

## Hyperthyroidism and Graves' disease

เรียบเรียงโดย นพ.ปิยบุตร จีระพงษ์อุดม

ที่ปรึกษา อ.นพ.ชัยพร สุวิชากุล

### Hyperthyroidism and Graves' disease

#### Definition of thyrotoxicosis and hyperthyroidism

- Thyrotoxicosis คือกลุ่ม metabolic disease ที่มี serum T3 T4 สูงขึ้น ทำให้เกิดอาการของไทรอยด์เป็นพิษ โดยอาจเกิดจากการสร้าง หรือหลังเพิ่มขึ้นของตัวต่อมไทรอยด์เมื่อมีปัจจัยอื่นมากระตุ้น หรือมีการรั่วของไทรอยด์ฮอร์โมนออกจากต่อมไทรอยด์ หรือมาจาก tumor อื่นที่ทำให้มีไทรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มสูงขึ้นโดยไม่เกี่ยวกับต่อมไทรอยด์ ดังนั้น เราสามารถแบ่งออกเป็นสองกลุ่มใหญ่คือกลุ่มที่มีการสร้างและหลั่งฮอร์โมนออกจากต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้น และกลุ่มที่สาเหตุไม่ได้มาจากต่อมไทรอยด์
- Hyperthyroidism คือภาวะที่ต่อมไทรอยด์สร้างและปล่อยฮอร์โมนออกมามากเกินไป ส่งผลให้ระบบต่างๆของร่างกายทำงานผิดปกติ เกิดอาการของไทรอยด์เป็นพิษ

#### การวินิจฉัย hyperthyroidism

- อาการและอาการแสดงของ hyperthyroidism  
มือสั่น ใจสั่น เหนื่อยง่าย เหงื่อออกง่าย ชี้อ่อน ทานมากแต่น้ำหนักลด ชี้นิ่งหงุดหงิด นอนไม่หลับ ถ่ายเหลว ถ่ายบ่อย ผู้ป่วยบางรายอาจมีหัวใจเต้นผิดปกติ แบบ Atrial fibrillation หรือมี congestive heart failure ได้
- Physical exam : tachycardia, systolic hypertension with wide pulse pressure, warm, moist and smooth skin, lid lag, tremor, muscle weakness  
Specific sign of Graves : exophthalmos, thyroid dermopathy (pretibial myxedema), thyroid bruit, thyroid acropachy (clubbing of finger)



Fig. 1 Exophthalmos

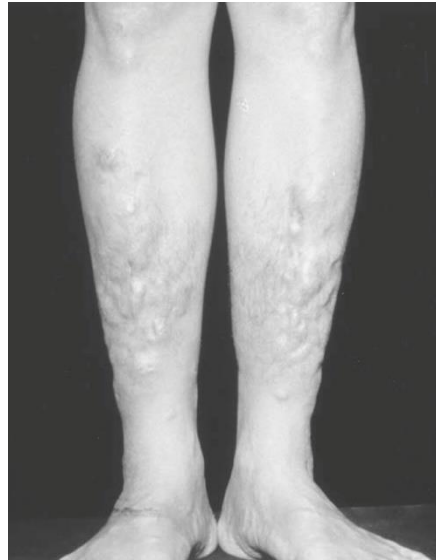


Fig. 2 Thyroid dermopathy or pretibial myxedema

#### Investigation in hyperthyroidism

1. Thyroid function test : TSH ต่ำ, T3สูง, T4 สูง
2. Autoantibody studies :
  - 1.) Anti-TPO antibody เป็น most specific ของโรคกลุ่ม Autoimmune thyroiditis, โดยจะสูงขึ้นใน Graves' disease และมีค่าต่ำหรือตรวจไม่พบใน Toxic multinodular goiter, Toxic adenoma
  - 2.) Thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) สูงขึ้นใน Grave disease
  - 3.) Radioactive iodine uptake (RAIU) สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ Increase Hormone Synthesis (Increase RAIU), release of preformed hormone (decreased RAIU) ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Radioactive iodine uptake (RAIU) pattern

