

**Local features** - SAT से प्रभावित अधिकांश रोगी गले के अगले भाग में दर्द एवं सूजन के लिए दिखाने आते हैं जिसमें थायरॉयड से आरम्भ होता हुआ दर्द, जबड़े एवं कान तक जा सकता कभी कभी इसके साथ हल्का बुखार भी हो सकता है। अधिकांशतयः यह लक्षण किसी upper respiratory infection (URI) के बाद आरम्भ होते हैं, आरम्भ में हलके होते हैं एवं क्रमशः कई दिनों तक बढ़ते जाते हैं। कभी कभी यह acute thyroiditis की भांति ही एकाएक आरम्भ होते हैं एवं इनके पूर्व के किसी URI की जानकारी, हलके होने के कारण याद नहीं आती। परीक्षण (palpation) के द्वारा tender goiter की पुष्टि की जा सकती है। Acute thyroiditis की भांति erythema, severe tenderness अथवा tender lymphadenopathy इनमें नहीं मिलते।

**Systemic features**-SAT की विभिन्न अवस्थाओं के अनुरूप प्रारम्भ में ही दिखाने आये व्यक्तियों में घबराहट, हड़बड़ी, धड़कन, कम्पन एवं अत्यधिक गर्मी लगने जैसे थायरोटॉक्सिकोसिस के लक्षण मिल सकते हैं जबकि कुछ दिनों के बाद आये व्यक्तियों में थकान, सुस्ती, कब्ज, शरीर में अकड़न एवं दर्द, अत्यधिक ठण्ड लगने इत्यादि हाइपोथायरॉयडिज्म के लक्षण मिल सकते हैं।

## NATURAL HISTORY OF DISEASE

वायरल एवं ट्यूबरक्युलर इन्फेक्शन्स के ठीक होने अथवा प्रसव के पश्चात समय बीतते जाने से

उपरोक्त लक्षणों में क्रमशः कमी आती जाती है एवं अधिकाँश (लगभग 85%) व्यक्ति 1-2 माह में पूर्णरूप से स्वस्थ हो जाते हैं। आरम्भ में ही थायरॉयड ग्रंथि को काफी क्षति पहुँच चुकी होने की स्थिति में लगभग 15% व्यक्ति इससे पूर्णरूप से उबर नहीं पाते जिससे वे सदा के लिए हाइपोथायरॉयड ही रह जाते हैं। कभी कभी यह थायरॉयडिटास अनेक महीनों तक बनी रहती है एवं इसमें टॉक्सिक एवं हाइपोथायरॉयड अवस्थाओं के अनेक उतार-चढ़ाव आते रहते हैं।

## DIAGNOSIS

**ESR and blood counts** - का बढ़ा होना इनका विशिष्ट लक्षण है। साथ ही WBC counts कुछ बढ़े हो सकते हैं।

**Radionuclide Scan** - ध्यान रहे, थायरॉयडाइटिस की सभी अवस्थाओं में थायरॉयड फॉलिकल्स की कार्यक्षमता घट जाती है। इसकी टॉक्सिक अवस्था में भी रक्त में थायरॉयड हॉर्मोन्स के स्तर वास्तव में इन हॉर्मोन्स के फॉलिकल्स से लीक हो जाने के कारण से बढ़ते हैं, उनके RAIU) अथवा Tc99m अपटेक, सामान्य से कम (<5%) ही होता है।

Raised ESR एवं low RAIU ही SAT के विशिष्ट लक्षण (pathognomonic features) माने जाते हैं। अन्य जांचों से SAT की डायग्नोसिस एवं अन्य रोगों से विभेद करने (differential diagnosis) में विशेष मदद नहीं मिलती। फिर भी रोग को समझने की दृष्टि से इनका वर्णन करना उचित होगा।

**Thyroid function test** - SAT के विभिन्न चरणों के अनुरूप, प्रारम्भ में इनमें थायरोटॉक्सिक लक्षण (raised T3, T4 एवं suppressed TSH) मिलते हैं, इसके पश्चात हाइपोथायरॉयडिज्म के लक्षण (low T3, T4 एवं elevated TSH) मिलते हैं जो अंततः सामान्य (euthyroid) जांचों (normal T3, T4 एवं normal TSH) में परिवर्तित हो जाते हैं।