| Increase Hormone Synthesis<br>(Increase RAIU)                                                                                              | Release of Preformed Hormone<br>(Decreased RAIU)                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Graves' disease (Diffuse toxic goiter)<br>Toxic multinodular goiter<br>Toxic adenoma (Plummers disease)<br>TSH-secreting pituitary adenoma | Thyroiditis – Acute phase of Hashimoto<br>thyroiditis, Subacute thyroiditis<br>Drug induced – Amiodarone<br>Thyroid cancer<br>Struma ovarii (monodermal terotoma)<br>Hydatidiform mole<br>Factitious thyrotoxicosis |

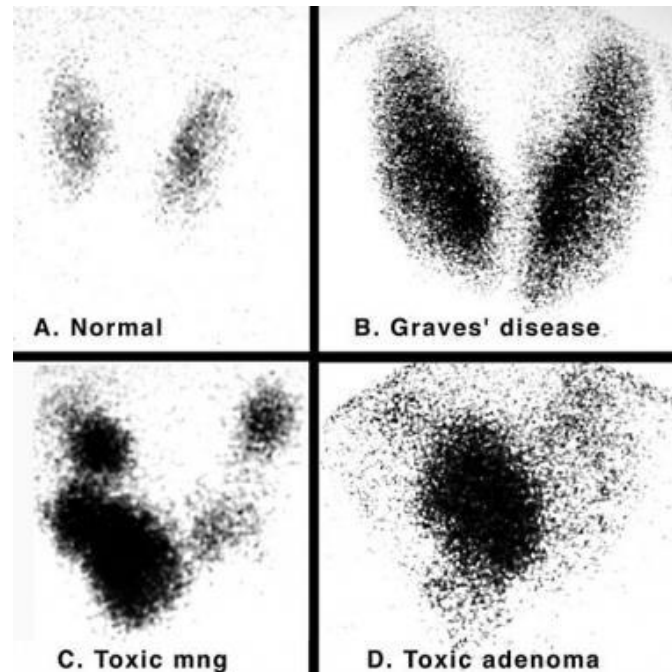


Fig.3 ตัวอย่าง radioactive iodine uptake (RAIU)

สาเหตุของภาวะ thyrotoxicosis แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

1.increase radioiodine uptake over the neck(มีการสร้างฮอร์โมนเพิ่มขึ้น)

Graves' disease, trophoblastic disease, TSH-mediated hyperthyroidism, Toxic multinodular goiter, Toxic adenoma

2.near-absent radioiodine uptake over the neck(ไม่มีการเพิ่มขึ้นของการสร้างฮอร์โมน)

Thyroiditis, amiodarone induced thyroiditis, factitious (iatrogenic) thyrotoxicosis, struma ovarii, extensive metastases from Follicular thyroid carcinoma

กล่าวคือ ภาวะ Hyperthyroidism คือภาวะที่ร่างกายมีไทรอยด์ฮอร์โมนมากขึ้น ซึ่งสาเหตุมาจากตัวต่อมไทรอยด์ที่ผลิตและหลั่งฮอร์โมนออกมามากเกินไป ส่วนภาวะ thyrotoxicosis คือภาวะที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนมากขึ้น ซึ่งอาจไม่ได้มาจากการสร้างหรือหลั่งฮอร์โมนเพิ่มขึ้นของต่อมไทรอยด์ ดังนั้น จึงกล่าวได้ว่า Thyrotoxicosis ไม่ใช่ Hyperthyroidism

Cause of hyperthyroidism

1. Primary hyperthyroidism

Graves' disease เป็น most common, toxic nodular disease เช่น toxic multinodular goiter, toxic adenoma

## 2. Secondary hyperthyroidism

มีปัจจัยอื่นมากระตุ้นให้ตัวต่อมไทรอยด์ทำงานมากขึ้น เช่น Trophoblastic disease, anterior pituitary adenoma หรือ TSH-producing pituitary adenoma ทำให้มีการสร้างและหลั่งไทรอยด์ฮอร์โมนออกมามากขึ้น ดังนั้นในโรคนี้ การผ่าตัดจึงเน้นไปในส่วนของ pituitary gland

ตารางที่ 2 Hyperthyroidism

|                                                | Graves' disease            | Toxic multinodular goiter | Toxic adenoma        |
|------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------|
| Age                                            | Middle age                 | >50 yr                    | 30 – 40 yr           |
| Graves' ophthalmopathy                         | Most common                | Less common               | Less common          |
| Clinical of hyperthyroidism, thyroid acropachy | Overt<br>T3, T4 สูง TSHต่ำ | Subclinical               | Subclinical          |
| Radioiodine reuptake                           | Increase                   | Subclinical               | Subclinical          |
| Thyroid scan                                   | Generalized uptake         | Multiple focal uptake     | Single nodule uptake |
| TSH receptor activity                          | Mostly high titer          | Mostly negative           | Mostly negative      |

### Graves' disease

Graves' disease เป็นโรคทาง autoimmune ที่ทำให้ต่อมไทรอยด์ทำงานเพิ่มมากขึ้น

#### Circumstances in Graves' disease (GD)

- Graves' disease in adults
- Graves' disease in pregnancy
- Graves' disease in children

#### Treatment options in Graves' disease

- Medical treatment
- Radioiodine ablation treatment (RAI)
- Surgical treatment

Graves' disease in adults มักตอบสนองต่อยาดี มี 60% remission ในระยะเวลา 1.5 – 2 yr ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรเริ่มด้วยการรักษาด้วยยาก่อนเสมอ โดยให้นานจนกว่าจะ Euthyroid แล้วจึงลดยา จนหยุดยาได้ แล้วนัดมาติดตามอาการต่อเนื่อง

#### Factors have to consider for surgery management

- Disease factor
- Patient factor
- Doctor factor

1. Disease factor

Factors affecting remission อายุ, เพศ, ระดับ TFT เมื่อวินิจฉัย, antibody สูงขึ้น, ขนาดของต่อมไทรอยด์

Symptoms causing by thyroid gland — compressive symptoms, Graves' ophthalmopathy (lid retraction, diplopia)

Severity of Graves' disease ความรุนแรงของโรค

Suspected Thyroid cancer (<1%) สงสัยมะเร็งของต่อมไทรอยด์

Uncontrolled hyperthyroidism การควบคุมภาวะไทรอยด์เป็นพิษได้ผลดีหรือไม่

Contraindication for antithyroid drugs มีข้อห้ามสำหรับการรักษาด้วยยาหรือไม่

2. Patient factor

Underlying disease โรคประจำตัว

Previous surgery or RT at neck ประวัติการผ่าตัดหรือการฉายแสงที่บริเวณคอ

Desire to be pregnant ผู้ป่วยมีความประสงค์จะตั้งครรภ์ใน 4-6 เดือน

Being pregnant or lactating women กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

Patient preference ความต้องการของผู้ป่วย

3. Doctor factor

Surgeon expert ประสบการณ์ ความสามารถของแพทย์

Facility of the institutes ความพร้อมของสถานพยาบาล

Indication for medical treatment

1. มีโอกาส remission สูงในผู้หญิงสูงอายุ, thyroid function test ไม่สูง
2. Rapid response with medical treatment คือตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ในขนาดเริ่มต้น สามารถให้ medical treatment เป็น definite treatment ได้
3. Limited life expectancy มีอายุขัยอีกไม่นาน
4. Have underlying disease increasing risk of GA มีความเสี่ยงต่อการต้อตาสูง
5. Previous surgery or RT at neck & not desire to underwent RAI เคยได้รับการผ่าตัดหรือการฉายรังสีบริเวณคอ มาก่อน และผู้ป่วยไม่สามารถรักษาด้วยวิธี RAI ได้
6. Moderate to severe or sight-threatening Graves ophthalmopathy (GO) & have C/I for surgery or not desire to underwent surgery มีอาการของ Graves ophthalmopathy (GO) มาก และมีข้อห้ามสำหรับการผ่าตัด หรือผู้ป่วยไม่ประสงค์ผ่าตัด