**Antithyroid antibodies** - यूँ तो किसी भी थायरॉयडाइटिस की भांति SAT में भी एंटीथायरॉयड एंटीबॉडीज मिल सकती हैं परन्तु यहाँ इनकी सम्भावना अपेक्षाकृत कम होती है। इसके अन्य प्रारूपों, जैसे postpartum thyrodiitis एवं Hashimoto's thyroiditis में इनकी सम्भावना एवं मात्रा अधिक होती है।

**FNAC** - SAT के अधिकाँश रोगियों में FNAC की आवश्यकता नहीं पड़ती परन्तु कभी कभी रक्तस्राव अथवा कैंसर की सम्भावना को दूर करने के लिए इसे किया जा सकता है। इसमें आरम्भ में inflammatory infiltration एवं multinucleate giant cells, कुछ दिनों पश्चात ग्रैनुलोमा का निर्माण एवं लम्बे समय के बाद फाइब्रोसिस मिल सकती है।

## MANAGEMENT

**Symptomatic management** - बुखार के लिए antipyretics एवं analgesics दर्द एवं हलके (aspirin 600 मिग्रा दिन में तीन बार अन्य NSAIDs) का उपयोग किया जा सकता है।

लक्षणों के गंभीर होने की स्थिति में कुछ समय के लिए स्टेरॉयड चिरैपी (prednisolone 15-40 मिग्रा प्रतिदिन) का भी प्रयोग किया जा सकता है जिसे 6-8 सप्ताह में क्रमशः घटाते हुए बंद कर देते हैं। ध्यान रहे, स्टेरॉयड की मदद केवल लक्षणों को घटाने के लिए ली जा सकती है, रोग की स्वाभाविक परिणति (natural history) एवं स्वास्थ्य लाभ पर इसका कोई प्रभाव नहीं मिलता।

टॉक्सिक अवस्था के दौरान धड़कन एवं कम्पन में आराम के लिए beta blockers (propranolol 20-40 मिग्रा दिन में तीन या चार बार) का प्रयोग किया जा सकता है।

**Thyroid specific therapy** - हम जान चुके हैं कि SAT के आरंभिक दिनों में थायरोटॉक्सिकोसिस के लक्षण उत्पन्न हो सकते हैं। ऐसे में यह विचार उठना स्वाभाविक है कि ऐसे में ATD (carbimazole अथवा methimazole) के प्रयोग के द्वारा इसे दबा क्यों न दिया जाए। यहाँ यह ध्यान रखना आवश्यक है कि ATD तो थायरॉयड हॉर्मोन्स के उत्पादन को घटाती हैं जो यहाँ पहले से ही फॉलिकल्स को हुई क्षति के कारण घटा हुआ है। अतः ऐसे रोगियों में ATD का प्रयोग करने से उनमें रिकवरी के दौरान आरम्भ होने वाला हॉर्मोन्स का उत्पादन ही दब जाएगा और रोगी हाइपोथायरॉयड ही रह जाएगा। अतः इन रोगियों में ATD का प्रयोग निषिद्ध (contraindicated) होता है। अतः SAT में थायरोटॉक्सिकोसिस के लक्षणों में आराम के लिए beta blockers का प्रयोग ही उचित है।

इसी प्रकार SAT की हाइपोथायरॉयड अवस्था में थायरॉक्सिन थिरैपी का विचार भी स्वाभाविक ही है। वास्तव में हाइपोथायरॉयडिज्म के लक्षणों के सामान्य से अधिक होने पर थायरॉक्सिन की थोड़ी मात्रा (50-100 mcg प्रतिदिन) का प्रयोग कुछ समय तक किया जा सकता है जिसे हॉर्मोन्स के उत्पादन के आरम्भ होने के साथ क्रमशः घटाकर बंद कर सकते हैं। ध्यान रहे, अधिकांश रोगियों में यह हाइपोथायरॉयड अवस्था भी क्षणिक ही होती है जो 1-2 माह में स्वतः ही ठीक हो सकती है। यदि इन रोगियों में थायरॉक्सिन थिरैपी को जारी रखा जाए तो यह TSH को दबा कर थायरॉयड फॉलिकल्स के regeneration में बाधा उत्पन्न कर सकता है।