## Surgical management

- Surgical management of Grave disease in adult
- Ablative treatment as same as RAI คือ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ให้อาแล้วไม่ดีขึ้น หยุดยา ลดยาไม่ได้ จะใช้ยาเป็น bridging therapy คือให้ยาเท่าที่คนไข้จะตอบสนอง หรือจน euthyroid ถ้าทำได้ (แต่ลดยาหรือหยุดยา คนไข้จะกลับมาเป็น hyperthyroid ซ้ำ) แล้วไปให้การรักษารูปแบบ ablative treatment
- ข้อได้เปรียบของการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อ RAI
  1. สามารถควบคุมภาวะ hyperthyroidism ได้ภายในเวลาอันสั้นเพียงไม่กี่วัน
  2. ในศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (high-volume surgeon) โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดต่ำ
  3. การ recurrence hyperthyroidism หรือการเกิดภาวะ hypothyroidism ขึ้นอยู่กับปริมาตรของ thyroid remnants

## Indication for surgery

1. Low remission rate โอกาสรักษาด้วยยาแล้วได้ผลต่ำ
2. Require ablative treatment eg. Recurrence or persistent hyperthyroidism after RAI or medical treatment ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วย ablative treatment เนื่องจากมี recurrence หรือ persistent hyperthyroidism หลังการรักษาด้วย RAI หรือ medical treatment
3. Compressive symptoms โดยเฉพาะ thoracic inlet obstruction ไม่ควรให้ RAI เพราะหลัง RAI จะทำให้ tissue ยิ่งบวมมากขึ้น
4. Retrosternal หรือ substernal goiters
5. Suspected thyroid cancer or parathyroid disease requiring surgery ผู้ป่วยมีอาการสงสัยมะเร็งของต่อมไทรอยด์ หรือมีภาวะอื่นที่ต้องได้รับการผ่าตัด
6. Active and moderate to severe or sight threatening Graves ophthalmopathy มีอาการของ Graves ophthalmopathy รุนแรง
7. Large thyroid gland (>80gm) ต่อมไทรอยด์ขนาดใหญ่ การรักษาด้วย RAI จะต้องใช้ยาขนาดสูง และจะทำให้เกิด side effect เพิ่มขึ้น
8. Desire to be pregnant with 4-6 mo of lactating women ผู้ป่วยต้องการตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร
9. Want rapid control of hyperthyroidism in pregnant women (2<sup>nd</sup> trimester) ต้องการควบคุมภาวะ hyperthyroidism ในหญิงตั้งครรภ์
10. Who has contraindication to antithyroid drugs มีข้อห้ามสำหรับการรักษาด้วยยา

## Preoperative preparation

ให้การรักษาดูด้วยยาเพื่อให้ได้ euthyroidism ก่อนการผ่าตัด เพื่อป้องกันการเกิด thyroid storm ในรายที่ก้อนใหญ่ และรักษาดูด้วยยาไม่ได้ผล สามารถให้ SSKI (potassium iodide) and Lugol's solution เพื่อควบคุม hyperthyroidism หรือป้องกันการเกิด thyroid storm ได้

โดยข้อดีของ SSKI (potassium iodide) และ Lugol's solution

1. สามารถช่วยควบคุมภาวะ hyperthyroidism
2. ช่วยให้ต่อมไทรอยด์แข็งตัวมากขึ้น ช่วยให้การผ่าตัดทำได้ง่ายขึ้น
3. ลดการมีเลือดมาเลี้ยงบริเวณต่อมไทรอยด์ ช่วยลด bleeding ในขณะที่ผ่าตัดได้

ข้อเสียคือ

ถ้าให้เกิน 1-2 สัปดาห์ก่อนผ่าตัด จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด recurrent hyperthyroidism ได้

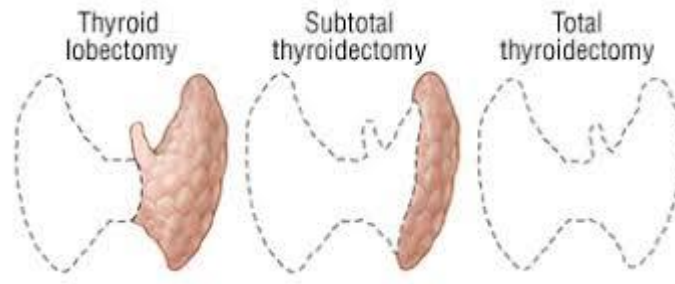


Fig. 4 Thyroidectomy

Surgical techniques

1. Total thyroidectomy (TT)

ลดโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำ แต่ผู้ป่วยต้องกินยา thyroid hormone supplement ตลอดชีวิต

2. Subtotal thyroidectomy (STT)

Bilateral subtotal thyroidectomy เหลือเฉพาะ posterior capsule ทั้งสองข้าง

Hartley-Dunhill's thyroidectomy ตัด lobectomy 1 ข้าง แล้วอีกข้างทำ subtotal เหลือ posterior capsule เป็น thyroid remnant ไว้

ข้อดีของ subtotal thyroidectomy

1. ถ้าเหลือ thyroid remnant มากพอจะลดโอกาสที่จะต้องทานยา thyroid hormone supplement ได้
2. ในแพทย์ที่ไม่เชี่ยวชาญจะลดโอกาสการเกิด postoperative complication ได้

ข้อเสียของ subtotal thyroidectomy

หากเกิดการ recurrence และผู้ป่วยต้องทำการผ่าตัดซ้ำ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด postoperative complications ประมาณ 3-10 เท่า

Subtotal thyroidectomy ปลอดภัยกว่าการทำ total thyroidectomy ในคนไข้ที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด แต่การมี thyroid remnant ทำให้เพิ่มโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำได้

Factor that increase risk of recurrent hyperthyroidism in patients who underwent subtotal thyroidectomy คือ อายุน้อย, เพศชาย, ต่อมไทรอยด์ขนาดใหญ่ >200 gm

ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวควรทำการผ่าตัดแบบ total thyroidectomy หรือส่งต่อไปพบ high volume surgeon

Total thyroidectomy vs Subtotal thyroidectomy in high volume center

Urmas L et al

50 patients

STT group มี total remnant 2 – 4 gm

No difference in rate of postoperative complication

No incidence of recurrent hyperthyroidism

In STT group 66.7% developed hypothyroidism

Scoutt M et al

136 patients

STT group มี total remnant 6 gm

In STT group 30% developed recurrent hyperthyroidism within first year after surgery

While no recurrent hyperthyroidism in NT and TT group

No difference in rate of postoperative complication in all 3 groups

ดังนั้นในการผ่าตัด subtotal ไม่ควรเหลือไทรอยด์เกิน 6 gm เพราะยังเกิดการ recurrent ได้

Palit TK et al

Meta-analysis 7241 patients

7.9% in STT group          Developed recurrent hyperthyroidism

No recurrent hyperthyroidism in TT group

No difference in rate of postoperative complication

Every 1 gm of the left thyroid remnant

8.9% decrease in hypothyroidism

6.9% increase in euthyroid

ATA guidelines 2017

If surgery is chosen as the definite therapy for Graves' disease

“Near-total or Total thyroidectomy is the procedure of choice in high-volume thyroid surgeons”

Postoperative complication

Hematoma < 0.5%

Postoperative hypocalcemia < 1%

Injury of recurrent or superior laryngeal nerve < 2%

Decrease recurrent hyperthyroidism rate

## Graves' disease in pregnancy and surgical management

- Antithyroid drug contraindication
- RAI Contraindication in pregnancy (iatrogenic effect)

ดังนั้นในผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์และมีข้อห้ามของการรักษาด้วยยาจำเป็นต้องให้การรักษาด้วย thyroidectomy และแนะนำให้ทำการผ่าตัดในไตรมาสที่สอง เพราะมีโอกาสเกิด preterm labor 5% , โดยในไตรมาสที่สาม มีโอกาสเกิด preterm labor สูงกว่า และในไตรมาสแรก มีโอกาสเกิด teratogenic effect และ abortion สูงกว่าในไตรมาสแรก

## Graves' disease in children

ในเด็กมีโอกาสเกิด remission หลังหยุดยาเหลือเพียง 20-30% ในปีแรก ขณะที่ผู้ใหญ่อยู่ที่ 60% ดังนั้นในเด็ก จึงแนะนำให้รักษาด้วยยาก่อนเสมอ ให้นานประมาณ 1-2 ปี ถ้าได้ผลดีให้ลดยา หยุดยา และนัดติดตามอาการสม่ำเสมอ และหากให้ยาแล้วไม่ได้ผล ต้องพิจารณา radioactive iodine หรือการผ่าตัด แต่แนะนำให้ทำเมื่ออายุมากกว่า 5 ปีขึ้นไปแล้ว

## ปัจจัยที่เพิ่มโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำ (relapse rate)

- อายุ < 12 ปี
- ขนาดของต่อมไทรอยด์ > 2.5 เท่าของขนาดปกติ
- FT4 > 4 mg/dl เมื่อวินิจฉัย
- มี TRAb ขึ้นสูงเมื่อวินิจฉัย

## Ablative treatment of Graves' disease in children

แนะนำให้ทำในผู้ป่วย Graves' disease ที่มีโอกาสเกิด relapse hyperthyroidism สูง  
แนะนำให้ทำ surgery > RAI โดยเฉพาะที่อายุ < 5 ปี

การผ่าตัด แนะนำให้ทำ total or near-total thyroidectomy โดย high-volume surgeons เพื่อลดโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำ หรือภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด

สรุปคือ ในผู้ป่วยเด็กที่มีโอกาส relapse สูง ควรได้รับการรักษาด้วย ablative therapy และควรเลือกเป็น surgery โดยเฉพาะในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี เพราะ RAI ในเด็ก <5 yr จะกระตุ้นเกิด thyroid malignancy ได้ และการผ่าตัด แนะนำให้ทำแบบ Total หรือ near-total thyroidectomy โดย high volume surgeons เพราะลดโอกาสการ relapsed และภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดได้ดีกว่า

## Toxic nodular disease

แบ่งเป็น Toxic multinodular goiter, toxic adenoma

โดยก้อนในต่อมไทรอยด์เกิดการสร้างฮอร์โมนเพิ่มขึ้น โดยตัวเอง ส่งผลให้เกิดภาวะ hyperthyroidism การรักษาด้วยยาจึงมักไม่ได้ผล ดังนั้นหลักการการรักษาคควรเป็น ablative treatment

Ablative treatment ขึ้นอยู่กับตัวโรค

## Toxic Multinodular goiter (TMNG)

ผู้ป่วยมักมาด้วยก้อนขนาดใหญ่ มักมี compressive symptoms จึงแนะนำให้รักษาด้วยการผ่าตัด

พบในผู้สูงอายุ เพศหญิง โดยเฉพาะพื้นที่ขาดแคลนไอโอดีน

Ablative treatment แนะนำให้รักษาด้วยการผ่าตัด เพราะสามารถรักษาอาการ compression symptoms ได้ทันที ช่วยควบคุมภาวะ hyperthyroidism ได้เร็ว และลดโอกาสเกิด recurrent หรือ persistent hyperthyroidism ได้

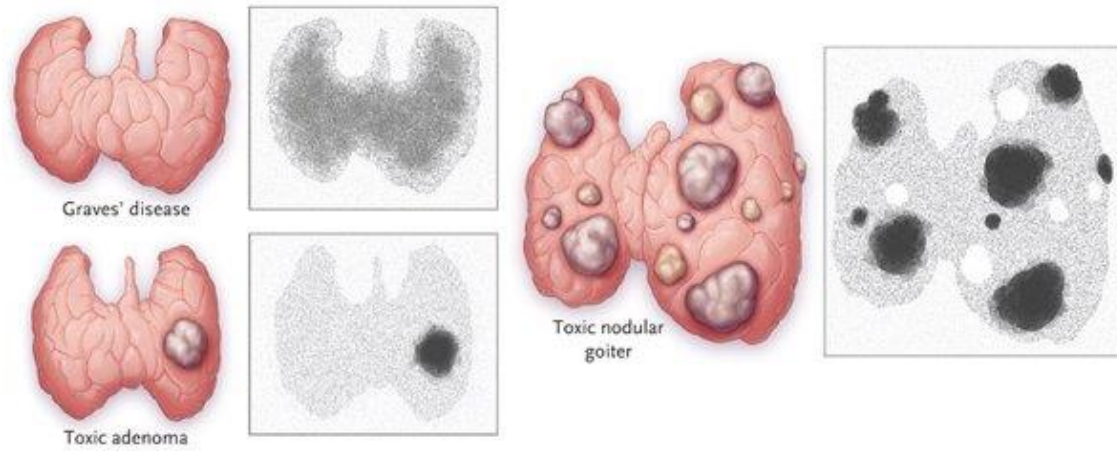


Fig. 5 Pathology of thyroid disease and thyroid scan finding

## ข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดใน Toxic multinodular goiter

- สงสัย thyroid cancer
- มีอาการ Compressive symptoms
- ลักษณะก้อนเป็น Substernal or retrosternal goiter
- ขนาดของต่อมไทรอยด์ > 80 gm
- มีโรคของต่อมพาราไทรอยด์ร่วม และต้องได้รับการผ่าตัด

## Ablative treatment แบบ RAI ใน Toxic Multinodular goiter

- อัตราการตอบสนองประมาณ 80% ใน 6 เดือน
- Relative compression symptoms 46%
- โอกาสกลับมาเป็น hyperthyroidism ซ้ำ 20%
- โอกาสเกิด hypothyroidism > 60% ใน 20 ปี

## Preoperative preparation

- ให้ยา Antithyroid drugs  $\pm$  beta blocker ตามข้อบ่งชี้ เพื่อให้ได้ euthyroid
- มักไม่ให้ SSKI และ Lugol's เพราะจะทำให้ hyperthyroid แย่ลง

การผ่าตัดระหว่าง Total and subtotal thyroidectomy

สำหรับ expert thyroid surgeon มีภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดไม่ต่างกัน แต่การทำ subtotal มีโอกาสเกิดการ recurrent hyperthyroidism และการทำ redo-surgery เพิ่มโอกาสเกิด complication มากขึ้น

ในผู้ป่วย Toxic multinodular goiter แนะนำให้ทำ subtotal thyroidectomy ในเด็กเมื่อ

1. ก้อนขนาดเล็ก ไม่มี compressive symptoms
2. คนไข้เป็น subclinical หรือมีอาการไม่มาก

Toxic adenoma

เป็น autonomous function ของ thyroid nodule การรักษาจึงเป็นการผ่าตัด โดย treatment of choice คือ lobectomy with isthmusectomy ซึ่งสามารถควบคุมภาวะ hyperthyroidism อย่างรวดเร็วเป็นวัน ข้อดีคือลดการเกิด recurrent หรือ persistent hypothyroidism (<1%) และลดการเกิดภาวะ hypothyroidism (<2%)

RAI in toxic adenoma

- ควบคุมภาวะ hyperthyroidism ได้ช้า ใช้เวลาประมาณ 1-2 เดือน
  - มีโอกาสเกิด persistent hyperthyroidism 6-18%
  - โอกาส recurrent hyperthyroidism 5.5%
  - มีโอกาสเกิด hypothyroidism > 60% ใน 20 ปี
- ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วย RAI ยกเว้นในรายที่ไม่สามารถดมยาสลบได้